Российский кардиологический журнал 2023;28(9):5584
doi:10.15829/1560-4071-2023-5584
https://russjcardiol.elpub.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

О классификации хронической сердечной недостаточности

Галявич А. С.[1], Недогода С. В.[2], Арутюнов Г. П.[3], Беленков Ю. Н.[4]

В статье обсуждаются вопросы классификации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Предложена новая классификация ХСН, показаны ее преимущества перед имеющимися. Приведены варианты примерных диагнозов в соответствии с новой классификацией ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, классификация, фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; [2]ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, Волгоград; [3]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; [4]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Галявич А. С.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Беленков Ю. Н. — академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agalyavich@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, РКО — Российское кардиологическое общество, СН — сердечная недостаточность, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМДП — трансмитральный допплеровский поток, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 22.08.2023
Принята к публикации 25.08.2023

CC BY 4.0

Для цитирования: Галявич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584. EDN ZGXELX

About the classification of heart failure

Galyavich A. S.[1], Nedogoda S. V.[2], Arutyunov G. P.[3], Belenkov Yu. N.[4]

The article discusses the classification of heart failure (HF). A novel HF classification and its advantages over the existing ones are shown. Variants of approximate diagnoses are given in accordance with the novel HF classification.

Keywords: heart failure, classification, ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

[1]Kazan State Medical University, Kazan; [2]Volgograd State Medical University, Volgograd; [3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [4]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Galyavich A. S.* ORCID: 0000-0002-4510-6197, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author: agalyavich@mail.ru

Received: 22.08.2023 **Accepted:** 25.08.2023

For citation: Galyavich A. S., Nedogoda S. V., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N. About the classification of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584. EDN ZGXELX

В настоящее время экспертами Российского кардиологического общества (РКО) активно обсуждается классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основанием для этого обсуждения стал ряд условий, сформировавшихся в первой четверти XXIв:

1. Расширение знаний о факторах риска и предшественниках ХСН.
2. Изменение этиологических факторов ХСН (роль пороков сердца как причины ХСН стала весьма незначительной).
3. Внедрение новых методов лекарственного и немедикаментозного лечения, включая пересадку сердца.
4. Цифровизация медицины.

Вначале уточним значение слова "классификация" и прилагающиеся к ней понятия. Классификация (от лат. *classis* — разряд и *facere* — делать) — система распределения каких-либо однородных предметов или понятий по определенным общим признакам[1]. Применительно к медицине (и к кардиологии, в частности) классификация подразумевает объединение групп пациентов по общим характеристикам (симптомам, признакам) для анализа проблемы. При этом важно правильно подобрать классификационные признаки. Классификационный признак — это свойство

[1] Словарь русского языка в 4-х т. Под ред. А. П. Евгеньевой. М.: Рус. яз.; Полиграфресурсы. 1999. с. 736.

Таблица 1

Классификация ХСН 1935г

1-я стадия	*Начальная, скрытая.* В покое отсутствие субъективных и объективных признаков нарушения гемодинамики. Они появляются только при физическом напряжении (одышка, чрезмерное утомление и т.п.).
2-я стадия	Наличие и в покое признаков нарушения гемодинамики — застойные явления в малом или же большом круге кровообращения. Наличие нарушений обмена и функций других органов. Период а. Недостаточность или правого, или левого сердца. Явления застоя, нарушения функций других органов и нарушения обмена веществ выражены слабо. Период б. Недостаточность и правого, и левого сердца. Явления застоя и нарушения обмена веществ и функций других органов выражены сильнее.
3-я стадия	*Терминальная, дистрофическая.* Недостаточность всего сердца, выраженные явления застоя, значительные нарушения обмена веществ и функций других органов и наличие структурных, морфологических и во всяком случае глубоких необратимых дистрофических изменений во всех органах.

