Содержание

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ 8

ГЛАВА 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ 9

ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЯ ХСН 9

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ 9

ГЛАВА 5. ТЕРМИНОЛОГИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ПРИ ОПИСАНИИ СН 11

ГЛАВА 6. КЛАССИФИКАЦИЯ СН 12
6.1. Классификация СН по ФВ ЛЖ 12
6.2. Классификация СН по длительности течения 13
6.3. Классификация СН по стадиям болезни (Стражеско-Василенко) 13
6.4. Классификация СН по выраженности симптомов 13
6.5. Отечественная классификация ХСН 14

ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИКА СН 14
7.1. Симптомы и клинические признаки 14
7.2. Диагностические исследования при СН 15
7.2.1. Натрийуретические гормоны 16
7.2.2. Рентгенография грудной клетки 18
7.2.3. Лабораторные анализы 18
7.2.4. Эхокардиография 18
7.2.4.1. Оценка систолической функции ЛЖ 18
7.2.4.2. Оценка диастолической функции ЛЖ 20
7.2.4.3. Оценка правых отделов сердца 22
7.2.5. Чреспищеводная ЭхоКГ 22
7.2.6. Стресс – ЭхоКГ 23
7.2.7. Магнитно-резонансная томография 23
7.2.8. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и изотопная вентрикулография 23
7.2.9. Позитронно-эмиссионная томография 24
7.2.10. Коронарная ангиография 24
7.2.11. Компьютерная томография сердца 24
7.2.12. Дополнительные методы исследования 24
7.2.12.1. Катетеризация сердца и биопсия миокарда 24
7.2.12.2. ЭКГ тесты с физической нагрузкой 24
7.2.12.3. Генетическое тестирование 24
7.2.12.4. Холтеровский мониторинг ЭКГ 24
7.3. Алгоритм постановки диагноза СН 25

ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА 25

ГЛАВА 9. ЗАДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ ХСН 26

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА ХСН 27
10.1. Контроль ФР у больных с высоким риском СС осложнений 28
10.2. Контроль ФР у больных с низким и средним риском ССЗ 28
10.3. Артериальная гипертония 28
10.4. Лечение ИБС 29
10.5. Сахарный диабет 30
10.5.1. Сахароснижающие средства и риск развития ХСН 30
10.6. Клапанные пороки сердца 31
10.7. Другие ФР 32

ГЛАВА 11. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ УХОДА ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ХСН 32
11.1. Контроль массы тела 34
11.2. Трофологический статус и диета больных ХСН 34
11.3. Ограничение потребления соли 34
11.4. Ограничение потребления жидкости 35
11.5. Общие рекомендации и режим 35
11.5.1. Вакцинация 35
11.5.2. Путешествия 35
11.5.3. Курение 35
11.5.4. Алкоголь 35
11.5.5. Сексуальная активность 35
11.6. Психологическая реабилитация и создание школ амбулаторного наблюдения для больных ХСН 36
11.7. Режим физической активности и физическая реабилитация пациентов с ХСН 36
11.7.1. Распорядок дня 36
11.7.2. Физические тренировки 36
11.7.3. Проблемы безопасности при назначении физических нагрузок 37
11.7.4. Назначение физических тренировок у пациентов с ИКД 37
11.8. Усиленная наружная контрпульсация 38

ГЛАВА 12. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХСН. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ 38
12.1. Основные препараты для медикаментозного лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца (СНнФВ <40% и СНпФВ 40–49%) 38
12.1.1. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые у всех больных 38
12.1.1.1. Ингибиторы АПФ 38
12.1.1.1.1. Побочные эффекты при применении иАПФ 42
12.1.1.1.1.1. Сухой кашель 42
12.1.1.1.1.2. Симптомная гипотония 42
12.1.1.1.1.3. Непереносимость иАПФ 42
12.1.1.1.2. Практические вопросы применения иАПФ при ХСН (дозы, тактика лечения, меры предосторожности) 42

12.1.1.2. Антагонисты рецепторов к AII 44
12.1.1.3. Возможности комбинирования иАПФ и АРА в лечении больных ХСН 45
12.1.1.4. Алгоритм назначения блокаторов РААС (иАПФ и АРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек 46
12.1.1.5. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) 46
12.1.1.6. Блокаторы β-адренергических рецепторов 48
12.1.1.6.1. Ивабрадин при непереносимости БАБ у больных ХСН II–IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом с ЧСС более 70 уд./мин 52
12.1.1.7. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) 52
12.1.1.7.1. Алгоритм назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек 54
12.1.2. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые в определенных клинических ситуациях 54
12.1.2.1. Диуретические (мочегонные) средства в лечении ХСН 54
12.1.2.1.1. Общие вопросы дегидратационной терапии ХСН 56
12.1.2.1.2. Характеристика основных диуретиков, применяемых при лечении ХСН 56
12.1.2.1.3. Рефрактерный отечный синдром 59
12.1.2.1.4. Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек 59
12.1.2.2. Сердечные гликозиды 59
12.1.2.3. Ивабрадин 61
12.1.2.4. Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакор) 62
12.1.2.5. Антикоагулянты в лечении больных ХСН 63
12.1.2.5.1. Низкомолекулярные гепарины при наличии венозных тромбозов и высоком риске их развития 63
12.1.2.5.2. Оральные антикоагулянты для предотвращения риска тромбоэмболий . . . 63
12.1.2.6. Коэнзим Q10 66
12.1.3. Препараты, не влияющие на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях 67
12.1.3.1. Антиаритмические средства в лечении ХСН с желудочковыми нарушениями сердца (IIb A) 67
12.1.3.2. Блокаторы медленных кальциевых каналов при недостаточном контроле АД и легочной гипертонии 69
12.1.3.3. Внутривенные препараты железа при сопутствующей железодефицитной анемии (IIa B) 69
12.1.3.4. Статины при ишемической этиологии ХСН (IIb A) 69
12.1.3.5. Антиагреганты (в частности, аспирин) в лечении ХСН (IIb B) 70
12.1.3.6. Цитопротекторы (триметазидин медленного высвобождения) при лечении ХСН ишемической этиологии (IIa A) 71
12.1.3.7. Периферические вазодилататоры (IIb B) 72
12.1.3.8. Негликозидные инотропные средства в лечении ХСН при симптомной гипотонии и острой декомпенсации сердечной деятельности (IIb B) 72
12.1.4. Средства, не рекомендованные к применению при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ 72
12.2. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) 72
12.2.1. Ингибиторы АПФ 73
12.2.2. Антагонисты рецепторов к AII 73
12.2.3. Блокаторы β-адренергических рецепторов 73
12.2.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов 74
12.2.5. Диуретики 74
12.2.6. Блокаторы медленных кальциевых каналов 74
12.2.7. Блокатор If-токов синусового узла 75
12.2.8. Сердечные гликозиды 75
12.2.9. Сакубитрил/валсартан (АРНИ) 75
12.2.10. Лечение СНсФВ в особых группах 75

ГЛАВА 13. ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХСН 76
13.1. Диагностические тесты у пациентов с подозрением на ОДСН 76
13.1.1. Рентгенография органов грудной клетки 76
13.1.2. Электрокардиограмма (ЭКГ) 76
13.1.3. Эхокардиография (ЭхоКГ) 76
13.1.4. Натрийуретические пептиды 77
13.1.5. Сердечные тропонины 77
13.1.6. Креатинин и электролиты 78
13.2. Показания к госпитализации 78
13.2.1. Критерии госпитализации и направления в отделение интенсивного наблюдения 78
13.3. Первичная тактика ведения пациентов, госпитализированных с ОДСН 78
13.4. Назначение препаратов у пациентов с ОДСН 79
13.4.1. Оксигенотерапия 79
13.4.2. Диуретики 80
13.4.3. Вазодилататоры 81
13.4.4. Препараты с положительным инотропным действием 81
13.5. Коррекция основной терапии у пациентов с ОДСН 82

ГЛАВА 14. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СННФВ 82
14.1. Имплантация обычных (правожелудочковых) электрокардиостимуляторов 82
14.1.1. Имплантация ЭКС у пациентов с бессимптомными паузами 83
14.2. Бивентрикулярная стимуляция – сердечная ресинхронизирующая терапия 83
14.3. Имплантация СРТ у пациентов с показаниями к имплантации ЭКС 85
14.4. Постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора 85
14.5. Программирование ИКД и СРТ 86

ГЛАВА 15. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХСН 87
15.1. Стенокардия 87
15.2. Клапанные пороки сердца 87
15.2.1. Больные с аортальным стенозом и ХСН 87
15.2.2. Вторичная аортальная регургитация (недостаточность) 87
15.2.3. Больные с хронической митральной регургитацией. Первичная (органическая) митральная регургитация (недостаточность) 87
15.2.4. Больные с хронической митральной регургитацией. Вторичная митральная регургитация (недостаточность) 88
15.2.5. Трикуспидальная (трехстворчатая) регургитация (недостаточность) 88
15.3. Механическая поддержка кровообращения у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью 88
15.4. Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения 89
15.4.1. Показания к ТС 89
15.4.1.1. Абсолютные показания к ТС 89
15.4.1.2. Относительные противопоказания (все пункты, перечисленные в этом подразделе, имеют IIb C): 90
15.4.2. Абсолютные противопоказания 91
15.4.3. Ведение реципиентов трансплантированного сердца в послеоперационном периоде 91
15.4.4. Отторжение сердечного трансплантата 92
15.4.4.1. Клинические признаки отторжения сердечного трансплантата 92
15.4.5. Васкулопатия сердечного трансплантата 92
15.4.6. Медикаментозная терапия у реципиентов трансплантированного сердца 92

ГЛАВА 16. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХСН 94

ГЛАВА 17. ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ СН 95
17.1. Диагностика 95
17.2. Прогноз 95
17.3. Особенности медикаментозного лечения СН 95
17.4. Немедикаментозные методы лечения 96

ГЛАВА 18. ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК (КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК) 97

ГЛАВА 19. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И/ИЛИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 104

ГЛАВА 20. ХСН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 106

ГЛАВА 21. ДЕПРЕССИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СН 107
21.1. Рутинный скрининг на депрессию пациентов с СН и оценка прогностической важности 107
21.2. Диагностика депрессии в условиях общесоматического стационара и амбулаторно кардиологами, терапевтами и врачами общей практики 108
21.3. Немедикаментозное лечение депрессии и тревоги у пациентов с СН 108
21.4. Медикаментозное лечение депрессии и тревоги у пациентов с СН 108

ГЛАВА 22. САРКОПЕНИЯ 110

ГЛАВА 23. КАХЕКСИЯ 110

ГЛАВА 24. АНЕМИИ И ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С СН 111

ГЛАВА 25. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОСЛЕ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 112
25.1. Антрациклиновая кардиотоксичность 114
25.2. Кардиомиопатия при лечении трастузумабом (герцептином) 118
25.3. Профилактика и лечение кардиотоксичности 118
25.4. Лучевая терапия 119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 160

СПИСОК АББРЕВИАТУР (ИССЛЕДОВАНИЯ) 162

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.
Классификация хронической сердечной недостаточности ОССН (2002 г.) 164

DOI: 10.18087/cardio. 2475

Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение

Мареев В. Ю.[1] (сопредседатель рабочей группы), Фомин И. В.[2] (сопредседатель рабочей группы), Агеев Ф. Т.[3], Беграмбекова Ю. Л.[1], Васюк Ю. А.[4], Гарганеева А. А.[5], Гендлин Г. Е.[6], Глезер М. Г.[7], Готье С. В.[8], Довженко Т. В.[9], Кобалава Ж. Д.[10], Козиолова Н. А.[11], Коротеев А. В.[12], Мареев Ю. В.[17], Овчинников А. Г.[3], Перепеч Н. Б.[13], Тарловская Е. И.[2], Чесникова А. И.[14], Шевченко А. О.[8], Арутюнов Г. П.[6], Беленков Ю. Н.[7], Галявич А. С.[15], Гиляревский С. Р.[16], Драпкина О. М.[17], Дупляков Д. В.[18], Лопатин Ю. М.[19], Ситникова М. Ю.[20], Скибицкий В. В.[21], Шляхто Е. В.[20]

1 – «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10
2 – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
3 – ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
4 – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
5 – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а
6 – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
7 – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
8 – ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» МЗ РФ, 123182, г. Москва, Щукинская улица, д. 1
9 – ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии» ФМИЦПН имени В. П. Сербского МЗ РФ, 119034 Москва, Кропоткинский пер., д. 23
10 – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
11 – ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
12 – АО «ШВАБЕ» Ростех, 129366, Москва, проспект Мира, д. 176
13 – ФГБОУ ВО «СПбГУ», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
14 – ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29
15 – ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
16 – ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
17 – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
18 – ГБУЗ «СОККД» 443070, Самара, ул. Аэродромная, д. 43
19 – ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
20 – ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
21 – ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Ключевые слова: рекомендации, сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности, миокард, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс сердечной недостаточности, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, физические тренировки

DOI: 10.18087/cardio. 2475

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

Mareev V. Yu. [1], Fomin I. V. [2], Ageev F. T. [3], Begrambekova Yu. L. [1], Vasyuk Yu. A. [4], Garganeeva A. A. [5], Gendlin G. E. [6], Glezer M. G. [7], Gautier S. V. [8], Dovzhenko T. V. [9], Kobalava Zh. D. [10], Koziolova N. A. [11], Koroteev A. V. [12], Mareev Yu. V. [17], Ovchinnikov A. G. [3], Perepech N. B. [13], Tarlovskaya E. I. [2], Chesnikova A. I. [14], Shevchenko A. O. [8], Arutyunov G. P. [6], Belenkov Yu. N. [7], Galyavich A. S. [15], Gilyarevsky S. R. [16], Drapkina O. M. [17], Duplyakov D. V. [18], Lopatin Yu. M. [19], Sitnikova M. Yu. [20], Skibitsky V. V. [21], Shlyakhto E. V. [20]

1 – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192
2 – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950
3 – Russian Cardiology Science and Production Center, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia
4 – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473
5 – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012
6 – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997
7 – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991
8 – Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Shchukinskaya 1, Moscow 123182
9 – V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Kropotkinskiy pereulok 23, Moscow, 119034
10 – Peoples Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198
11 – Academician E. A. Vagner Perm State Medical University, Petropavlovskaya 26, Perm 614000
12 – JSC «Shvabe», prospect Mira 176, Moscow, 129366
13 – Saint-Petersburg State University, University Embankment 7/9, St.-Petersburg 199034
14 – Rostov State Medical University, Nahichevansky av. 29, Rostov-on-Don 344022
15 – Kazan State Medical University, Butlerova 49, Kazan 420012
16 – Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaya 2/1, Moscow 123995
17 – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia
18 – Samara Regional Clinical Cardiology Center, Aerodromnaya 43, Samara 443070
19 – Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd 400131
20 – Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St.-Petersburg 197341
21 – Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

Keywords: guidelines, heart failure, chronic heart failure, acute decompensated heart failure, myocardium, left ventricular ejection fraction, functional class of heart failure, ACE inhibitors, beta-adrenergic blocker agents, mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, physical exercises

Глава 1. Введение

В этой короткой преамбуле хотелось бы обозначить несколько определяющих позиций в данном документе. Принятие в 2003, 2006, 2009 и 2013 годах съездами ОССН и РКО (ВНОК) Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (1-й, 2-й, 3-й и 4-й пересмотры) позволило реально улучшить и унифицировать диагностику и лечение декомпенсации сердечной деятельности в России. Хотя за прошедшее десятилетие удалось приблизиться к международным стандартам и технологиям лечения декомпенсации сердечной деятельности, на этом пути все еще имеется немало резервов. С 2010 года ОССН стало ассоциированным членом РНМОТ, что вполне естественно, так как большинство пациентов с ХСН впервые попадают в поле зрения терапевтов. Поэтому при создании 5-го пересмотра Рекомендаций особое внимание уделялось практической направленности, важной для реальной клинической практики не только кардиологов, но и терапевтов, врачей общей практики.

В 5-м пересмотре Рекомендаций появилось несколько новых разделов. Текст рекомендаций дополнен алгоритмами диагностики и лечения ОДСН. Существенно уточнены и добавлены разделы по коморбидности, определению качества проведенного лечения, амбулаторного ведения больных с ХСН и прогноза этой группы пациентов.

Основные положения Рекомендаций базируются на результатах крупных МРКИ, в подавляющем большинстве которых принимали участие российские клинические центры, на результатах мета-анализов, данных национальных программ, исследований и регистров, а также мнениях комитетов экспертов.