объекта, которое используется для разделения на группы или классы в процессе классификации. Классификационный признак может быть качественным или количественным. В медицине классификационные признаки используются для определения диагноза или стадии заболевания[2].

Создание классификации (т.е. распределение по общим характеристикам) позволяет упростить последующую обработку информации, что является весьма важным в эпоху цифровизации медицины.

Проблема классификации ХСН активно обсуждалась в 30-е годы прошлого века. Вопрос о классификации ХСН был впервые обозначен профессором Г. Ф. Лангом [1]: "...кардиологическая секция Ленинградского имени С. П. Боткина отделения Всероссийского терапевтического общества подняла вопрос о выработке единой классификации сердечно-сосудистых заболеваний, так как не подлежало сомнению, что таковая является первым условием успеха общей плановой работы...". Пленум XII Всесоюзного съезда терапевтов 30 мая 1935г принял резолюцию, в которой указывалось, что "применяющаяся номенклатура болезней системы кровообращения... не соответствует нашим быстро развившимся за последнее десятилетие знаниям в этой области. Вследствие этого различные клинические школы, различные лечебно-профилактические учреждения Союза за последнее время применяют для обозначения многих болезней с.-с. системы свои различные новые термины. Этим в высшей степени затрудняется лечебно-профилактическая, статистическая и научная работа. Между тем правильная, отвечающая современным требованиям номенклатура и классификация болезней системы кровообращения имеет в настоящее время особо важное значение, потому что она необходима для организации плановой работы по борьбе со все возрастающей заболеваемостью и смертностью от болезней системы кровообращения". Эти мысли актуальны сегодня как никогда ранее в связи с высокими показателями смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране.

Приводим классификацию ХСН (табл. 1) в том виде, в каком она была опубликована [1].

Следует подчеркнуть, что на время создания данной классификации ХСН это было прогрессивным шагом в унификации оценки пациентов. Сегодня некоторые термины данной классификации выглядят весьма общими ("нарушения функций других органов и нарушения обмена веществ") и не конкретными ("выражены слабо, выражены сильнее"). Эти характеристики классификации весьма приблизительные, не поддаются количественному или хотя бы полуколичественному подсчету и могут трактоваться врачами весьма субъективно. Особые трудности для врачей представляет разграничение "а" и "б" периодов 2 стадии ХСН, а также разграничение 2б и 3 стадий ХСН.

В 2002г Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) было предложено видоизменить классификацию ХСН 1935г (табл. 2). Специалисты ОССН предложили новые термины — "адаптивное" и "дезадаптивное ремоделирование". За границу между низкой и нормальной фракциями выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была принята величина 45% [2].

Для уточнения стадии ХСН экспертами ОССН был предложен ряд эхокардиографических показателей:

Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии):

Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ ⩽45% и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ >5,5 см (индекс КДР ЛЖ >3,3 см/м^2).

Диастолическая дисфункция: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) + толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) ÷ 2 >1,3 см и/или ТЗСЖ >1,2 см и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального допплеровского потока (ТМДП) (E/A <1,0).

При этом относительная толщина стенок ЛЖ ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР не отличается от нормы и составляет ⩾0,45.

[2] https://alternativa-profi.ru/znacheniya/cto-takoe-klassifikacionnyi-priznak (02.08.2023).

Таблица 2

Классификация ХСН 2002г

I стадия	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка.
IIA стадия	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
IIБ стадия	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
III стадия	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