Рекомендации обобщают и анализируют имеющиеся на сегодняшний день данные в отношении диагностики, профилактики и лечения сердечной недостаточности для того, чтобы представить врачу краткое, ясное и доступное их изложение и дать «путеводную нить» в море современных исследований (медицине, основанной на доказательствах). Таким образом, Рекомендации являются не догмой, а руководством к действию.

Поскольку изложенные в рекомендациях выводы основываются на результатах исследований, полученных в определенных выборках пациентов, они не могут заменить индивидуальный подход к лечению отдельных больных, уникальных по своим личностным, генетическим, медицинским и другим характеристикам. В каждом клиническом случае врач вправе сделать самостоятельный выбор: целесообразно ли точно следовать рекомендациям, или с учетом существенных факторов требуется принять иное решение, отличное от усредненного подхода. Высшим критерием такого выбора всегда должна оставаться ожидаемая польза для конкретного пациента.

Учитывая, что РКО, его секция по СН и ОССН являются частью ЕОК, данные Российские рекомендации основываются на положениях Европейских рекомендаций (2005, 2008, 2012 и 2016 гг.) [1–4].

При подготовке текста учитывались и положения рекомендаций АКК и ААС (2005, 2009 и 2013 г.) [5–7] с дополнениями 2016, 2017 г. [8, 9].

В дополнение учтены некоторые позиции Общества СН Америки (ОСНА) 2006 и 2010 г. (с 2013 г. их рекомендации синхронизированы с ААС/АКК), в частности, касающиеся организации процесса лечения больных ХСН [10, 11]. Естественно, имеет место целый ряд уточнений, дополнений и изменений, учитывающих как национальные особенности, так и несколько отличную трактовку некоторых отнюдь не бесспорных положений крупных многоцентровых исследований.

Рекомендации неоднократно обсуждались на пленумах Президиума ОССН, были открыты для свободного обсуждения, и те замечания и дополнения, которые были конструктивными и способствовали реальному улучшению документа, мы использовали при подготовке его окончательной редакции, представленной и принятой на Конгрессе ОССН 10 декабря 2016 г. и утвержденной Съездом РКО 25 октября 2017 г. и Съездом РНМОТ 23 ноября 2017 г.

При оформлении основных положений Рекомендаций использована общепринятая шкала оценки их значимо-

Таблица 1. Классы рекомендаций

I	Очевидные доказательства, что предлагаемое лечение/воздействие успешно, полезно и эффективно у всех больных	Рекомендовано (всем больным)
IIA	Превалирует вес доказательств/точек зрения о пользе (эффективности) предлагаемого лечения/воздействия	Применение ДОЛЖНО быть рассмотрено
IIB	Не очевидные доказательства о пользе (эффективности) предлагаемого лечения/воздействия	Применение МОЖЕТ быть рассмотрено
III	Доказательства или общее соглашение, что лечение не полезно/неэффективно, а в некоторых случаях может быть вредно	НЕ рекомендовано
Уровни доказанности (достоверности данных)		
A	Факты получены по меньшей мере из двух рандомизированных исследований	
B	Факты получены из одного рандомизированного исследования или мета-анализа нерандомизированных исследований	
C	Совместная точка зрения специалистов	

сти, предусматривающая классы рекомендаций (I, IIa, IIb, III) и уровни доказанности положений (A, B, C), представленные в таблице 1.

Глава 2. Определение

ХСН – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом).

Глава 3. Этиология ХСН

Классически ХСН является финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологических процессах в организме (табл. 2).

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%) и СД (15,9%) [12]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН, при этом перенесенные ИМ или ОКС приводят к развитию СН у 15,3% [13]. Отмечается увеличение числа пациентов с пороками сердца (4,3%) с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана при снижении числа ревматических пороков.

Менее распространенными причинами формирования ХСН являются перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [14], токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенные (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и др.), анемии (12,3%) [15]. К числу частых причин ХСН также относятся ХОБЛ (13%), хроническая и пароксизмальная ФП (12,8%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%) [16].

Глава 4. Эпидемиология

Распространенность ХСН в западных странах варьирует от 1 до 2% в общей популяции, достигая 10% у лиц старше 70 лет [17]. По данным исследования ЭПОХА, в РФ СН диагностируется в 7–10% случаев, при этом ее распространенность существенно зависит от принятых для отбора пациентов критериев постановки диагноза [18–22]. Наличие жестких критериев увеличивает число пациентов с ХСН III–IV ФК, а использование более мягких критериев резко расширяет популяцию пациентов с I–II ФК ХСН. Наблюдение за репрезентативной выборкой Европейской части РФ (ЭПОХА-ХСН) выявило значительное увеличение числа больных ХСН за последние 16 лет с 4,9 до 8,5%. При этом абсолютное число пациентов, страдающих ХСН, увеличилось с 1998 г. более чем в 2 раза (с 7,18 до 12,35 млн. человек), а больных тяжелой СН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1% (с 1,76 до 4,5 млн. человек) [12]. Последние данные, базирующиеся на сведениях о госпитализированных пациентах, свидетельствуют о том, что частота СН в странах Европы снижается, причем в большей степени при СНнФВ, чем при СНсФВ [23, 24].

Согласно современным данным увеличение заболеваемости ХСН в России тесно ассоциировано с возрастом: так, более 65% российских больных ХСН старше 60 лет. При этом за последние 18 лет больные ХСН стали значительно старше, их средний возраст увеличился в среднем с 64±11,9 лет до 72,8±11,9 лет. На фоне регистрируемого увеличения возраста пациентов с ХСН гендерный состав не изменился, доля женщин в общей когорте заболевших составляет 72%, мужчин – 28% [12, 13, 25].

Широкая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных ХСН (в среднем 4,7 на 1 пациента) [25], в том числе недостаточный контроль уровня АД [26, 27] и ЧСС [28, 29], обусловливает раннее развитие и прогрессирование ХСН [25].

Основными причинами развития ХСН в РФ, как и в странах Европы и США, являются АГ (95,5%) и ИБС (69,7%) [12], а также их комбинация, встречающаяся более чем у половины больных ХСН [13]. Вклад данных нозологий в этиологическую структуру ХСН прогрессивно увеличивается с течением времени. За последние 10 лет «конкурирующими» причинами формирования ХСН стали перенесенный ИМ (19,7%) и наличие СД (22,7%).

Вместе с тем классические причины СН с течением времени встречаются значительно реже. Так, наличие пороков сердца, как причины декомпенсации ХСН, отмечено только у 4,3% больных. Одновременно с этим отмечается тенденция к увеличению числа больных ХСН с атеросклеротическим поражением аортального клапана в качестве этиологии СН. Диагностика миокардитов (3,6%) и ДКМП (0,8%) значительно занижена в общей популяции больных ХСН и завуалирована диагнозом ИБС: вместе с тем частота регистрации ДКМП как причины заболевания у больных ХСН III–IV ФК достигает 5% случаев, по данным исследования EuroHeart Survey (российская выборка), и 5,4% – по результатам исследования ЭПОХА – ХСН [14, 30].

Важными причинами развития ХСН остаются такие заболевания, как ХОБЛ (13%), ФП (12,8%) и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%). При этом сочетание постоянной формы ФП и АГ в последнее время приобретает все более важное значение в формировании ХСН [16, 31]. Таким образом, широкая распространенность факторов риска, увеличе-

Таблица 2. Причины СН (данная классификация не является всеохватывающей; кроме того, многие причины нередко пересекаются друг с другом)

- **Заболевания миокарда**
  - ИБС
  - АГ[1]
  - Кардиомиопатия[2]
    - Наследственная
      - Гипертрофическая
      - Дилатационная
      - Аритмогенная дисплазия ПЖ
      - Рестриктивная
      - Некомпактный миокард ЛЖ
    - Приобретенная
      - Миокардит (воспалительная кардиомиопатия)
        - Инфекционный
          - Бактериальный
          - Спирохетный
          - Грибковый
          - Протозойный
          - Паразитарный
          - Риккетсиозный
          - Вирусный
        - Связанный с иммунными нарушениями
          - Столбнячный анатоксин, вакцины, сывороточная болезнь
          - Лекарственные средства
          - Лимфоцитарный/гигантоклеточный миокардит
          - Саркоидоз
          - Аутоиммунный
          - Эозинофильный (синдром Черджа–Стросса)
        - Связанный с токсическим поражением миокарда
          - Препараты (химиотерапия)
          - Наркотики (кокаин)
          - Алкоголь
          - Отравление тяжелыми металлами (медь, железо, свинец)
      - Связанная с эндокринными нарушениями/нарушениями питания
        - Феохромоцитома
        - Дефицит витаминов (например, тиамина)
        - Дефицит селена
        - Гипофосфатемия
        - Гипокальциемия
      - При беременности
      - Инфильтративные заболевания
        - Амилоидоз
        - Злокачественные новообразования
- **Приобретенные пороки сердца**
  - Пороки митрального клапана
  - Пороки аортального клапана
  - Пороки трикуспидального клапана
  - Пороки клапана легочной артерии
- **Болезни перикарда**
  - Констриктивный перикардит
  - Перикардиальный выпот
- **Заболевания эндокарда**
  - Эндокардит с гиперэозинофилией (гиперэозинофильные синдромы)
  - Эндокардит без гиперэозинофилии (например, тропический эндомиокардиальный фиброз)
  - Фиброэластоз эндокарда
- **Врожденные пороки сердца**
- **Аритмии**
  - Тахиаритмии
    - Наджелудочковые
    - Желудочковые
  - Брадиаритмии
    - Синдром слабости синусового узла
- **Нарушение проводимости**
  - Атрио-вентрикулярная блокада
- **Состояния с высоким сердечным выбросом**
  - Анемия
  - Сепсис
  - Гипертиреоз
  - Болезнь Педжета
  - Артериовенозная фистула
- **Перегрузка объемом**
  - Почечная недостаточность
  - Введение жидкости в послеоперационном периоде

[1] – в развитии СН участвуют как периферические (артериальные), так и миокардиальные факторы.

[2] – прочие наследственные болезни также могут вызывать поражение сердца (например, болезнь Фабри).

ние числа этиологических причин развития ХСН формируют на современном этапе разработку стратегии лечения коморбидности при ХСН в качестве приоритетной задачи [32, 33].

Из года в год меняется соотношение пациентов с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ. С 2005 по 2017 г., по данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с сохраненной систолической функцией увеличилось на 21,5% и составило 53% в популяции больных ХСН. Вместе с тем ХСН с ФВ <40% регистрируется только у 24% пациентов [12]. По результатам Регистра ОССН 2012 г., СНсФВ диагностирована у 47% больных, СНнФВ – лишь у 26% больных. Однако при включении в анализ больных, находящихся на постоянной терапии диуретиками, это соотношение меняется: СНнФВ диагностируется у 46%, а доля больных СНсФВ уменьшается до 29% [34]. Аналогичные результаты получены в регистре ОРАКУЛ-РФ и Павловском Регистре: в период субкомпенсации после прогрессирования ХСН 75% пациентов имели ФВ ≥35% [35, 36]. СНсФВ регистрируется преимущественно у женщин пожилого и старческого возраста с недостаточно контролируемым течением АГ, СД, ХОБЛ. В то время как среди женщин, больных ХСН, частота СНсФВ достигает 68% [37]. Регистр по обращаемости в поликлиники пациентов с ХСН показал, что ФВ >50% обнаружена у 78% пациентов [38]. Исследования, проводившиеся в США, продемонстрировали постоянное увеличение числа таких больных, что позволило обозначить проблему ХСН с СНсФВ, как одну из неинфекционных эпидемий XXI века [24].

В России за 18-летний период наблюдения зарегистрирована отчетливая положительная динамика частоты использования основных лекарственных средств для лечения больных ХСН. Так, охват терапией блокаторами РААС увеличился в 2 раза и на сегодняшний день достигает 87% пациентов. Частота применения БАБ у больных ХСН составляет всего 60%. У больных ХСН III–IV ФК отмечается незначительное увеличение используемых основных лекарственных средств: блокаторов РААС до 89%, БАБ – до 65%.

Частота применения АМКР составляет 19,3% среди больных ХСН III–IV ФК NYHA. Вместе с тем отсутствие в терапии больных ХСН блокаторов РААС увеличивает риск общей смертности в течение года в 4,5 раза (p<0,0001), отсутствие БАБ – в 2,2 раза (p<0,0001) [15].

В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% больных, на протяжении 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню – еще 11%. В течение года повторно госпитализируются 60% больных [39]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализации каждого 2-го больного (49%) в стационары, имеющие кардиологические отделения, а диагноз ХСН фигурирует у 92% пациентов, госпитализированных в такие стационары [40]. В РФ среди всех больных, госпитализированных в стационары с ССЗ, ХСН явилась основной причиной госпитализации у 16,8% пациентов [37, 41].

Все вышесказанное обусловливает высокий уровень общей смертности пациентов с ХСН (6%), которая выше популяционной в 10 раз (ОШ=10,1, p<0,0001). Средняя продолжительность жизни больных ХСН I–II ФК составляет 7,8 лет (максимальное количество прожитых лет – 15,1), а среди больных ХСН III–IV ФК средняя продолжительность жизни – 4,8 года (максимальное количество прожитых лет – 10,1).

При постоянном наблюдении и лечении в условиях специализированного стационара частота летальных исходов среди больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% в год [61].

Глава 5. Терминология, используемая при описании СН

Левожелудочковая недостаточность – состояние, обусловленное неспособностью левого желудочка переместить в аорту всю кровь, притекающую к нему из легочных вен, и характеризующееся застоем крови в малом круге кровообращения.

Правожелудочковая недостаточность – состояние, обусловленное снижением сократительной способности правого желудочка, характеризующееся застоем в большом круге кровообращения.

Ортопноэ – (orthopnoae от греч. orthos – «прямой» и pnoae – «дыхание» – высокая степень одышки с вынужденным (полусидячим или сидячим) положением больного.

Острый отек легких (кардиогенный отек легких) – острое жизнеугрожающее состояние, в основе которого лежит острая левожелудочковая недостаточность, ведущая к патологическому накоплению внесосудистой жидкости в легочной ткани и альвеолах и приводящяя как к снижению функциональных способностей легких, так и к прогрессирующим нарушениям деятельности других органов и систем.

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность – период течения ХСН, который характеризуется быстрым усугублением/появлением симптомов сердечной недостаточности, что требует экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии.

Ремоделирование сердца – процесс изменения структуры, формы и функции камер сердца, инициируемый утратой части жизнеспособного миокарда или повреждающей перегрузкой, который обеспечивает вначале адап-

Таблица 3. Диагноз СН

Для постановки диагноза СН с низкой ФВ ЛЖ необходимо выявление 3-х ее компонентов:	
1.	Симптомы, типичные для СН
2.	Клинические признаки, типичные для СН*
3.	Низкая ФВ ЛЖ
Для постановки диагноза СН с сохраненной ФВ ЛЖ необходимо выполнение 4 условий:	
1.	Симптомы, типичные для СН
2.	Клинические признаки, типичные для СН*
3.	Нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ и отсутствие расширения ЛЖ
4.	Соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ/расширение ЛП) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ

* – признаки могут отсутствовать на ранних стадиях СН (особенно при СНнФВ), а также у больных после терапии диуретиками.

тацию сердца к изменившимся условиям, а затем – его прогрессирующую функциональную неполноценность.

Сердечная астма – приступы одышки и удушья, возникающие из-за застоя крови в легочных венах вследствие функциональной неполноценности левых отделов сердца.

Фракция выброса – показатель, представляющий собой отношение ударного объема крови ЛЖ к его конечно-диастолическому объему, выраженное в процентах.

Глава 6. Классификация СН

6.1. Классификация СН по ФВ ЛЖ

- ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)
- ХСН с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) (СНпФВ)
- ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)

Традиционно СН классифицируют в зависимости от ФВ ЛЖ. Фракция выброса – основной показатель систолической функции ЛЖ. Он показывает, какая доля объема ЛЖ выбрасывается в аорту с каждым сокращением сердца. Для ее вычисления ударный объем (т. е. разницу между конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами) следует разделить на конечно-диастолический объем. У больных с низкой сократимостью (т. е. с систолической дисфункцией) поддержание должного ударного объема во многом обеспечивается за счет расширения ЛЖ; иными словами, сердце выбрасывает в аорту меньшую долю (фракцию) от своего увеличенного объема. Чем тяжелее систолическая дисфункция, тем ниже ФВ и, как правило, шире ЛЖ.

Фракция выброса является одним из ключевых показателей гемодинамики при СН и имеет большое прогностическое значение: чем меньше ФВ, тем хуже прогноз. Традиционно в исследованиях с СН принимали участие больные исключительно с СНнФВ (обычно определяемой как ФВ <40%), т. е. имевшие нарушения систолической функции. И на сегодняшний день лишь для этих больных разработаны виды лечения, способные улучшать прогноз.

За последнее время в нескольких крупных клинических исследованиях наблюдались больные СН с сохраненной ФВ (обычно определяемой как ФВ >50%) и не имевшие иной патологии со стороны сердца, например, клапанных нарушений или заболеваний перикарда. Для описания СН у этих больных был предложен термин «СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)». Больные с промежуточными значениями ФВ (от 40 до 49%) определяются, как имеющие «промежуточную» ФВ ЛЖ (СНпФВ) и, по всей видимости, их следует отнести к категории пациентов с незначительной систолической дисфункцией.

При подозрении на СНсФВ эхокардиографическое исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение ЛП (ИОЛП >34 мл/м^2) и гипертрофию ЛЖ (ИММЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м^2 у женщин (более подробно об оценке диастолической функции см. главу «Диагностика СН»).

Диагностировать СНсФВ значительно труднее, чем СНнФВ, поскольку в этом случае необходимо последовательно исключить все возможные внесердечные заболевания, которые могли бы объяснить имеющиеся у больного симптомы (например, анемию или хронические болезни легких и т. д.) [42, 43].

Принципы постановки диагноза ХСН представлены в таблице 3. Они включают наличие симптомов, клинических признаков и доказательств поражения сердца. Обычно у больных СНсФВ отсутствует расширение ЛЖ, однако часто отмечается увеличение толщины стенок ЛЖ и расширение ЛП. У большинства больных с сохраненной ФВ ЛЖ можно выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ, которая считается наиболее вероятной причиной развития СН у этих больных (отсюда и 2-й термин, использовавшийся ранее для ее описания – «диастолическая СН») [42, 43].

Вычисление ФВ во многом зависит от выбора визуализирующего метода и способа ее расчета, а также от навыков оператора. Установлено, что современные и более чувствительные способы оценки систолической функции ЛЖ позволяют обнаружить нарушение сократимости даже у тех больных, у которых ФВ сохранена. Поэтому при описании больных СН лучше воспользоваться тер-

минами «сохраненная/сниженная ФВ», нежели «сохраненная/сниженная систолическая функция» [44, 45].

6.2. Классификация СН по длительности течения

Важно помнить о том, что после соответствующего лечения больной СН может не иметь никаких симптомов. В тех случаях, когда нарушение работы сердца не сопровождается клиническими проявлениями, говорят о бессимптомной СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ (независимо от причины СН). Если СН прослеживается на протяжении определенного времени, то ее обозначают как хроническую. Больной СН, у которого на фоне соответствующего лечения отсутствует прогрессирование заболевания на протяжении, по меньшей мере, 1 месяца, считается стабильным. При усугублении ХСН говорят о декомпенсации. Это усугубление может произойти внезапно (острая СН), характеризуется существенным увеличением риска смерти и обычно приводит к госпитализации. Впервые возникшая СН может дебютировать остро (например, в момент ИМ) или, наоборот, нарастать постепенно, переходя от бессимптомной дисфункции сердца к клинически выраженной СН. В ходе лечения клинические проявления СН могут уменьшиться или вообще исчезнуть (в таких случаях говорят о достижении компенсации), однако дисфункция сердца часто остается без изменений, и такие больные имеют высокий риск повторной декомпенсации. Иногда причина СН может быть полностью устранима (например, при остром вирусном миокардите). В ряде других случаев, например, при идиопатической дилатационной кардиомиопатии с помощью современной терапии (иАПФ/АРА, БАБ, АМКР, АРНИ) можно достичь существенного улучшения или даже полного восстановления систолической функции ЛЖ. До сих пор в литературе часто встречается термин «застойная СН», который относится к больным острой или хронической СН, у которых отмечаются застойные явления, связанные с задержкой жидкости. В отличие от других симптомов СН застойные явления могут быть полностью устранены с помощью диуретиков. Важно понимать, что многие из представленных определений СН могут быть применены у одного и того же больного в зависимости от стадии заболевания.

6.3. Классификация СН по стадиям болезни (Стражеско-Василенко)

По стадиям ХСН:

- I стадия. Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.
- IIА 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.

6.4. Классификация СН по выраженности симптомов

Для описания выраженности симптомов СН традиционно используют ФК по NYHA (табл. 4). Именно на основании этой классификации отбирались больные для участия в большинстве рандомизированных исследований с СН. Больные с I ФК не имеют каких-либо симптомов, связанных с заболеванием сердца; больные со II, III или IV ФК имеют соответственно незначительные, умеренные и выраженные симптомы СН.

Важно отметить, что выраженность симптомов слабо ассоциируется с систолической функцией ЛЖ, и хотя и существует четкая связь между тяжестью симптомов и выживаемостью больных СН, больные с минимальными симптомами могут иметь относительно высокий абсолютный риск госпитализации и смерти [46–48]. Симптомы также могут претерпевать быстрое изменение. Так, у больного с минимально выраженными симптомами может внезапно развиться одышка в покое из-за возникновения аритмии; состояние же декомпенсированного больного с отеком легких может быстро улучшиться при назначении диуретиков. Прогрессирование симптомов свидетельствует о высоком риске госпитализации

Таблица 4. Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Класс	Описание
I	Имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильную усталость, сердцебиение и одышку.
II	Заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку.
III	Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку.
IV	Заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

Таблица 5. Симптомы и признаки, типичные для СН

- **Симптомы**
  - Типичные
    - Одышка
    - Ортопноэ
    - Ночные приступы сердечной астмы
    - Плохая переносимость физической нагрузки
    - Утомляемость, усталость, увеличение времени восстановления после прекращения нагрузки
    - Отек лодыжек
  - Менее типичные
    - Ночной кашель
    - Свистящее дыхание
    - Увеличение веса (>2 кг/нед.)
    - Потеря веса (при выраженной СН)
    - Чувство переполнения в животе
    - Потеря аппетита
    - Спутанность сознания (особенно у пожилых)
    - Депрессия
    - Сердцебиение
    - Обмороки
- **Признаки**
  - Специфичные
    - Набухание шейных вен
    - Гепатоюгулярный рефлюкс
    - Третий тон сердца (ритм галопа)
    - Смещение верхушечного толчка влево
    - Систолический шум
  - Менее специфичные
    - Периферические отеки (лодыжек, крестца, мошонки)
    - Хрипы в легких (крепитация)
    - Притупление в нижних отделах легких (плевральный выпот)
    - Тахикардия
    - Нерегулярный пульс
    - Тахипноэ (>16 дых. движ./мин)
    - Увеличение печени
    - Асцит
    - Кахексия

и смерти и поэтому должно являться сигналом для внесения изменений в лечение. Уменьшение выраженности симптомов (в идеале до их полного исчезновения) является 1 из 2 основных целей лечения СН (другой основной целью является снижение заболеваемости и смертности).

При ОКС может быть использована классификация Киллипа [49].

6.5. Отечественная классификация ХСН

Классификация ХСН (приложение 1), предложенная ОССН и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 г., предусматривает объединение классификации ХСН по стадиям (классификация Стражеско-Василенко) и ФК (по NYHA). Выставление в диагнозе не только стадии, но и ФК позволяет разделить тяжесть заболевания и субъективное самочувствие больного, поскольку стадийность болезни (поражения сердца) не связана напрямую с ФК (переносимостью физической нагрузки).

Глава 7. Диагностика СН

7.1. Симптомы и клинические признаки

Диагностика СН, особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные затруднения. Обычно больной СН обращается за медицинской помощью именно из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность (табл. 5) и не позволяют с уверенностью отличить СН от других заболеваний. Более же специфичные симптомы (такие как ортопноэ и ночные приступы сердечной астмы) встречаются гораздо реже, особенно у больных с начальными стадиями СН, и поэтому имеют низкую чувствительность [50–54].

Многие клинические признаки СН связаны с задержкой жидкости и поэтому также не специфичны. Это прежде всего относится к периферическим отекам, которые могут возникать и из-за внесердечных причин. Кроме того, признаки, связанные с задержкой жидкости, достаточно быстро исчезают при назначении диуретиков, поэтому они обычно отсутствуют у больных, получающих диуретики. Выявление более специфических признаков, таких как набухание шейных вен и смещение верхушечного толчка влево, требует особых навыков, поэтому их воспроизводимость достаточно низка [50–54].

Симптомы и клинические признаки СН особенно трудно выявлять и, что не менее важно, верно трактовать у пожилых больных, больных с ожирением, лиц с заболеваниями легких [55–57].

Большое значение в диагностике СН имеет тщательный сбор анамнеза. СН маловероятна у лиц без сколько-нибудь значимого повреждения сердца, в то время как при наличии такового (особенно ранее перенесенного ИМ) вероятность наличия СН у больного с соответствующими симптомами и признаками существенно повышается [50–53]. Это подчеркивает важность обнаружения у больного структурных или функциональных нарушений, которые могли бы объяснить имеющиеся симптомы и признаки СН и тем самым гарантировали бы ее правильную диагностику.

При оценке эффективности лечения ориентируются главным образом на изменение симптомов и признаков; по ним же судят о стабилизации состояния. Сохранение симптомов, несмотря на предложенное лечение, обычно свидетельствует о недостаточности терапии, а нарастание симптомов – о прогрессировании СН (то есть о переходе больного в категорию высокого риска экстренной госпитализации и смертельного исхода).

Для облегчения оценки клинической симптоматики используется ШОКС (табл. 6), объединившая в себе основные проявления ХСН, определяющие неблагоприятное течение и плохой прогноз декомпенсированных больных [58]. Во-первых, это руководство к алгоритму оценки тяжести состояния больного ХСН. Во-вторых,

Таблица 6. Шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) (в модификации Мареева В. Ю.)

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 – нет	
	1 – при нагрузке	
	2 – в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет	
	1 – увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет	
	1 – есть	
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально	
	1 – с приподнятым головным концом (две и более подушек)	
	2 – плюс просыпается от удушья	
	3 – сидя	
Набухшие шейные вены	0 – нет	
	1 – лежа	
	2 – стоя	
Хрипы в легких	0 – нет	
	1 – нижние отделы (до ⅓)	
	2 – до лопаток (до ⅔)	
	3 – над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 – нет	
	1 – есть	
Печень	0 – не увеличена	
	1 – до 5 см	
	2 – более 5 см	
Отеки	0 – нет	
	1 – пастозность	
	2 – отеки	
	3 – анасарка	
Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст.	
	1 – 100–120 мм рт. ст.	
	2 – менее 100 мм рт. ст.	
Итого		

0 баллов – отсутствие клинических признаков СН.
I ФК – меньше или равно 3 баллам;
II ФК – от 4 до 6 баллов;
III ФК – от 7 до 9 баллов;
IV ФК – больше 9 баллов

количественное определение тяжести (выраженности) симптомов более точное, чем по определению ФК ХСН. В-третьих, возможность динамической характеристики тяжести ХСН в процессе лечения/наблюдения. В-четвертых, простота, удобство и дешевизна, возможность выполнить анализ в течение 3–5 минут, без необходимости привлечения дополнительных исследований. В-пятых, возможность оценивать прогноз пациентов. ШОКС зарекомендовала себя в крупных многоцентровых исследованиях, проводившихся в РФ [59, 60], и баллы по ШОКС, как при поступлении в стационар в связи с декомпенсацией, так и при выписке, были наиболее простым и точным предиктором прогноза у больных ХСН [61].

7.2. Диагностические исследования при СН (табл. 7)

ЭхоКГ и ЭКГ относятся к первоочередным исследованиям у больных с подозрением на СН. ЭхоКГ позволяет быстро оценить размеры сердца, состояние клапанного аппарата, систолической и диастолической функции желудочков [42–45, 62–69]. Подобная оценка имеет решающее значение при выборе надлежащего лечения (например, назначении иАПФ и БАБ по поводу систолической дисфункции или хирургического лечения по поводу стеноза аортального клапана). С помощью ЭКГ можно оценить ритм и проводимость сердца, что также может повлиять на выбор лечения (например, контроль частоты сокращения желудочков и назначение антикоагулянтов при ФП, имплантация кардиостимулятора при брадикардии, имплантация двужелудочкового кардиостимулятора при блокаде левой ножки пучка Гиса и др.;) (табл. 8). На ЭКГ могут быть признаки рубцовых изменений после перенесенных ИМ или признаки гипертрофии камер сердца, что указывает на причину СН. Если у больных с подозрением на ОСН регистрируется нормальная ЭКГ, то это практически полностью позволяет исключить СН, вероятность которой у таких больных не превышает 2% [50, 51, 70–73]. У больных же с постепенным началом симптомов обнаружение нормальной ЭКГ имеет меньшую отрицательную прогностическую ценность (вероятность СН составляет 10–14%).

Эхокардиография и ЭКГ позволяют выставить предварительный диагноз СН и составить план лечения у большинства больных. С помощью стандартных биохимических и гематологических анализов можно оценить функцию почек и уровень калия перед началом приема средств, блокирующих РААС, исключить анемию (клинические проявления которой могут напоминать таковые при СН; в то же время она может усугублять течение уже имеющейся СН), а также получить дополнительную полезную информацию (табл. 9).

Визуализирующие методы исследования играют важнейшую роль в диагностике СН, а также в контроле эффективности лечения. При подозрении на СН методом выбора является ЭхоКГ по причине своей высокой диагностической точности, повсеместной распространенности, безопасности и относительно низкой стоимости [62–69]. В зависимости от конкретной клинической задачи ЭхоКГ может быть дополнена другими методами исследования (табл. 10) [74–82]. Любое визуализирующее исследование должно быть выполнено опытным и компетентным специалистом [67].

Таблица 7. Рекомендации по диагностическим исследованиям у амбулаторных больных с подозрением на СН

Рекомендации	Класс	Уровень доказанности
Исследования, показанные всем больным		
Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции (раздел 4.1.2) и ФВ ЛЖ; помогает диагностировать СН, определить дальнейший план лечения, контролировать его эффективность, оценивать прогноз	1	C
ЭКГ в 12 отведениях рекомендована для определения ритма сердца, ЧСС, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления иных важных нарушений. ЭКГ помогает определить дальнейший план лечения и оценить прогноз. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие систолической СН	1	C
Определение биохимических показателей крови (натрия, калия, кальция, соотношения содержания мочевины в моче и крови, печеночных ферментов и билирубина, ферритина и расчет общей железосвязывающей емкости крови, расчет СКФ по содержанию креатинина в крови по формуле CKD-EPI), **соотношения альбумин/креатинин в моче и оценка функции щитовидной железы показаны в следующих случаях:** • Перед началом приема диуретиков, средств, подавляющих РААС, и антикоагулянтов, для контроля их безопасности • Выявление устранимых причин СН (например, гипокальциемии и дисфункции щитовидной железы) и сопутствующих заболеваний (например, дефицита железа) • Для определения прогноза	1	C
Развернутый общий анализ крови рекомендован: • Для выявления анемии, которая может давать сходные с СН симптомы и клинические признаки; кроме того, анемия может провоцировать усугубление СН • Для определения прогноза	1	C
Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано: • Для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН – ее наличие крайне маловероятно) • Для определения прогноза	2A	C
Рентгенография грудной клетки должна быть рассмотрена для того, чтобы выявить/исключить некоторые виды заболеваний легких, например, рак (не исключает астму/ХОБЛ/альвеолит). Она также может выявить застой/отек легких и более полезна у больных с предполагаемой острой СН	2A	C
Исследования, показанные отдельным больным		
МРТ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, вычисления ФВ ЛЖ и детализации структуры миокарда, прежде всего в тех случаях, когда качество изображений при ЭхоКГ неудовлетворительно или же данные ЭхоКГ неубедительны или неполны, однако при этом следует учитывать ограничения и противопоказания метода	1	C
Коронарная ангиография рекомендована для оценки поражения коронарных артерий у больных со стенокардией напряжения, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда	1	C
Оценка перфузии/ишемии миокарда (ЭхоКГ, МРТ, ОФЭКТ или ПЭТ) показана у больных ИБС, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда	2A	C
Катетеризация левых и правых отделов сердца рекомендована перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения с целью оценки функции левых и правых отделов сердца, а также легочного сосудистого сопротивления	1	C
Проба с физической нагрузкой показана: • Для выявления обратимой ишемии миокарда • Как часть обследования больного перед трансплантацией сердца или имплантацией устройства для длительного вспомогательного кровообращения • Для выбора рекомендаций по физической активности • Для определения прогноза	2A	C

Прочие же методы исследования требуются главным образом лишь в тех случаях, когда:

- неясен диагноз (например, при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ);
- имеется подозрение на редкое заболевание сердца или на несердечную причину имеющихся у больного симптомов и клинических признаков;
- требуется более детальная оценка причины СН (например, перфузионная сцинтиграфия или ангиография при подозрении на ИБС или биопсия миокарда при некоторых инфильтративных кардиомиопатиях).