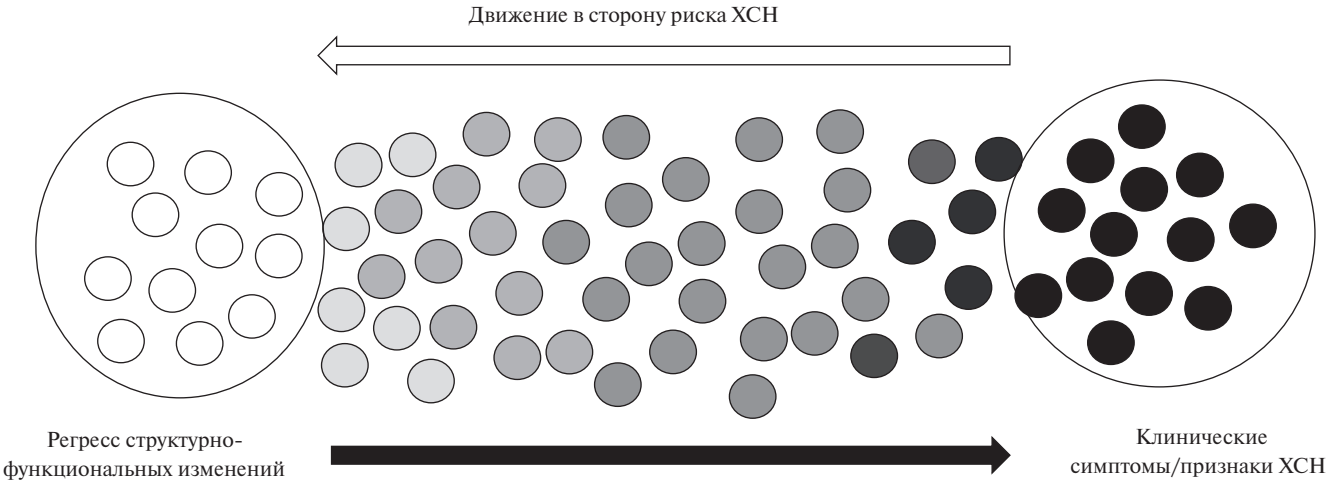

Рис. 1. Предсердечная недостаточность как переходная ("серая") зона.
Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) не отличается от нормы <0,70.

Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II А стадии):

Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) >0,70 и/или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ) >0,30 и <0,45.

Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + псевдонормальный тип спектра ТМДП ⩾1,1 и ⩽2,0.

Дезадаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует II Б стадии):

Систолическая дисфункция (см. в I стадии) + индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) >0,80 и/или относительная толщина стенок ЛЖ (ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР ЛЖ) ⩽0,30.

Диастолическая дисфункция (см. в I стадии) + рестриктивный тип спектра ТМДП >2,0.

Следует отметить, что за прошедшие два десятилетия классификация ХСН 2002г не получила широкого распространения, и практикующие врачи по-прежнему ориентировались на классификацию 1935г в силу ее простоты применения. Основными препятствиями для повсеместного распространения модифицированной классификации 2002г явились сложность в оценке адаптивного и дезадаптивного ремоделирования (необходимость замера и подсчета нескольких эхокардиографических показателей) и дискутабельные 45% ФВ ЛЖ. Тем не менее данная классификация явилась шагом вперед в подходах к оценке пациентов с ХСН и отражала мнение специалистов на тот момент.

Выше были отмечены предпосылки для создания новой классификации ХСН. В статье президента РКО академика РАН Е. В. Шляхто изложены основные положения новой классификации ХСН [3]. Приводим фрагмент данной работы, в которой обозначено одно из главных направлений в решении проблем ХСН. "Сегодня особую значимость приобретает не только лечение пациентов с уже сформировавшейся сердечной недостаточностью (СН), но и ее первичная профилактика, т.е. предотвращение или отдаление появления первых симптомов СН. Необходим так называемый "сдвиг влево" — фокус на начальные этапы сердечно-сосудистого континуума, акцент на те заболевания и состояния, при которых риск развития СН особенно высокий" (рис. 1).

Таблица 3

Классификация ХСН РКО 2023г (проект)

Риск развития сердечной недостаточности: наличие заболеваний и состояний с высоким риском развития ХСН.
Предсердечная недостаточность: отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом. Наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида.
Стадия 1. Проявляющаяся клинически сердечная недостаточность: наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца.
Стадия 2. Далеко зашедшая, клинически тяжелая сердечная недостаточность: тяжелые симптомы и признаки ХСН в покое, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизировать терапию ХСН или непереносимость терапии ХСН.