7.2.1. Натрийуретические гормоны

Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭхоКГ не удается выявить сколько-нибудь значимых нарушений со стороны сердца. Альтернативный диагностический подход подразумевает измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце (например, при ФП, ТЭЛА), а также при ряде внесердеч-

Таблица 8. Часто встречаемые нарушения на ЭКГ при СН

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Синусовая тахикардия	Декомпенсация СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз	Клиническая оценка
		Соответствующие анализы крови
Синусовая брадикардия	БАБ, дигоксин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, антиаритмические средства, гипотиреоз, синдром слабости синусового узла	Критически оцените проводимую терапию
		Соответствующие анализы крови
Наджелудочковая тахикардия/трепетание предсердий/ФП	Гипертиреоз, инфекция, декомпенсация СН, пороки митрального клапана, инфаркт миокарда	Блокаторы АВ-проведения
		Антикоагулянты
		Рассмотреть возможность электрической или медикаментозной кардиоверсии
		Рассмотреть возможность радиочастотной катетерной деструкции
Желудочковые аритмии	Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомагниемия, передозировка дигоксина	Соответствующие анализы крови
		Проба с физической нагрузкой
		Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда
		Коронарная ангиография
		ЭФИ
		ИКД
Ишемия/инфаркт миокарда	ИБС	ЭхоКГ
		Анализ на тропонины
		Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда
		Коронарная ангиография
		Реваскуляризация миокарда
Зубцы Q	Инфаркт миокарда, ГКМП, БЛНПГ, синдромы предвозбуждения желудочков	ЭхоКГ
		Оценка перфузии/жизнеспособности миокарда
		Коронарная ангиография
Гипертрофия ЛЖ	АГ, аортальный стеноз, ГКМП	ЭхоКГ/МРТ
АВ-блокада	ИМ, лекарственные средства, миокардит, саркоидоз, наследственные кардиомиопатии (ламинопатии, десминопатии), болезнь Лайма, болезнь Ленегра	Критически оцените проводимую терапию, исключите системные заболевания
		Лицам с отягощенным наследственным анамнезом показано генетическое тестирование
		Может потребоваться ИКД
Низкий вольтаж комплекса QRS	Ожирение, эмфизема легких, перикардиальный выпот, амилоидоз	ЭхоКГ/МРТ
		Рентгенография грудной клетки
		При амилоидозе рассмотреть возможность проведения других визуализирующих методов исследования (МРТ, сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc дифосфонопропанодикарбоксиловой кислотой) и биопсии миокарда , а также оценить поражение других органов
Ширина QRS >120 мс; БЛНПГ	Электрическая и механическая асинхронность	Исключить ОКС
		ЭхоКГ
		Двухжелудочковая ЭКС изолированно или совместно с ИКД

ных состояний (например, при почечной недостаточности) [83–86]. Содержание натрийуретических гормонов также повышается с возрастом, но может быть низким у лиц с ожирением [57] или гипотиреозом. Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца, что делает необязательным проведение ЭхоКГ. В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин имеющихся у больного симптомов и клинических признаков [83, 86].

В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов [87–94]. У больных с разным началом симптомов используются разные пороговые значения. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень МНУП должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл.

При постепенном начале симптомов для исключения СН уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале [87–94].

Поскольку высокий уровень натрийуретических гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а снижение этого уровня – с улучшением прогноза, в свое время было высказано предположение о более четком контроле эффективности лечения с помощью серийного определения уровня натрийуретических гормонов по сравнению с контролем, основанном на слежении лишь за клиническими показателями. Однако в РКИ, посвященных данному вопросу, были получены весьма противоречивые результаты [95].

7.2.2. Рентгенография грудной клетки

У больных с подозрением на СН рентгенография грудной клетки имеет небольшое значение, хотя и позволяет выявить венозный застой или отек легких. Исчезновение признаков венозного застоя в легких на фоне лечения может служить объективным критерием его эффективности. По всей видимости, рентгенография наиболее полезна для исключения легочной причины одышки. Обнаружение кардиомегалии (величина кардиоторакального индекса более 50%) свидетельствует о патологии сердца. Впрочем, следует заметить, что расширение границ сердечной тени может отсутствовать даже при выраженной систолической дисфункции ЛЖ.

7.2.3. Лабораторные анализы

В дополнение к стандартным биохимическому и гематологическому анализам крови большое значение имеет измерение концентрации тиреотропного гормона, поскольку клинические проявления заболеваний щитовидной железы и СН могут быть похожими; кроме того, заболевания щитовидной железы могут усугублять течение СН (табл. 9). Крайне важным является определение уровня глюкозы в крови, поскольку при СН часто встречается СД, нередко до этого никем не распознанный. При СН может быть повышен уровень печеночных ферментов, что следует учитывать при назначении таких препаратов, как амиодарон или варфарин.

При лечении средствами, подавляющими активность РААС, следует тщательно следить за функцией почек и содержанием в крови калия, особенно при подборе дозы этих препаратов. При длительном использовании этих средств оценка функции почек показана в случае возникновения эпизодов потери натрия и жидкости (например, при диарее или рвоте), при назначении новых препаратов или изменении дозы ранее принимаемых препаратов, влияющих на обмен натрия и воды в организме или на функцию почек (например, НПВП и диуретиков, особенно калийсберегающих). Многие стандартные лабораторные показатели при СН имеют самостоятельное прогностическое значение (табл. 9).

7.2.4. Эхокардиография

Эхокардиография используется для оценки структуры и функции сердца и выявления органических причин СН.

7.2.4.1. Оценка систолической функции ЛЖ

В качестве интегрального показателя насосной функции сердца часто используется ФВ ЛЖ, которая определяется по формуле (КДО-КСО)/КДО*100%, которая, впрочем, весьма неточно отражает истинное состояние сократимости ЛЖ, поскольку зависит от множества других факторов: объема желудочка, пред- и посленагрузки, состояния клапанов. Следует помнить, что ФВ – это не одно и то же, что ударный объем. Так, при систолической СН (с низкой ФВ) ударный объем долгое время может оставаться в пределах нормы за счет расширения ЛЖ, в то время как при СНсФВ и концентрической ГЛЖ ударный объем может быть снижен, несмотря на нормальную ФВ. При тяжелой митральной недостаточности ФВ также может быть нормальной и даже повышенной, несмотря на снижение антеградного ударного объема. Поэтому всякий раз, определяя ФВ, ее следует интерпретировать с учетом данного клинического контекста.

Оптимальным способом расчета ФВ является метод дисков (модифицированный метод Симпсона) с определением объемов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях [43, 64–69, 96]. Однако поскольку этот метод основан на обводе границы эндокарда, при неудовлетворительном качестве изображений (невозможность определить границу двух и более соседних сегментов ЛЖ) можно воспользоваться контрастными веществами [97]. Использование контрастной ЭхоКГ позволяет получить объемы ЛЖ, сопоставимые с результатами МРТ. Популярные в России методы вычисления объемов и ФВ ЛЖ по формулам Тейхольца или Хинонеса основаны на линейных измерениях и геометрической модели усеченного эллипсоида и в настоящее время не рекомендуются для клинического использования [98]. То же самое справедливо для другого метода оценки систолической функции ЛЖ – фракции укорочения. Трехмерная ЭхоКГ позволяет более точно определять объемы и ФВ ЛЖ при условии получения изображений приемлемого качества [99]. При оценке сократимости ЛЖ можно также ориентироваться на индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, однако его редко используют в клинической практике. В последние годы в клиническую практику активно внедряется показатель глобальной продольной деформации ЛЖ, который отражает относительное укорочение миокарда ЛЖ по длинной оси от конца диастолы до конца систолы. Данный показатель характеризуется бóльшей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с ФВ для оценки систолической функции ЛЖ. К прочим показателям систолической функции ЛЖ

Таблица 9. Типичные отклонения от нормы лабораторных показателей у больных СН

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Дисфункция почек (содержание креатинина в крови >150 мкмоль/л или >1,7 мг/дл, расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2)	Хроническая болезнь почек; Острое повреждение почек иАПФ/АРА, АМКР; Дегидратация; НПВП и другие препараты с нефротоксическим действием	• Определите креатинин сыворотки, расчетную СКФ, альбумин/креатинин в моче; • Можно уменьшить дозу иАПФ/АРА, АМКР (или на время приостановить повышение дозы); • Определите уровень натрия и азота мочевины крови; • При дегидратации можно уменьшить дозу диуретиков, однако при застое в почках, напротив, может оказаться эффективным повышение дозы диуретиков; • Критически оцените проводимую терапию
Анемия (концентрация Hb: • <13 г/дл или <8,0 ммоль/л у мужчин; • <12 г/дл или <7,4 ммоль/л у женщин)	Хроническая СН, гемодилюция, потеря железа или нарушение всасывания, почечная недостаточность, хронические заболевания, злокачественные новообразования	• Выполните соответствующий диагностический поиск; • Критически оцените проводимую терапию
Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	Хроническая СН, гемодилюция, повышенная выработка антидиуретического гормона, прием диуретиков (особенно тиазидных) и других препаратов	• Меры по ограничению приема воды, коррекция дозы диуретиков; • Ультрафильтрация плазмы, назначение антагонистов вазопрессина; • Критически оцените проводимую терапию
Гипернатриемия (>150 ммоль/л)	Потеря жидкости, недостаточное поступление жидкости в организм	• Оцените объем потребляемой жидкости • Выполните соответствующий диагностический поиск
Гипокалиемия (<3,5 ммоль/л)	Прием диуретиков, вторичный гиперальдостеронизм	• Риск развития аритмий • Рассмотрите возможность назначения иАПФ/АРА, АМКР, калиевых добавок
Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л)	Почечная недостаточность, прием калиевых добавок, средств, подавляющих РААС	• Прекратите прием калиевых добавок/калийсберегающих диуретиков • Уменьшите дозу или полностью прекратите прием иАПФ/АРА, АМКР • Оцените функцию почек и pH мочи • Риск брадикардии и опасных аритмий
Гипергликемия (>6,5 ммоль/л или >117 мг/дл)	Сахарный диабет, гиперинсулинемия	• Оцените состояние водного обмена, назначьте лечение по поводу гиперинсулинемии
Гиперурикемия (>500 мкмоль/л или >8,4 мг/дл)	Прием диуретиков, подагра, злокачественные новообразования	• Назначьте аллопуринол • Уменьшите дозу диуретиков
Высокий уровень альбумина (>45 г/л)	Дегидратация	Меры по восстановлению ОЦК
Низкий уровень альбумина (<30 г/л)	Недостаточное питание, протеинурия	Выполните соответствующий диагностический поиск
Повышение уровня трансаминаз	Дисфункция печени; Застой в печени; Токсическое действие препаратов	• Выполните соответствующий диагностический поиск • Критически оцените проводимую терапию
Повышение уровня тропонинов	Некроз кардиомиоцитов; Длительная ишемия, тяжелая СН, миокардит, сепсис, почечная недостаточность	• Оцените степень повышения тропонинов (незначительное повышение характерно для тяжелой СН) • Оцените перфузию/жизнеспособность миокарда • Коронарная ангиография • Оцените возможность реваскуляризации миокарда
Повышение уровня КФК	Врожденные и приобретенные миопатии (в том числе миозит); Прием статинов	Исключите наследственные кардиомиопатии (ламинопатии, десминопатии, дистрофинопатии), мышечные дистрофии
Отклонения от нормы содержания гормонов щитовидной железы	Гипер-/гипотиреоз; Прием амиодарона	Назначьте лечение по поводу дисфункции щитовидной железы
Изменение показателей в анализе мочи	Альбуминурия, протеинурия, глюкозурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, бактериурия	Выполните соответствующий диагностический поиск
МНО >3,5	Передозировка антикоагулянтов, застой в печени/болезни печени, лекарственные взаимодействия	Скорректируйте дозу антикоагулянта
С-реактивный белок >10 мг/л, нейтрофильный лейкоцитоз	Инфекция, воспаление	Выполните соответствующий диагностический поиск

относятся скорость систолического движения основания ЛЖ, измеренная с помощью тканевого допплеровского исследования, амплитуда смещения атрио-вентрикулярной плоскости. Ударный объем можно рассчитать, умножив интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ на площадь выносящего тракта.

В ряде клинических ситуаций (при решении вопроса о СРТ или установке ИКД, при проведении химиотерапии) при получении пограничных значений ФВ ЛЖ при использовании метода дисков двухмерной ЭхоКГ целесообразно применение более точных методов (трехмерной, контрастной ЭхоКГ, МРТ).

В таблице 11 представлены нарушения, часто выявляемые при ЭхоКГ у больных СН.

7.2.4.2. Оценка диастолической функции ЛЖ

При подозрении на СНсФВ эхокардиографическое исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение ЛП (ИОЛП >34 мл/м^2) и ГЛЖ (ИММЛЖ >115 у мужчин и >95 г/м^2 у женщин). Считается, что в основе большинства случаев СНсФВ лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, поэтому ее корректная оценка – крае-

Таблица 10. Сравнительная оценка различных визуализирующих методов, используемых в диагностике СН

Визуализирующие методы		ЭхоКГ	МРТ	Катетеризация сердца	ОФЭКТ	Мультиспиральная КТ	ПЭТ
Ремоделирование/дисфункция							
ЛЖ	КДО	++	+++	++	++	++	++
	КСО	++	+++	++	++	++	++
	ФВ	++	+++	++	++	++	++
	Масса миокарда	++	+++	–	–	++	–
ПЖ	КДО	++	+++	+	–	++	–
	КСО	++	+++	+	–	++	–
	ФВ	++	+++	+	–	++	–
	Масса миокарда	++	+++	–	–	++	–
Диастолическая дисфункция ЛЖ		+++	+	+++	–	–	–
Асинхронность		++	+	–	+	–	–
Этиология							
ИБС	Ишемия	+++[1]	+++	+++[2]	+++	–	+++
	Жизнеспособный миокард	+++[1]	+++[1]	–	+++	–	+++
	Рубец	++	+++	–	++	–	++
	Поражение коронарных артерий	–	–	+++	–	+++	–
Клапанный аппарат	Стеноз	+++	+	+++	–	++[3]	–
	Регургитация	+++	++	++	–	–	–
Миокардит		+	+++	+++[4]	–	–	–
Саркоидоз		+	+++	++[4]	–	–	++
ГКМП		+++	++	++	–	–	–
Амилоидоз		++	+++	+++[4]	–	–	–
ДКМП	Миокардит	+	+++	+++[4]	–	–	–
	Эозинофильный миокардит	+	+++	+++[4]	–	–	–
	Гемохроматоз	+	+++	–	–	–	–
	Талассемия	+	+++	–	–	–	–
Аритмогенная дисплазия ПЖ		++	+++	+++[4]	–	–	–
Рестриктивная КМП	Перикардит	++[5]	++[6]	++[5]	–	++[7]	–
	Амилоидоз	++	+++	+++[4]	–	–	–
	Фиброэластоз эндокарда	+	+++	+++[4]	–	–	–
	Болезнь Фабри	+	+	–	–	–	–
Неклассифицируемая КМП	Болезнь Такотсубо	++	++	+++	–	–	–

см. продолжение таблицы на следующей странице

Таблица 10. Сравнительная оценка различных визуализирующих методов, используемых в диагностике СН (Продолжение)

Визуализирующие методы	ЭхоКГ	МРТ	Катетеризация сердца	ОФЭКТ	Мультиспиральная КТ	ПЭТ
Преимущества и недостатки						
Основные преимущества	Повсеместная распространенность; Компактность оборудования; Отсутствие ионизирующего излучения; Сравнительно низкая стоимость	Хорошее качество изображений[8]; Отсутствие ионизирующего излучения	Широкая распространенность	Широкая распространенность	Достаточная распространенность; Высокое качество изображений	Хорошее качество изображений[9]
Основные недостатки	Зависимость от ультразвукового окна; Вариабельность некоторых показателей в зависимости от ЧСС и квалификации исследователя	Ограниченная распространенность; Противопоказана у ряда больных[10]; Ограниченный анализ функциональных показателей; Ухудшение качества изображения при аритмии	Ионизирующее излучение; Инвазивный метод	Ионизирующее излучение	Ионизирующее излучение; Ухудшение качества изображения при аритмии	Ионизирующее излучение; Ограниченная распространенность

В повседневной практике при выборе метода исследования следует учитывать возможности лечебного учреждения, опыт работы местных специалистов, преимущества/недостатки того или иного метода; при наличии нескольких клинических вопросов преимущество следует отдавать тому методу, который позволяет наиболее точно ответить на большинство из них.

[1] – добутаминовая стресс – ЭхоКГ; [2] – определение фракционного резерва кровотока; [3] – в том числе измерение размера аортального кольца для транскатетерной имплантации аортального клапана; [4] – биопсия миокарда; [5] – оценка гемодинамики (при констриктивном перикардите); [6] – позволяет охарактеризовать активность патологического процесса с помощью контрастной МРТ; [7] – обызвествление перикарда; [8] – хорошее качество изображений вне зависимости от конституции больного; [9] – превосходная компенсация глубины; [10] – инородные металлические частицы в определенных органах (например, в глазах) или имплантированные электронные устройства (при некоторых типах кардиостимуляторов проведение МРТ не противопоказано); относительное противопоказание – клаустрофобия.

угольный камень диагностики этой формы СН (табл. 12) [62–69, 100, 101]. Важно помнить, что нормальные значения большинства ультразвуковых показателей диастолической функции ЛЖ зависят от возраста, ЧСС и размера тела [100, 101]. Важно, что ни один из ультразвуковых показателей по отдельности не обладает достаточной диагностической точностью для того, чтобы на его основании был сделан вывод о наличии либо отсутствии у больного диастолической дисфункции ЛЖ. При оценке диастолической функции всегда следует учитывать данные всех исследований, включая данные допплеровских и двухмерного режимов [43, 100, 101]. Отсутствие учета влияния возраста на показатели диастолической функции приводит к гипердиагностике диастолической дисфункции ЛЖ. В 2016 г. вышли обновленные рекомендации EACVI и ASE по оценке диастолической функции [102]. Упрощенный подход к оценке диастолической функции подразумевает определение четырех критериев:

1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (МЖП) (<7 см/сек) и боковой стенки (<10 см/сек) (е´);
2) соотношение раннего диастолического трансмитрального потока Е к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца е´ (>14);
3) ИОЛП (>34 мл/м^2);
4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации (>2,8 м/с) (табл. 12) [100, 101].

Наличие более двух критериев позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции. Если имеются только 2 критерия, то результат признается неопределенным. Если устанавливается менее 2 критериев, диастолическая функция признается нормальной. Дальнейшее определение степени диастолической дисфункции зависит от давления в ЛП. При соотношении пиков трансмитрального кровотока Е/А≤0,8 и амплитуде пика Е≤50 см/сек давление в ЛП невысокое, что соответствует I типу диастолической дисфункции (нарушение релаксации). При значении Е/А≥2 давление в ЛП повышено и соответствует III типу (рестриктивный). Как правило, у таких пациентов снижено время замедления пика Е (DTE<160 мс). Важно учитывать, что Е/А≥2 в норме может наблюдаться у молодых пациентов (у них при этом будет нормальный показатель е`). При промежуточных значениях указанных показателей следует опять обра-

титься к вышеописанным критериям 2–4. При 2 и более положительных критериях давление в ЛП повышено и соответствует II типу диастолической дисфункции (псевдонормальный). При 2 и более отрицательных критериях давление в ЛП не повышено и соответствует I типу дисфункции. В остальных случаях давление в ЛП и тип диастолической дисфункции остаются неопределенными.

7.2.4.3. Оценка правых отделов сердца

Оценка правых отделов сердца является обязательным компонентом эхокардиографического исследования и должна включать оценку размеров ПП, размеров ПЖ из разных позиций и оценку его систолической функции с использованием показателя экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE в норме ≥17 мм) или тканевой допплер-ЭхоКГ. Систолическое давление в легочной артерии рассчитывается по систолическому градиенту на трикуспидальном клапане и давлению в ПП, которое определяется по размерам нижней полой вены и ее коллабировании при вдохе.

7.2.5. Чреспищеводная ЭхоКГ

Чреспищеводная ЭхоКГ относится к полуинвазивным методикам и редко применяется только для оценки камер сердца. Чреспищеводная ЭхоКГ особенно ценна у больных с приобретенными и врожденными пороками сердца, при подозрении на инфекционный эндокардит. У боль-

Таблица 11. Часто встречаемые ЭхоКГ нарушения при СН

Показатель	Отклонение от нормы	Клиническое значение
Показатели систолической функции		
Фракция выброса ЛЖ	Снижение (<50%)	Систолическая дисфункция ЛЖ
Фракция укорочения ЛЖ	Снижение (<25%)	Радиальная систолическая дисфункция ЛЖ
Региональная функция ЛЖ	Гипокинез, акинез, дискинез	• Ишемия/рубец/аневризма; • Кардиомиопатия, миокардит
Конечный диастолический размер ЛЖ	Повышение (КДР ≥60 мм, >32 мм/м^2, КДО >97 мл/м^2)	Вероятна СН, связанная с перегрузкой объемом
Конечный систолический размер ЛЖ	Повышение (КСР >45 мм или >25 мм/м^2, КСО >43 мл/м^2)	Вероятна СН, связанная с перегрузкой объемом
Интеграл линейной скорости в выносящем тракте ЛЖ	Снижение (<15 см)	Снижение ударного объема ЛЖ
Показатели диастолической функции ЛЖ		
Показатели, указывающие на диастолическую дисфункцию ЛЖ	Нарушение типа наполнения ЛЖ (по трансмитральному кровотоку), снижение скорости é или повышение отношения E/é	Указывает на тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ и приблизительное давление наполнения ЛЖ
Индекс объема левого предсердия	Повышение (>34 мл/м^2)	• Высокое давление наполнения ЛЖ (в прошлом или в настоящее время) • Пороки митрального клапана
Индекс массы миокарда ЛЖ	Повышение: >95 г/м^2 у женщин и >115 г/м^2 у мужчин	АГ, аортальный стеноз, ГКМП
Показатели, отражающие функцию клапанов сердца		
Структура и функция клапанов	Стеноз или регургитация (особенно аортальный стеноз и митральная регургитация)	• Может быть самостоятельной причиной СН или фактором, ее усугубляющим, а также возникать вследствие СН (вторичная митральная недостаточность) • Оцените тяжесть дисфункции и гемодинамические последствия • Оцените возможность хирургической коррекции порока
Прочие показатели		
Функция ПЖ (например, TAPSE)	Снижение (TAPSE<16 мм)	Систолическая дисфункция ПЖ
Максимальная скорость трикуспидальной недостаточности	Повышение (>3,4 м/с)	Повышение систолического давления в ПЖ
СДЛА	Повышение (>50 мм рт. ст.)	Легочная гипертония вероятна
Нижняя полая вена	Расширение, не спадается на вдохе	• Повышение давления в ПП • Дисфункция ПЖ, перегрузка объемом • Возможна легочная гипертония
Перикард	Перикардиальный выпот, гемоперикард, обызвествление и утолщение листков перикарда	Исключите тампонаду, злокачественные образования, системные заболевания, острый или хронический перикардит, констриктивный перикардит

E/é –отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу;
TAPSE – амплитуда систолического смещения плоскости трикуспидального кольца в сторону верхушки.

Таблица 12. Часто встречаемые ЭхоКГ нарушения диастолической функции ЛЖ

Показатель	Отклонение от нормы	Клиническое значение
e'	Снижение (со стороны МЖП <8 см/с, <10 см/с со стороны боковой стенки ЛЖ или усредненное значение <9 см/с)	Замедление расслабления
Отношение E/e'[1]	Высокое (>15)	Высокое давление наполнения ЛЖ
	Низкое (<8)	Нормальное давление наполнения ЛЖ
	Промежуточное (8–15)	Серая зона (требуются дополнительные показатели)
Трансмитральный кровоток (отношение E/A)[2]	Рестриктивный тип наполнения ЛЖ (>2)	• Высокое давление наполнения ЛЖ • Перегрузка объемом
	Тип наполнения с замедленным расслаблением (<1)	• Замедление расслабления ЛЖ • Нормальное давление наполнения ЛЖ
	Нормальный тип наполнения (1–2)	Может иметь место ошибочная интерпретация (из-за феномена псевдонормализации)
Реакция трансмитрального кровотока на пробу Вальсальвы	Переход от псевдонормального типа наполнения к типу наполнения с замедленным расслаблением (снижение отношения E/A на 0,5 и более)	Высокое давление наполнения ЛЖ (выявляемое лишь во время пробы Вальсальвы)
Разница продолжительности волн Ar и A[3]	>30 мс	Высокое давление наполнения ЛЖ

[1] – в разных руководствах используются различные «точки разделения»; для указанных в настоящей таблице «точек разделения» можно использовать усредненное значение скорости é или скорости é из области SPECTМЖП.
[2] – характеризуется значительной изменчивостью и обычно не имеет самостоятельного диагностического значения; существенно зависит от гемодинамической нагрузки на ЛЖ; для разных возрастных групп существуют разные нормальные значения.
[3] – A – продолжительность антеградной трансмитральной волны, Ar – продолжительность ретроградной волны в легочных венах

ных с ФП чреспищеводная ЭхоКГ позволяет обнаружить тромбоз ушка левого предсердия.

7.2.6. Стресс – ЭхоКГ

Стресс-ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой – надежный метод оценки ишемии миокарда. При систолической дисфункции ЛЖ, связанной с ИБС, при решении вопроса о реваскуляризации миокарда для диагностики жизнеспособного миокарда наиболее часто используется стресс-ЭхоКГ с добутамином [69]. При наличии клапанной патологии стресс-ЭхоКГ показана при несоответствии клинической картины тяжести порока по данным ЭхоКГ в покое, в особенности у больных с подозрением на тяжелый стеноз аортального клапана, у которых из-за систолической дисфункции ЛЖ регистрируется низкий трансклапанный градиент давления, а также при митральной недостаточности. У больных с симптомами ХСН, нормальной ФВ и неопределенными результатами оценки диастолической функции ЛЖ в покое может быть выполнена диастолическая стресс-ЭхоКГ с использованием лежачего велоэргометра для оценки показателей диастолической функции при нагрузке, что позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз СНсФВ [100].

7.2.7. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография считается «золотым стандартом» измерения объемов, массы и сократимости камер сердца. МРТ является наилучшей альтернативой при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ. МРТ особенно ценна в выявлении воспалительных и инфильтративных заболеваний миокарда (табл. 10) [103]. МРТ может быть включена в программу обследования больных с подозрением на ту или иную кардиомиопатию, первичные или вторичные опухоли сердца, болезни перикарда. МРТ является методом выбора при комбинированных врожденных пороках сердца [104]. Различные режимы МРТ позволяют оценивать фиброз, перфузию миокарда и состояние коронарных артерий. К недостаткам МРТ относят ограниченную распространенность исследования и его высокую стоимость, а также невозможность выполнения исследования у больных с металлическими имплантатами, включая некоторые (но не все!) внутрисердечные устройства. Кроме того, у больных с наджелудочковыми аритмиями точность оценки функциональных показателей значительно снижается. В ряде случаев исследование не может быть выполнено по причине наличия у больного клаустрофобии. Контрастные средства на основе гадолиния противопоказаны больным со СКФ <30 мл/мин/м^2, поскольку могут вызвать такое опасное и нередко смертельное состояние, как нефрогенный системный фиброз (это осложнение в меньшей степени относится к недавно разработанному макроциклическому гадолинию) [105, 106].

7.2.8. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и изотопная вентрикулография

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) используется для выявления ише-

мии (в сочетании с физической или фармакологической нагрузкой) и оценки жизнеспособности миокарда (табл. 10) [76]. При синхронизации с ЭКГ ОФЭКТ позволяет оценивать объемы камер и функцию сердца. Следует помнить, что при этом исследовании больной подвергается ионизирующему излучению.

7.2.9. Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) изолированно или в сочетании с компьютерной томографией позволяет количественно оценить ишемию и жизнеспособность миокарда, однако используемые для этой оценки 15O-вода и 13N-аммиак производятся на циклотроне и имеют довольно короткий период полураспада, из-за чего ПЭТ может быть выполнена только в специализированных центрах [80, 82]. В качестве альтернативной метки для оценки ишемии миокарда можно использовать рубидий, который получают с помощью генераторов, что определяет его сравнительно низкую стоимость (табл. 10). ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой позволяет оценить метаболизм и, в сочетании с перфузией, жизнеспособность миокарда. Основными недостатками метода являются ограниченная распространенность, ионизирующее излучение и высокая стоимость.

7.2.10. Коронарная ангиография

Коронарная ангиография показана больным ХСН со стенокардией, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, при условии возможности последующей реваскуляризации миокарда. Ангиография также показана при положительном результате нагрузочных проб, в том числе у больных с низкой сократимостью ЛЖ, поскольку у таких больных может оказаться эффективным АКШ. Перед ангиографией следует оценить жизнеспособность миокарда, поскольку при отсутствии такового целесообразность в ангиографии отпадает. У ряда больных острой СН (кардиогенным шоком или острым отеком легких), особенно при ОКС, может потребоваться экстренная коронарная ангиография. Коронарная ангиография показана больным с приобретенными пороками сердца перед операцией на клапанах, а также пациентам из группы риска ИБС перед имплантацией двухкамерных ЭКС.

7.2.11. Компьютерная томография сердца

На сегодняшний день основной «точкой приложения» компьютерной томографии при СН является неинвазивная оценка поражения коронарных артерий у пациентов с дотестовой вероятностью ИБС менее 50% или неубедительными данными функциональных методов для исключения ишемической этиологии ХСН [81].

7.2.12. Дополнительные методы исследования

7.2.12.1. Катетеризация сердца и биопсия миокарда

При подозрении на констриктивный перикардит или рестриктивную кардиомиопатию катетеризация сердца, используемая совместно с неинвазивными методами исследования, позволяет установить правильный диагноз (табл. 10). При подозрении на миокардит или инфильтративные заболевания сердца (например, амилоидоз) показана биопсия миокарда [107].

7.2.12.2. ЭКГ тесты с физической нагрузкой

Пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ позволяют получить объективную оценку переносимости физической нагрузки, а также выяснить, с чем связана одышка и утомляемость при физической нагрузке [108], определить интенсивность физических нагрузок при реабилитации и оценить прогноз. Оптимально для этой цели использовать КПНТ. Анализ газообмена помогает выяснить, с чем связана одышка – с патологией сердца или легких, а также имеет важное прогностическое значение (при рассмотрении вопроса о трансплантации или установке искусственного ЛЖ). Для оценки толерантности к физической нагрузке может также использоваться 6МТХ. Нормальная переносимость физической нагрузки у больного без предшествующего лечения позволяет с уверенностью исключить диагноз симптомной СН, однако необходимо помнить о том, что переносимость нагрузки слабо связана с гемодинамическими показателями, измеренными в состоянии покоя (прежде всего это касается ФВ ЛЖ).

7.2.12.3. Генетическое тестирование

Аспекты генетического тестирования при кардиомиопатиях подробно изложены в соответствующем руководстве [109]. Генетическое тестирование рекомендовано больным с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка. Необходим скрининг у родственников первой линии, начиная с подросткового возраста или ранее, с учетом начала проявлений заболевания у других членов семьи.