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Классификационные признаки ХСН с низкой ФВ

	Клинические	Лабораторные (уровень натрийуретического пептида выше нормы)	Эхокардиографические (ФВ ЛЖ <50%)
Риск ХСН	Проявления имеющихся заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет и т.д.)	-	-
Предсердечная недостаточность	Проявления имеющихся заболеваний + структурные и/или функциональные изменения сердца (например, гипертрофия левого желудочка)	+	-
1 стадия ХСН	Одышка, пастозность голеней	+	+
2 стадия ХСН	Одышка, пастозность (отеки) голеней + скопление жидкости в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит)	+	+

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

"Это, главным образом, такие заболевания, как артериальная гипертензия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, противоопухолевая терапия. Выделение стадии (группы пациентов), при которой риск развития СН рассматривается как высокий или очень высокий (предстадия СН), является критически важным для акцента внимания врача прежде всего на профилактические стратегии, снижающие сердечно-сосудистые риски, включая риск развития СН, информирование пациента о прогнозе и повышении мотивации к соблюдению рекомендаций".

Среди стратегий ведения новых выделенных групп пациентов в статье перечислены такие методы, как "консультирование по вопросам малоподвижного образа жизни, ожирения, курения сигарет и злоупотребления алкоголем; лечение артериальной гипертензии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с достижением целевого уровня артериального давления; лечение статинами; применение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, снижающих риск госпитализации при СН; оптимальная терапия имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, включая назначение и титрование бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих систолическую дисфункцию".

Проект новой классификации ХСН РКО представлен в таблице 3.

В данном проекте предлагаются простые и доступные в повседневной практике классификационные признаки ХСН: клинические (одышка, отеки, скопление жидкости в полостях), эхокардиографические (ФВ ЛЖ) и лабораторные (увеличение уровня натрийуретического пептида) (табл. 4).

С нашей точки зрения, требования к классификации ХСН (как и к любой классификации в медицине) можно уложить в правило трех "**П**". Классификация должна быть:

Простой — без подразделения на подпункты;

Понятной — в отношении применяемых терминов;

Практичной — удобной в применении.

В соответствии с этим предлагаемый проект классификации ХСН РКО вполне соответствует этим критериям:

простая — всего 2 стадии без подразделения на периоды А и Б;

понятная — используются простые характеристики;

практичная — проще работать.

Можно выделить еще некоторые особенности классификации ХСН РКО.

1. Нацеливает врачей на более тщательное ведение пациентов с факторами риска и предрасполагающими к ХСН состояниями.

2. Упрощает оценку состояния пациентов со стадиями 1 и 2.

3. Облегчает проведение статистической обработки.

Следует отметить, что пациенты с риском ХСН и с предсердечной недостаточностью представляют неоднородные группы. Это требует совершенствования имеющихся диагностических алгоритмов.

В настоящее время активно обсуждается еще одна проблема ХСН — виды (типы) ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ.

В 2016г эксперты Европейского общества кардиологов предложили выделить ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ [4]. Основанием к такому нововведению был посыл: стимуляция исследований (?!) по изучению характеристик, патофизиологии и подходов к лечению пациентов с промежуточной ФВ. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021г термин "промежуточная" был заменен на термин "умеренно сниженная" ФВ ЛЖ [5], но опять же без каких-либо веских оснований. Более того, нет никаких клинических исследований по доказательству пользы основных классов лекарств у пациентов с промежуточной (умеренно сниженной) ФВ ЛЖ. Скорее всего это связано с тем, что ФВ ЛЖ может меняться под влиянием лечения, переходя те самые условные границы ФВ ЛЖ 40-50%. Формулировка в отношении лекарственного лечения пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ звучит как "применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента... бета-блокаторов... антагонистов альдостерона... блокаторов рецепторов неприлизина и ангиотензина... может быть рассмотрено" [5]. Для практикующего врача это означает, что данную группу пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ нужно лечить именно этими основными (базисными) лекарствами, поскольку ничего другого взамен не предлагается.