7.2.12.4. Холтеровский мониторинг ЭКГ

Холтеровский мониторинг ЭКГ рутинно не применяется у больных ХСН и показан только при наличии симптомов, предположительно связанных с нарушениями ритма сердца и проводимости (например, при сердцебиении или обмороках). У больных с ФП при суточном мониторинге ЭКГ следят за частотой желудочковых сокращений. С помощью этого исследования можно определить тип имеющихся у больного нарушений ритма сердца, оценить их продолжительность и частоту сокращения желудочков, зафиксировать эпизоды безболевой ишемии

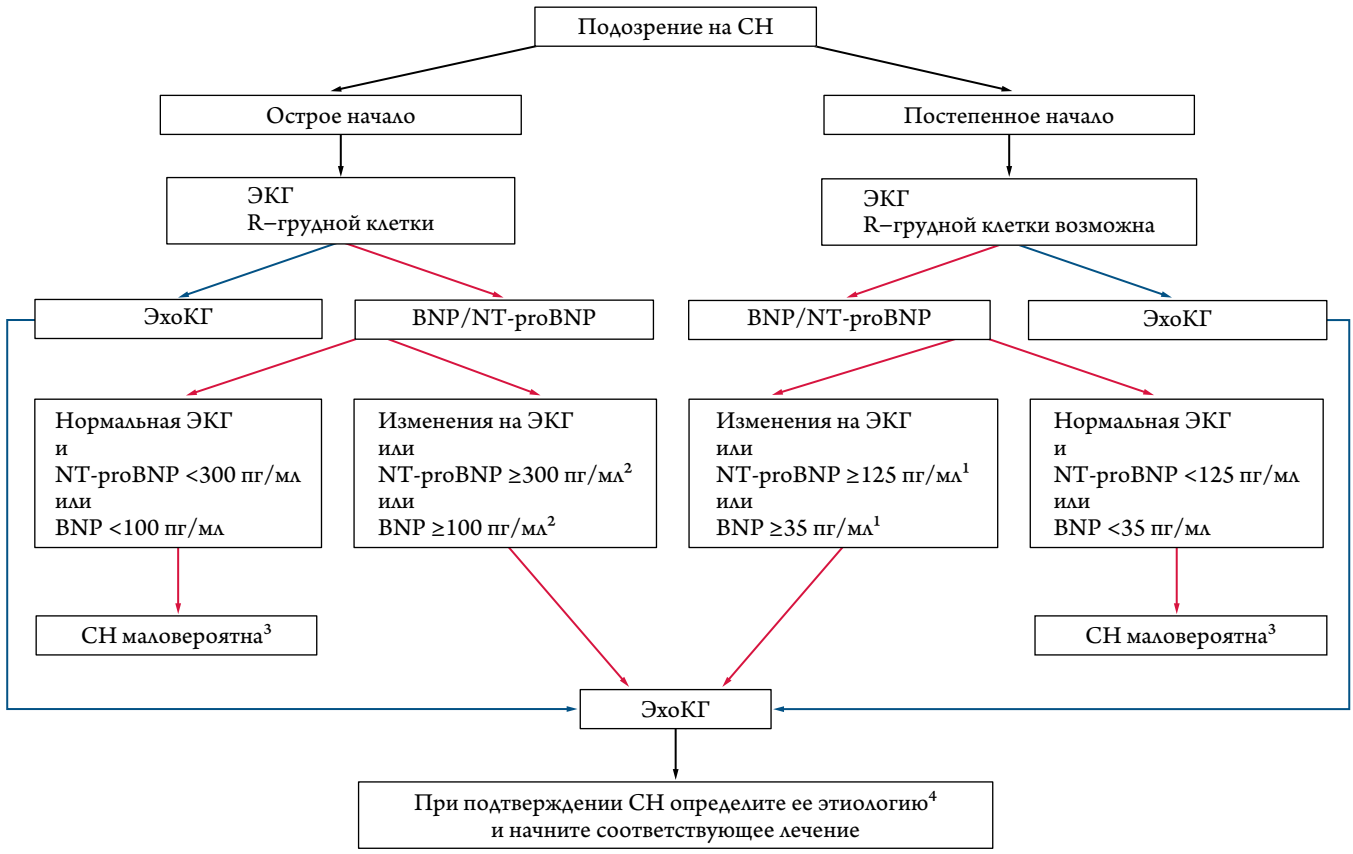
миокарда, брадикардии и нарушений проводимости, каждый из которых может быть самостоятельной причиной СН или же усугублять ее течение.

7.3. Алгоритм постановки диагноза СН

На рисунке 1 представлен диагностический алгоритм при СН. У больных с подозрением на СН и острым началом симптомов рекомендовано как можно более быстрое проведение ЭхоКГ (при кардиогенном шоке или значительных гемодинамических нарушениях – в экстренном порядке). При постепенном начале симптомов обследование начинают с ЭКГ и теста на натрийуретические гормоны, по результатам которых определяют, нуждается ли больной в проведении ЭхоКГ или нет. Эхокардиография показана при обнаружении патологических изменений на ЭКГ или при содержании натрийуретических гормонов, превышающем пороговые значения. У больных с постепенным началом симптомов следует ориентироваться на более низкие значения натрийуретических гормонов, нежели у больных с острым началом, что позволяет минимизировать риск ложноотрицательного результата [110–116]. Больные с высокой претестовой вероятностью СН (например, с ранее перенесенным ИМ) могут быть сразу направлены на ЭхоКГ, минуя этап ЭКГ и теста на натрийуретические гормоны.

Глава 8. Оценка прогноза

При СН многие клинические и инструментальные показатели имеют прогностическое значение (табл. 2, 5, 6, 8, 9, 11). Большинство из этих показателей можно



Обратите внимание на использование альтернативных подходов: в первую очередь выполняется ЭхоКГ (синие стрелки) или тест на мозговые натрийуретические гормоны (красные стрелки).

[1] – выбраны точки разделения, используемые для исключения сердечной недостаточности, что позволяет свести к минимуму вероятность ложноотрицательных результатов и тем самым избежать ненужных ЭхоКГ исследований.

[2] – при остром начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов, помимо сердечной недостаточности, может быть связано с острым коронарным синдромом, над- и желудочковыми аритмиями, тромбоэмболией легочной артерии, выраженной хронической обструктивной болезнью легких, протекающей с повышением давления в правом предсердии, почечной недостаточностью, сепсисом. При постепенном начале симптомов повышение содержания натрийуретических гормонов может быть связано с пожилым возрастом (>75 лет), наджелудочковыми аритмиями, гипертрофией ЛЖ, хронической обструктивной болезнью легких и хронической почечной недостаточностью.

[3] – на фоне лечения содержание натрийуретических гормонов может снизиться; кроме того, у больных с СН–СФВ может отсутствовать значимое повышение содержания этих гормонов.

[4] – см. таблицу 2.

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при подозрении на сердечную недостаточность

Таблица 13. Медикаментозная профилактика ХСН у больных с ФР и АГ

Средний и низкий риск (только ФР ССЗ)

Воздействие	Описание	Класс рекомендаций	Уровень доказанности	РКИ
Статины	Необходимо назначение статинов с контролем ХС ЛПНП больным даже среднего (низкого) СС риска минимум с одним ФР ССЗ с целью профилактики развития ССО, включая ОИМ и новые случаи ХСН	I	A	[129, 130]
Контроль АД Блок РААС + Диуретики	Можно назначить комбинацию блокаторов РААС с диуретиками для контроля АД больным даже среднего (низкого) СС риска, минимум с одним ФР ССЗ и уровнем САД >140 мм рт. ст. с целью профилактики развития комбинации ССО, включающих новые случаи ХСН	IIb	B	[128, 130]

определить довольно быстро и просто (например, пол, возраст, причину СН, ФК, ФВ ЛЖ, наличие сопутствующих заболеваний, определение уровня натрийуретических гормонов) [110, 112, 114, 116–118]. Оценка прогноза имеет первостепенное значение при решении вопроса об имплантации внутрисердечных устройств и проведении оперативного лечения, выборе метода реабилитации, а также при выборе тактики ведения больного с терминальной СН.

Прогноз больных ХСН зависит от ряда условий и обстоятельств:

1. Приверженность к лечению (ниже приверженность – чаще декомпенсации).
2. Прием лекарственных препаратов, ухудшающих течение ХСН (НПВП, большие дозы БАБ).
3. Остро возникшие заболевания (ОКС, пневмония).
4. Хронические сопутствующие заболевания (СД, ХОБЛ, АГ).
5. Возникновение или прогрессирование нарушений ритма сердца (фибрилляция, трепетание предсердий).
6. Потребление алкоголя [119].

Эти факторы могут приводить к повторным госпитализациям из-за декомпенсации ХСН.

По данным разных исследований, предикторами ухудшения течения ХСН также могут быть ишемический генез ХСН и низкие уровни гемоглобина [120]. Прогностически неблагоприятными признаками в отношении летального исхода у больных ХСН, наряду с представленными выше (пожилой возраст, высокие уровни N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, низкие уровни гемоглобина), могут быть высокие уровни мочевины крови и невозможность применения БАБ [121]. По данным систематического обзора и анализа [122], наиболее строгими предикторами смерти больных ХСН являются: возраст, сниженная функция почек, низкое АД, низкий уровень натрия плазмы, низкая ФВ ЛЖ, мужской пол, высокий уровень N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, высокий ФК ХСН, наличие СД, низкий ИМТ (кахексия) и низкая толерантность к физическим нагрузкам.

Глава 9. Задачи лечения ХСН

Можно сформулировать несколько очевидных задач при лечении ХСН, в зависимости от тяжести болезни, выраженности и обратимости клинической симптоматики:

- предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);
- устранение симптомов ХСН (для стадий IIA – III);
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III);
- улучшение качества жизни (для стадий IIA – III);
- уменьшение количества госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III);
- улучшение прогноза (для стадий I–III).

При постановке диагноза бессимптомной дисфункции ЛЖ (I стадия ХСН) основной целью является недопущение развития клинически выраженных симптомов декомпенсации.

Конечно, когда мы имеем дело с симптомной ХСН, главная задача на начальном этапе лечения – избавить больного от тягостных симптомов (одышки, удушья, отеков): дать возможность просто лежать, спать, отдыхать. Однако если ограничиться лишь этой начальной целью, например, применить эффективные диуретики в виде курса терапии, то у такого пациента уже через несколько дней (недель) вновь проявятся признаки тяжелой декомпенсации, требующие интенсивной терапии.

Поэтому важнейшее значение приобретает замедление прогрессирования ХСН, связанное с защитой органов-мишеней, прежде всего сердца, от прогрессирующих патологических изменений (ремоделирования). А поскольку ХСН – это системный процесс, при котором происходит ремоделирование не только сердца, но и почек, сосудов, мышц и т. д., речь идет именно о системной защите органов-мишеней.

Сегодня Европейское общество кардиологов ориентирует каждого врача, лечащего ХСН, ответить на вопрос о назначении того или иного вида терапии: «Зачем я это делаю?» Предполагается, что ответ должен содержаться во 2-й и 3-й из поставленных целей – либо добиваюсь

Таблица 14. Медикаментозная профилактика ХСН у больных с ФР и АГ

Наличие АГ и высокого СС риска

Воздействие	Описание	Класс рекомендаций	Уровень доказанности	РКИ
Контроль АД < 140/90 мм рт. ст.	Больным с АГ и высоким или очень высоким СС риском необходимо назначение антигипертензивного лечения с достижением уровня АД <140/90 мм рт. ст. для предотвращения развития ССО, в том числе и вновь диагностированной ХСН	I	A	[137–139]
Контроль АД <130/80 мм рт. ст.	Больным с АГ и высоким или очень высоким СС риском возможно рассмотреть более строгий контроль АД <130/80 мм рт. ст. с целью дополнительного снижения риска развития новых случаев ХСН	IIa	B	[140]
Блок РААС, диуретики и БАБ при АГ	Предпочтительными антигипертензивными средствами, позволяющими предотвращать развитие ХСН являются блокаторы РААС, Диуретики и БАБ, менее выгодно использование дигидропиридиновых БМКК	I	A	[142, 143]

устранения симптомов болезни, либо достигаю замедления прогрессирования болезни. Если врач не способен отнести назначаемое лечение ни к одной из этих категорий, возникает вопрос о целесообразности такого вида терапии ХСН.

Естественно, применяемое лечение, кроме эффективности, должно хорошо субъективно переноситься больными, улучшать или, по крайней мере, не ухудшать качество их жизни. Этот аспект определяет и приверженность пациентов с ХСН к проводимым процедурам, без которой невозможно рассчитывать на успешную борьбу с синдромом декомпенсации.

Уменьшение числа госпитализаций имеет двоякий смысл. Во-первых, это свидетельствует о стабильном течении заболеваний и отсутствии экстренных декомпенсаций, требующих повторных обращений к врачу. С другой стороны, госпитализации вносят основной вклад в структуру затрат на лечение ХСН. По результатам российской программы ФАСОН (2001), подтвердились данные Института здоровья США о том, что лечение ХСН – это крайне дорогостоящее дело. В России (данные по 30 городам, участвовавшим в программе ФАСОН) затраты на типичного больного ХСН в 2001 году составляли 45 рублей/сут. [123]. При примерной распространенности ХСН в России, равной 7% (исследование ЭПОХА – ХСН, госпитальный этап, 2006 г.), речь идет о более чем 7 млн. человек и затратах – 118 млрд. рублей/год. Причем в России почти 62,5% этой суммы приходится на оплату именно госпитального лечения. В США сообщается о затратах до 38 млрд. долларов/год[1].

Наконец, последняя и, может быть, самая важная, хотя одновременно и самая трудная задача при лечении ХСН – это продление жизни пациентов, поскольку, как следует из предыдущего раздела рекомендаций, декомпенсация сердца является болезнью с крайне неблагоприятным прогнозом, и средняя продолжительность жизни больных не превышает 5 лет [124].

Перефразируя рекомендации ЕОК, можно сказать: любой применяемый вид лечения ХСН должен помочь достижению, по крайней мере, двух любых из заявленных целей борьбы с болезнью [123].

Существует 6 путей достижения поставленных целей при лечении декомпенсации:

- диета,
- режим физической активности,
- психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных ХСН,
- медикаментозная терапия,
- электрофизиологические методы терапии,
- хирургические, механические методы лечения.

Как видно, медикаментозное лечение, хотя и представляет собой очень важную составляющую, но она находится в этом списке лишь на 4-й позиции. Игнорирование немедикаментозных методов борьбы с ХСН затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных (медикаментозных) воздействий.

Глава 10. Профилактика ХСН

Учитывая все большую распространенность ХСН в мире, в том числе и в Российской Федерации, крайнюю тяжесть и злокачественность течения этого синдрома, а также принимая во внимание колоссальные затраты на его лечение, следует обратить особое внимание на проблему профилактики развития ХСН. Настоящий раздел не призван заменить соответствующие руководства по борьбе с ФР ССЗ. Наша цель – лишь заострить внимание на важности предотвращения поражения сердца и раз-

[1] – Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex. American Heart Association. Доступно на: https://my.clevelandclinic.org/ccf/media/files/heart/1105390918119HDSStats2005Update.pdf

вития симптомов ХСН в случае успешного лечения соответствующих патологических состояний.

Современный взгляд на проблему предполагает наличие возросшей роли комбинации различных факторов, которые способны многократно увеличивать риск развития ИМ и ХСН: АГ, ИБС, дислипидемии [125]. Возрастает также роль ожирения, частота которого существенно увеличивается, в том числе и в российской популяции. Соответственно растет распространенность и связанных с ожирением состояний – инсулинорезистентности и СД 2 типа. Эти заболевания являются основой развития многих ССЗ, включая ХСН. Обратимся к наиболее очевидным фактам, подтверждающим успешное предотвращение ХСН при нивелировании основных ФР (табл. 13–16).

10.1. Контроль ФР у больных с высоким риском СС осложнений

Раннее назначение статинов должно быть рекомендовано всем больным с высоким риском ССЗ с целью предотвращения развития ХСН и других ССЗ (I A) [126, 127].

10.2. Контроль ФР у больных с низким и средним риском ССЗ (табл. 13)

Завершившиеся в последнее время исследования по первичной профилактике в очередной раз поставили вопрос о целесообразности более раннего контроля ФР с целью профилактики самых серьезных СС осложнений, включая развитие ХСН. В исследовании HOPE-3 применение розувастатина у мужчин ≥ 55 лет и женщин ≥65 лет без ССЗ, но имеющих один из факторов риска: увеличение индекса окружность талии/окружность бедер, низкий уровень холестерина ЛВП, курение, семейный анамнез ССЗ, умеренное нарушение функции почек, достоверно на 25% снижало риск комбинации СС осложнений, включая новые случаи ОИМ и ХСН [128]. Поэтому раннее назначение статинов должно быть рекомендовано всем больным промежуточного (умеренного) риска, имеющихм, как минимум, один ФР ССЗ, с целью предотвращения ССЗ, включая ХСН (I A) [129, 130].

Контроль АД с помощью комбинации блокаторов РААС и диуретиков может использоваться уже у пациентов низкого СС риска (при уровне САД выше 140 мм рт. ст.) для того, чтобы снизить, насколько возможно, вероятность развития будущих СС осложнений, включая ХСН (IIb B) [131].

10.3. Артериальная гипертония (табл. 14)

Как известно, повышенное АД является самой частой причиной развития ХСН. Это было продемонстрировано как в США [132], так и в Европе [133]. В России, по результатам эпидемиологических и когортных исследований

Таблица 15. Медикаментозная профилактика ХСН у больных с И(К)БС

Воздействие	Описание	Класс рекомендаций	Уровень доказанности	РКИ
Наличие ИБС и высокого СС риска				
иАПФ при ИБС без ОИМ в анамнезе	Необходимо назначение иАПФ (предпочтительно периндоприла или рамиприла) больным с ИБС без перенесенного ОИМ и сохраненной ФВ ЛЖ с целью предотвращения новых случаев ХСН	I	A	[155, 156]
АРА при ИБС без ОИМ в анамнезе	Можно назначить АРА больным с ИБС без перенесенного ОИМ и сохраненной ФВ ЛЖ, однако доказательств предотвращения ХСН при таком лечении нет и использование иАПФ предпочтительнее	IIв	B	[158–160]
Другие препараты при ИБС без ОИМ в анамнезе	Применение нитратов, БАБ, БМКК, никорандила, триметазидина и ранолазина не способствует предотвращению (профилактике) развития ХСН и их назначение диктуется клиникой коронарной болезни сердца	III	A	[947]
Наличие ИБС у больных, перенёсших ОИМ				
Блокаторы нейрогормонов при ИБС после перенесенного ОИМ	После перенесенного острого ИМ в качестве профилактики ремоделирования сердца и развития ХСН необходимо использовать различные нейрогормональные модуляторы БАБ, иАПФ, АРА и АМКР. Причем сочетание БАБ с блокадой РААС повышает эффект терапии	I	A	[161–168]
Статины при ИБС	Необходимо назначение статинов с контролем ХС ЛПНП больным с ИБС как после ОИМ, так и без перенесенного ОИМ с целью профилактики развития ХСН	I	A	[169–171]
Антиагреганты при ИБС с ОИМ в анамнезе	Применение аспирина не способствует предотвращению (профилактике) развития ХСН у больных с ИБС, перенесенным ОИМ и синусовым ритмом и может сопровождаться увеличением риска повторных госпитализаций	III	A	[172–173]
Варфарин при ИБС, с ОИМ в анамнезе и синусовым ритмом	Можно рассмотреть назначение варфарина больным моложе 60 лет с ИБС после перенесенного крупноочагового ОИМ с синусовым ритмом – для уменьшения риска осложнений, включая ХСН	IIв	C	[174–175]

последних лет, повышенное АД ассоциируется с развитием ХСН не менее чем в 80% случаев, что отражает малую эффективность лечения АГ [41, 134]. Во Фрамингемском исследовании наличие САД более 140 мм рт. ст. ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития ХСН [135]. Доказано, что снижение как систолического, так и диастолического и пульсового АД при АГ снижает риск развития ХСН [136–138]. Нормализация АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) позволяет на 40–50% снизить риск развития ХСН [138, 139]. Таким образом, снижение АД, по крайней мере, ниже 140/90 мм рт. ст., должно применяться для предотвращения развития ХСН (I A).

Более того, результаты исследования SPRINT (и их комбинация с данными ACCORD-BP) позволяют у больных с АГ и высоким или очень высоким СС риском рассмотреть и более строгий контроль АД <130/80 мм рт. ст. с целью дополнительного снижения риска развития новых случаев ХСН (IIa B) [140]. В новых рекомендациях по лечению АГ, принятых АКК/ААС в ноябре 2017 г., определены новые целевые показатели АД, в частности, при ХСН. Необходимо доиться снижения АД менее 130/80 мм рт. ст. [141].

Среди препаратов для лечения АГ, позволяющих эффективно предотвращать развитие ХСН, можно выделить иАПФ, АРА, БАБ, диуретики и их комбинации (I A) [138, 141], в то время как применение α-адреноблокаторов существенно повышает риск ХСН [142]. Недигидропиридиновые БМКК противопоказаны при АГ в сочетании с ХСН [141]. Имеются сведения о бóльшем риске прогрессирования ХСН при лечении больных АГ БМКК дигидропиридинового ряда в сравнении с диуретиками и блокаторами РААС [138]. Однако при их применении в комбинации с другими средствами коррекции АД риск развития ХСН не только не увеличивается, но может и уменьшаться [138, 143].

Исследования последних лет выявили, что и внутри классов имеются различия в действии разных препаратов. Так, в исследовании PROFESS, АРА телмисартан не продемонстрировал способности снижать риск ХСН [144]. В то же время примерно в аналогичной группе пациентов с АГ и инсультом в анамнезе лечение иАПФ периндоприлом достоверно на 26% снижало риск развития ХСН [145].

Наиболее убедительным свидетельством успеха профилактики ХСН у пациентов с повышенным АД даже в самых старших возрастных группах (свыше 80 лет) можно считать результаты исследования HYVET, в котором лечение тиазидоподобным диуретиком индапамидом и его комбинацией с иАПФ периндоприлом снижало риск развития ХСН на 64% [146].

Особенно важен контроль АД у больных, перенесших ОИМ, у пациентов с наличием ГЛЖ, перенесенным инсультом и другими осложнениями, т. к. это самый апробированный и надежный способ предотвращения развития ХСН [137, 147–150]. Более подробно с принципами диагностики и лечения АГ можно ознакомиться в соответствующих рекомендациях РКО [151, 152].

10.4. Лечение ИБС (табл. 15)

Лечение пациентов с ИБС, которая является вторым по значимости ФР ХСН, также крайне важно в плане профилактики ХСН [153, 154]. В настоящем разделе речь идет о пациентах с ИБС, не имеющих структурных изменений сердца (с нормальной ФВ ЛЖ).

Имеются неопровержимые доказательства предотвращения ХСН у больных с ИБС, в том числе не переносивших ОИМ, при применении различных иАПФ (I A). Это касается в первую очередь периндоприла, т. к. одной из конечных точек исследования EUROPA являлось предотвращение развития ХСН [155]. Во вторую очередь – рамиприла, поскольку успешная профилактика ХСН, достигнутая в исследовании HOPE, не предполагалась заранее [156]. Аналогично, снижение риска развития ХСН отмечено и у больных с ИБС (без перенесенного ОИМ) при лечении трандолаприлом, хотя это также не было первичной точкой исследования [157].

Телмисартан, АРА в исследованиях ONTARGET и TRANSCEND, а также ирбесартан в протоколе I – PRESERVE не показали способности к снижению риска ХСН у больных ИБС, в том числе и при СНсФВ [158–160]. Поэтому использование этого класса может быть рассмотрено только при непереносимости иАПФ (IIb B).

Следует подчеркнуть, что отсутствуют данные о профилактике ХСН с помощью других классов лекарств, наиболее часто применяемых для лечения стенокардии и ИБС (без перенесенного ОИМ) – нитратов, БМКК, никорандила, триметазидина и ранолазина (III A).

После перенесенного ОИМ в качестве профилактики ремоделирования сердца и развития ХСН можно использовать различные нейрогормональные модуляторы – АРА [161, 162], БАБ, иАПФ [163–165], [166] и антагонисты альдостерона [167]. Причем сочетание БАБ с блокадой РААС увеличивает эффект терапии (I A) [166, 168].

Еще одним важнейшим средством профилактики ХСН у больных с различными формами ИБС являются статины, что доказано в исследованиях с симвастатином и правастатином [169–171]. Сегодня статины рекомендуются в качестве профилактики ХСН у пациентов с ИБС (IIa A). О возможности применения статинов в лечении ХСН будет сказано ниже в соответствующем разделе.

Хотя применение аспирина, особенно после перенесенного ОИМ, является показанным с целью профилактики атеротромботических осложнений, сведений

Таблица 16. Медикаментозная профилактика ХСН при СД 2 типа и высоком кардиометаболическом риске

Сахарный диабет и высокий кардиометаболический риск

Воздействие	Описание	Класс рекомендаций	Уровень доказанности	РКИ
Гипогликемические средства при СД 2 типа	Наличие СД и инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов, поэтому успешное лечение этих пациентов с нормализацией уровня Hb1Ac и уровня глюкозы позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН.	I	A	[178–182]
Метформин при СД 2 типа	Метформин должен быть средством выбора при лечении СД 2 типа с целью профилактики ХСН и возможного уменьшения риска госпитализаций и улучшения прогноза у больных с сочетанием ХСН и СД при отсутствии прямых противопоказаний.	IIa	B	[4, 190–195]
Инсулин, СФМ и инкретиновая терапия при СД 2 типа	Использование инсулина и препаратов сульфонилмочевины возможно только при наличии прямых показаний в лечении СД, т. к. доказательств их положительного влияния на риск развития и течения ХСН нет. Влияние ДПП-4 ингибиторов (следует отдать предпочтение ситаглиптину и избегать назначения саксаглиптина) и ГПП-1 на ХСН в лучшем случае нейтральное.	IIb	B	[196, 197]
Тиазолидиндионы при СД 2 типа	Применение тиазолидиндионов противопоказано при лечении СД 2 типа у больных с риском ХСН и клинически выраженной ХСН, в связи с задержкой жидкости и ухудшением прогноза.	III	A	[178, 179, 183–189]
ГНТ-2 (SGLT-2) Ингибиторы при СД 2 типа	Необходимо рассмотреть назначение препаратов класса ингибиторов глюкозо-натриевого транспортера 2 типа (SGLT-2 ингибиторы) для снижения риска смерти и развития новых случаев ХСН при минимуме побочных реакций и отсутствии гипогликемии.	IIa	B	[207, 208]

о профилактике развития ХСН у этой группы больных на фоне антиагрегантной терапии нет. Напротив, его использование может приводить к росту числа госпитализаций в связи с обострением ХСН [172, 173]. Поэтому длительное применение аспирина у больных после ОИМ с синусовым ритмом не рекомендуется для профилактики ХСН (III B). Применение варфарина имеет слабую степень доказанности у больных моложе 60 лет и с крупноочаговым ОИМ в анамнезе, по результатам дополнительного анализа результатов исследования WARCEF (IIb B) [174, 175].

Более подробно ознакомиться с принципами лечения ИБС можно в соответствующих рекомендациях РКО по лечению ИБС и по лечению дислипидемий [176, 177].

10.5. Сахарный диабет (табл. 16)

10.5.1. Сахароснижающие средства и риск развития ХСН

Нет сомнений, что наличие СД и даже просто инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин [178, 179]. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов [180–182]. Поэтому успешное лечение пациентов с СД и его осложнений позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН (I A) [183–189]

Необходимо отметить важность контроля уровня глюкозы с использованием препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, в частности, метформина (IIa B) [4, 190].

Мета-анализы последних лет показывают достоверное преимущество метформина в профилактике ХСН у больных СД и в лечении больных с сочетанием ХСН и СД перед другими сахароснижающими средствами [191, 192]. Не было отмечено и достоверного роста случаев лактоацидоза, что привело в США к отмене ограничений по использованию метформина у больных ХСН [193]. Положительные результаты лечения больных с сочетанием ХСН и СД метформином при отсутствии серьезных нежелательных эффектов были получены в российском проспективном исследовании РЭМБО [194]. Последний мета-анализ в очередной раз подтвердил эффективность метформина в снижении риска заболеваемости и смертности у больных ХСН и СД 2 типа [195].

Использование инсулина и препаратов сульфонилмочевины возможно только при наличии прямых показаний в лечении СД, так как доказательств их положительного влияния на риск развития и течения ХСН нет [196, 197].

Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (следует отдать предпочтение ситаглиптину и избегать назначения саксаглиптина) [198–200] на ХСН в лучшем случае нейтральное. Также не было выявлено достоверного снижения риска ХСН при применении инкретинов (агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида 1 (ГПП-1) (ликсисенатида, лираглутида и семаглутида) [201–203]. С учетом имеющихся данных применение инсулина, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов

ДПП-4 и агонистов рецепторов ГПП-1 не предотвращает развитие ХСН и может быть рассмотрено лишь при показаниях к нормализации уровня глюкозы или других осложнений СД 2 типа (IIb B).

Специальный анализ продемонстрировал повышение риска развития ХСН параллельно с повышением массы тела на фоне использования сахароснижающих препаратов [197]. Поэтому препараты класса тиазолидиндионов, достоверно увеличивающие риск задержки жидкости, противопоказаны для лечения СД 2 типа с риском развития ХСН (III A) [197, 204, 205].

Самой большой неожиданностью последних лет стало применение нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) [206]. Эти препараты нарушают обратную реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах, что сопровождается глюкозурией и умеренным снижением уровня глюкозы в крови без риска развития симптомных гипотоний [207, 208]. Ежедневная равномерная потеря до 70 граммов глюкозы сопровождается стабильной потерей массы тела в пределах 2–4 кг [187, 188, 209]. Одновременное нарушение реабсорбции натрия позволяет ингибиторам НГЛТ-2 проявлять свойства осмотического диуретика, что приводит к снижению САД на 2–3 мм рт. ст. при совместном использовании с блокаторами РААС и уменьшать выраженность застойных явлений [187, 188, 210]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME применение эмпаглифлозина снижало риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + инсульт + инфаркт) на 14%, p=0,0382 [187]. При этом снижение риска смерти на 38% было параллельным быстрому и достоверному снижению риска развития ХСН на 35%, продолжавшемуся в течениие всего периода наблюдения. Аналогичные результаты продемонстрировало и исследование CANVAS с канаглифлозином: достоверное снижение риска достижения первичной точки на 14% и риска ХСН на 33% [188]. Подобный тренд подтвердился и в исследовании реальной практики CVD-REAL (использован метод псевдорандомизации с уравниванием сравниваемых пар и устранением дополнительных различий, искажающих результаты анализа – propensity score matching), включившем результаты лечения более 300 тыс. пациентов с СД 2 ингибиторами НГЛТ-2 дапаглифлозином, канаглифлозином и эмпаглифлозином в 6 странах [189]. В итоге применение НГЛТ-2 ингибиторов сопровождалось достоверным снижением риска смерти на 51%, развития и обострения ХСН на 39% и прослеживалось во всех исследованных когортах. Сегодня НГЛТ-2 ингибиторы рассматриваются в числе наиболее перспективных препаратов для профилактики и лечения ХСН, они исследуются и у пациентов без СД 2 типа с наличием СНнФВ и СНсФВ. В качестве механизмов положительного действия, кроме диуретического эффекта и снижения выраженности ФР (гликемии, массы тела и АД), рассматривается и метаболическая теория, предполагающая более эффективное использование миокардом кетоновых тел, увеличивающееся при применении НГЛТ-2 ингибиторов [211, 212]. Это позволило предложить термин «метаболодиуретик» для представителей нового класса сахароснижающих препаратов, перспективных с точки зрения профилактики и лечения ХСН [213]. Главным ограничением к применению нового класса препаратов является повышенный риск урогенитальной (особенно грибковой) инфекции, впрочем, вполне объяснимой в условиях избыточного выделения глюкозы с мочой.

10.6. Клапанные пороки сердца

Одна из наиболее обсуждаемых в России проблем в связи с ХСН – определение типа расстройств гемодинамики и вариантов лечения больных с клапанными пороками сердца. Хотя никаких реальных обсуждений тут быть не может. Стенозы клапанов, приводящие к перегрузке давлением, перенапряжению стенок вышележащих отделов сердца и их гипертрофии, требуют обязательного хирургического лечения независимо от степени изменения гемодинамики и выраженности симптомов ХСН [214]. Никаких терапевтических (медикаментозных) альтернатив для больных не существует (IIa A).

В настоящее время основной причиной аортального стеноза АК, обычно развивающееся с возрастом, в связи с чем со старением населения таких пациентов становится больше. У пациентов с критическим аортальным стенозом развивается компенсаторная ГЛЖ, которая со временем из-за ремоделирования ЛЖ переходит в СН. Наблюдения за пациентами с аортальным стенозом показали, что риск смерти резко повышается при появлении у пациента признаков ХСН и/или синкопальных состояний. Для лечения аортального стеноза широко используется открытая операция на сердце. Но такая операция сопряжена с высоким риском, а у части пациентов ее проведение невозможно из-за крайне высокого операционного риска. В связи с этим был разработан метод транскатетерной имплантации АК (ТИАК). Для проверки безопасности и эффективности ТИАК было проведено МРКИ PARTNER [215]. Исследование состояло из 2 частей: PARTNER B – сравнение ТИАК и медикаментозной терапии у пациентов, которым отказали в операции, и PARTNER A, в котором сравнивалась эффективность и безопасность ТИАК с открытой операцией на сердце. По данным 1-го года наблюдения, в PARTNER B риск общей смерти в группе ТИАК был на 20% ниже, чем в группе медикаментозной терапии. По данным 1-го года наблюдения в исследовании PARTNER A, риск смерти был одинаков в двух группах

пациентов, но риск инсульта и ТНМК был выше в группе ТИАК [216]. Между тем, по данным 3-летнего наблюдения, было показано, что количество инсультов и смертей в группах ТИАК и открытой операции на сердце достоверно не отличалось [217].