В рекомендациях AHA/ACC/HFSA 2022г выделены 4 вида ХСН: низкая, сохраненная, умеренно сниженная, улучшившаяся [6] (иногда слово "improved" переводят на русский язык как "восстановленная" или "улучшенная", однако с точки зрения происходящего процесса в миокарде при ХСН лучше использовать термин "улучшившаяся"). Эксперты отмечают два важных обстоятельства в динамике ХСН: 1) улучшение ФВ ЛЖ не означает полного восстановления миокарда или нормализации функции сердца, 2) ФВ ЛЖ может снижаться после отмены лекарственных препаратов.

С нашей точки зрения, выделение групп пациентов с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (как и выделение других подгрупп с ФВ ЛЖ между 40% и 50%) совершенно безосновательно и лишено практического смысла. Приводим свои доводы.

1) Отнесение пациента к подгруппе с умеренно сниженной или низкой ФВ ЛЖ полностью зависит от квалификации врача, проводящего эхокардиографию.

2) Лечение пациентов с низкой ФВ ЛЖ и умеренно сниженной ФВ ЛЖ не отличаются. В качестве аргумента можно привести типичную клиническую ситуацию, когда у пациента ФВ ЛЖ накануне была 39%, а через 3 дня стала 41%. Какие действия должен предпринять врач? Изменить стратегию лечения? Предложить другому специалисту пересчитать ФВ ЛЖ на другом приборе?

3) По поводу предлагаемой формулировки "улучшившаяся" ХСН также можно высказать большие сомнения. Так, пациент, выписанный из стационара с диагнозом ХСН с "улучшившейся" ФВ ЛЖ, зная о том, что у него имеется улучшение, снижает число лекарств (или отменяет совсем). Через 2-3 недели возникает ухудшение состояния. Диагноз у данного пациента будет изменен на "ХСН с низкой ФВ ЛЖ" или "ХСН с ухудшившейся ФВ ЛЖ"?

В любом случае, добавление иных видов ХСН, кроме ХСН с низкой ФВ и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ не принесет пользы ни врачам (будет только усложнять работу практическим врачам), ни пациентам, поскольку будет их дезориентировать и расхолаживать в отношении соблюдения врачебных рекомендаций.

С учетом приведенных выше аргументов считаем, что в силу большой загруженности врачей практичнее разделить ХСН на 2 типа — ХСН с низкой и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В соответствии с классификацией ХСН эксперты РКО предлагают следующие примеры формирования диагнозов:

Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск 3. Дислипидемия. Высокий риск ХСН.

Сахарный диабет 2 типа. ХБП 3а стадия. Предсердечная недостаточность.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения 3 функционального класса (ФК). Предсердечная недостаточность.

ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. Аортокоронарное шунтирование в 2018г. ХСН 1 стадия. 2 ФК.

ИБС: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 2020г). ХСН 2 стадия. 3 ФК. Аневризма ЛЖ. Правосторонний гидроторакс.

Дилатационная кардиомиопатия неуточненная. ХСН 2 стадия. 3 ФК. Двусторонний гидроторакс.

Высказанные выше предложения по классификации ХСН РКО, на наш взгляд, отражают совре-

менную ситуацию, сложившуюся в результате накопления научных сведений по этиологии, патогенезу, клинике и профилактике ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lang GF. Questions of cardiology. OGIZ State Publishing House of Biological and Medical Literature. Leningrad Branch, 1936. p. 147. (In Russ.) Ланг Г.Ф. Вопросы кардиологии. ОГИЗ Государственное издательство биологической и медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1936. с. 140.
2. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
3. Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.