Таким образом, показание к воздействию на АК при аортальном стенозе сводятся к следующему:

А. Хирургическая замена АК должна быть рассмотрена у пациентов с критическим аортальным стенозом и возможностью проведения операции (IIa B).

Б. Проведение ТИАК должно быть рассмотрено у пациентов с критическим аортальным стенозом при невозможности проведения открытой операции из-за высокого риска (IIa B).

В. Проведение ТИАК может быть рассмотрено у пациентов с критическим аортальным стенозом при высоком риске проведения открытой операции на сердце (IIb B).

При недостаточности клапанов оперативное лечение также является средством выбора, даже при относительной недостаточности МК у больных с ДКМП [214, 218]. Хотя в случаях аортальной и митральной недостаточности терапия артериолярными вазодилататорами (гидралазин, нифедипин) может уменьшать степень регургитации и структурных изменений камер сердца на предоперационном этапе лечения (IIb B) [58, 219–221].

В последнее время для коррекции митральной регургитации у пациентов с выраженной симптомной митральной регургитацией (≥3+), у которых риск кардиохирургических вмешательств на открытом сердце оценен как слишком высокий, применяется эндоваскулярная методика MitraClip® Clip Delivery System. В исследовании EVEREST II [222], сравнивавшем хирургический метод коррекции недостаточности МК у больных с выраженной симптомной митральной регургитацией и эндоваскулярное вмешательство с помощью MitraClip® Clip Delivery System, было показано, что несмотря на менее выраженный уровень коррекции митральной регургитации, эффект в отношении процессов ремоделирования ЛЖ был сравним с группой хирургического лечения; количество осложнений при использовании MitraClip® Clip Delivery System было ниже, чем при оперативных вмешательствах.

Следует отметить, что коррекция митральной регургитации при относительной недостаточности МК нередко успешно происходит на фоне СРТ.

Что касается относительной недостаточности трикуспидального клапана (ТК), то ее хирургическое лечение возможно только в ходе оперативного вмешательства по поводу органической недостаточности МК. При систолической ХСН пластику ТК не проводят, а медикаментозное лечение в таких случаях основано на комбинированной терапии диуретиками. Пациент с систолической ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ менее 30%, имеющий выраженную регургитацию на МК и ТК, является кандидатом на трансплантацию сердца.

10.7. Другие ФР

Специальные исследования по профилактике ХСН с помощью ограничения курения и приема алкоголя или снижения массы тела не проводились, поэтому уровень доказанности этих мероприятий не превышает С. В то же время имеются сведения о прямой взаимосвязи ожирения и развития ХСН [223]. Это позволяет рекомендовать снижение ИМТ ниже 30 кг/м^2 всем пациентам с риском декомпенсации сердечной деятельности. Причем в России эта проблема приобретает особое значение, т. к. число больных с ожирением возрастает параллельно увеличению ФК ХСН.

Еще более опасной выглядит связь приема алкоголя с развитием ХСН, в особенности неишемической этиологии [224, 225]. Поэтому больным с риском развития ХСН необходимо рекомендовать строгий отказ от приема алкоголя, что особенно важно в реальных российских условиях.

Также не вызывает никаких сомнений рекомендация по отказу от курения в качестве профилактики развития ХСН у пациентов с множественными ФР, хотя специальные исследования относительно связи отказа от курения и развития ХСН не проводились.

Глава 11. Немедикаментозное лечение и организация ухода за пациентами с ХСН

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств терапии ХСН, смертность больных в течение года по-прежнему остается высокой [12, 226, 227]. Доказано, что несоблюдение рекомендаций врача по медикаментозному лечению, контролю веса и водно-солевому режиму является одной из основных проблем ведения пациентов с СН, приводящей к частым повторным госпитализациям [228]. Известно, что пациенты с эпизодами острой декомпенсации ХСН имеют более высокий риск смерти, чем пациенты со стабильным течением ХСН [15, 229]. В анализе исследования CHARM было показано увеличение риска смертельного исхода с каждой последующей госпитализацией, причем наиболее высокое, шестикратное, увеличение риска смерти наблюдалось в первый месяц после выписки [230]. В исследовании, изучавшем влияние несоблюдения рекомендаций по немедикаментозным методам лечения (диета, физические нагрузки, контроль веса) на риск смертности и госпитализаций, было показано, что пациенты, не выполнявшие рекомендации, име-

ли более высокий риск смертности или госпитализаций по причине ХСН (ОР=1,40; p=0,01). Отсутствие приверженности к рекомендациям относительно физических нагрузок повышало риск повторных госпитализаций и смертности (ОР=1,48; p<0,01); несоблюдение рекомендаций по ежедневному взвешиванию приводило к увеличению риска смерти (ОР=1,57; P=0,02) [231]. В российских и зарубежных исследованиях было показано, что самое выраженное неблагоприятное влияние на риск обострений течения заболевания и повторных госпитализаций оказывает факт нерегулярного приема диуретиков. Так, однократный прием мочегонных в неделю даже на фоне оптимальных, оттитрованных доз иАПФ и БАБ приводил к увеличению риска регоспитализации на 33% [232]. В то же время при изучении 750 амбулаторных карт пациентов с ХСН в рамках пилотного исследования ЭПОХА-Д-ХСН на амбулаторном этапе ведения регистрировалось практически полное отсутствие контроля веса как со стороны пациентов, так и со стороны лечащих врачей. Это определило 80% декомпенсаций, связанных с выраженными симптомами задержки жидкости [15].

Еще одним фактором, влияющим на развитие декомпенсации ХСН, является позднее обращение пациентов за медицинской помощью при усилении симптомов [233]. Было показано, что увеличение массы тела на 2 кг или более чем на 2% обладало высокой (74%) специфичностью для предсказания обострения течения заболевания и было связано с последующими госпитализациями. Имеются данные о времени появления симптомов и изменений физиологических параметров, предшествующих госпитализации: диспноэ, отеки – 6–12 дней до госпитализации; увеличение веса – 7–11 дней; повышение внутригрудного давления – 15 дней; вариабельность сердечного ритма – 16 дней; изменение гемодинамических параметров – 4–7 дней [228]. Таким образом, очевидным представляется тот факт, что обучение пациентов методам самоконтроля и самопомощи, а также организация динамического амбулаторного наблюдения, особенно в первые месяцы после выписки из стационара, могут способствовать большей приверженности пациентов к лечению, более ранней диагностике симптомов декомпенсации состояния и своевременному обращению к врачу и, как следствие, – к снижению количества обострений ХСН [234, 235].

Сегодня пациент с ХСН, выписывающийся из клиники или покидающий врача амбулаторной практики после устранения декомпенсации, должен, кроме рекомендаций по оптимальному медикаментозному лечению, иметь знания и возможность контролировать свое состояние и находиться под наблюдением специально обученного персонала. В идеале уход за пациентом должен осуществляться мультидисциплинарной командой, в состав которой могут входить, кроме кардиолога и врача общей практики, медицинская сестра, диетолог, психолог, реабилитолог/специалист по лечебной физкультуре (I A) [235–237]. В нашей стране возможности организации такой модели ведения пациентов с ХСН в наибольшей степени соответствуют «клиники для пациентов с СН», которые начали создаваться в последние годы. Мировой опыт показывает, что именно эту модель организации ухода за пациентами с ХСН следует внедрять повсеместно. Показано, что пациенты, наблюдающиеся после выписки из стационара в условиях клиники СН, имеют более высокую выживаемость по сравнению с пациентами, наблюдающимися в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Общая смертность за 8 мес. наблюдения составила 1,9 и 13,9% соответственно (ОШ=8,5; 95% ДИ: 2,7–26,6; p<0,001) [226]. При невозможности организации ухода с помощью мультидисциплинарной команды в клиниках СН, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения», диспансерное наблюдение пациентов с ХСН осуществляют врачи общей практики (IIb B) [226, 236]:

А. Врач-терапевт (врач-терапевт участковый, врач-терапевт участковый цехового врачебного участка, врач общей практики (семейный врач));
Б. Врачи-специалисты (по профилю заболевания);
В. Фельдшер фельдшерско-акушерского пункта (фельдшерского здравпункта) в случае возложения на него руководителем медицинской организации отдельных функций лечащего врача, в том числе по проведению диспансерного наблюдения, в установленном порядке.

Пациенты и их ближайшие родственники должны быть обучены приемам контроля за течением ХСН и методам самопомощи. Существует интернет-ресурс www.heartfailurematters.org, созданный Европейской Ассоциацией по сердечной недостаточности, перевод и адаптация которого осуществлялась Обществом специалистов по сердечной недостаточности. Материалы, представленные на сайте, дают исчерпывающую информацию для пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход, обо всех аспектах профилактики, диагностики, лечения, образа жизни и организации ухода за пациентами с СН.

У пациента, его родственников и у лиц, осуществляющих уход, должна быть возможность регулярного контакта со специалистами для своевременной коррекции состояния, контроля приверженности к терапии и недопущения экстренных декомпенсаций, для получения информации о заболевании, приобретения навыков самоконтроля, касающихся диетических рекомендаций, физической активности, строгого соблюдения режима

медикаментозной терапии, наблюдения за симптомами СН и обращения за медицинской помощью в случае их усиления. К универсальным рекомендациям независимо от типа и выраженности ХСН относятся: контроль потребления соли, нормализация и контроль массы тела, отказ от курения и алкоголя, регулярная аэробная циклическая физическая нагрузка с учетом результатов 6МТХ или КПНТ, вакцинация гриппозной и пневмококковой вакцинами.

С пациентами проводятся структурированные занятия по следующим темам:

- общая информация о ХСН
- симптомы ХСН и принципы самоконтроля
- диета при ХСН
- медикаментозная терапия ХСН
- физические нагрузки при ХСН

Пациенты должны получать обучающие материалы по самоконтролю (брошюра «Жизнь с СН», «Дневник самоконтроля пациента с СН»). Обучающие материалы должны содержать сведения о диете, контроле веса, физической активности, правильном приеме препаратов и т. д. Целесообразно после выписки из стационара осуществлять регулярные телефонные контакты: первый месяц после выписки из стационара – еженедельно; еще 2 месяца – 1 раз в 2 недели; далее – 1 раз в месяц. Во время телефонных контактов врач должен проводить контроль самочувствия пациента, отвечать на вопросы, при необходимости приглашать на дополнительный визит или решать вопрос о госпитализации пациента.

11.1. Контроль массы тела

Пациентам с ХСН должно быть рекомендовано ежедневное взвешивание с фиксацией результатов в дневнике. Прирост веса >2 кг за 1–3 дня, скорее всего свидетельствует о задержке жидкости в организме и риске развития декомпенсации (I A) [233].

11.2. Трофологический статус и диета больных ХСН

Необходимо различать следующие патологические изменения трофологического статуса: ожирение, избыточный вес, кахексия. Наличие ожирения или избыточного веса ухудшает прогноз больного ХСН, и во всех случаях ИМТ более 25 кг/м^2 требует специальных мер и ограничения калорийности питания. Прогрессивное уменьшение массы тела, обусловленное потерей как жировой ткани, так и мышечной массы, называется сердечной кахексией, явные или субклинические признаки этого патологического состояния обнаруживаются у 50% больных ХСН [238]. Патологическая потеря массы тела диагностируется во всех случаях документированной непреднамеренной потери массы тела на 5 и более кг или более чем на 7,5% от исходной (вес без отеков, т. е. вес пациента в компенсированном состоянии) массы тела за 6 месяцев; при исходном ИМТ менее 19 кг/м^2. Развитие кахексии, как правило, свидетельствует о критической активации нейрогормональных систем (в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой), задействованных в прогрессировании декомпенсации и неадекватном росте активности цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли-α) [239–241].

Подробнее о причинах развития и методах лечения саркопении и кахексии у пациентов с ХСН смотрите в разделе «Саркопения и кахексия».

Важно понимать, что пациенты с ХСН, особенно пожилые и хрупкие, могут страдать от комплексных проблем, связанных с недостатком поступления и усвоения макро- и микронутриентов. Аппетит может быть снижен в связи с нарушениями вкуса и восприятия запахов, непривычного снижения соли в пище, в соответствии с рекомендациями врача, из-за плохого качества еды и сложностей с самостоятельным приготовлением пищи, если пациент проживает один. Сниженная мобильность пациентов и редкое пребывание на солнце может приводить к дополнительному дефициту витамина D [242]. Отек стенки кишечника, приводящий к мальабсорбции жирорастворимых витаминов и неэффективной клеточной абсорбции, также может способствовать неадекватному усвоению питательных веществ. У пациентов, особенно при продвинутых стадиях ХСН, происходят снижение секреторной активности пищеварительной системы, атрофия ворсинок в тонкой кишке, ишемия кишечной стенки, вследствие чего процесс мембранного транспорта затруднен, гемо- и лимфостаз приводит к потере большого количества альбумина из лимфатических сосудов кишечной стенки [243]. Пациенты с ХСН могут быть более чувствительны к дефициту микроэлементов в связи с повышенным уровнем системного воспаления, нарушениями морфологии и функций скелетно-мышечного аппарата. Подробнее о диагностике и лечении анемии у пациентов с ХСН смотрите в разделе «Анемия». В связи с вышеизложенным оценка трофологического статуса должна быть необходимым элементом обследования пациентов с ХСН, особенно у пациентов с длительно существующей ХСН и у пациентов с более тяжелыми стадиями ФК СН (I A) [244]. Для пациентов с выраженным нарушением трофологического статуса может быть рассмотрено назначение микронутриентов и питательных смесей (IIb B) [244, 245].

11.3. Ограничение потребления соли

Необходимость ограничения соли в рационе больных ХСН все еще является предметом дискуссий, так как в последние годы появилось немало сообщений о том, что ограничение потребления натрия <2,5 г/день при-

водило к негативным гемодинамическим и нейрогуморальным изменениям, а также к увеличению количества госпитализаций и риска смерти [246–249]. В связи с этим в рекомендациях ACCF/AHA 2013 по диагностике и лечению ХСН был снижен класс рекомендаций и уровень доказанности назначения при необходимости низкосолевой диеты до IIa C [7]. Однако, важно учитывать, что наша национальная диета характеризуется высоким потреблением соли. По данным российских исследований, в которых потребление соли рассчитывалось методом измерения суточной экскреции хлорида натрия (NaCl) с мочой (наиболее точный метод), потребление NaCl в сутки достигало 10,8 г (что соответствует 4,2 г натрия (Na+)/сут.) у пациентов без АГ, а больные АГ в среднем употребляли более 15,0 г NaCl/сут., что соответствует 5,8 г Na+/сут. [242]. В другом российском исследовании было показано, что в группе больных АГ потребление NaCl составляло от 3,63 до 29,3 г/сут. (или от 1,6 до 11,5 г Na+ в сутки) [243]. Очевидно, что потребление соли в РФ очень велико и превышает рекомендуемые ВОЗ уровни в 2,3–4,2 раза. Пациентам следует давать информацию о разумных уровнях потребления соли, не превышающих рекомендованную ВОЗ норму 2–2,5 г Na+ или 5–6 г поваренной соли. При этом пациенту должно быть разъяснено, что имеется в виду общее поступление Na+ из всех продуктов питания и дан примерный перечень продуктов, содержащих наибольшее количество соли, таких как колбасные изделия, соления, консервы [235].

11.4. Ограничение потребления жидкости

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем в/в введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сутки (минимум приема жидкости в активной фазе диуретической терапии – 1,5 л/сут).

11.5. Общие рекомендации и режим

11.5.1. Вакцинация

Следует рекомендовать пациентам вакцинацию против гриппа и пневмококка.

11.5.2. Путешествия

Не рекомендуется пребывание в условиях высокогорья, высоких температур, влажности. Желательно проводить отпуск в привычной климатической зоне. При выборе транспорта предпочтение отдается непродолжительным (до 2–2,5 часов) авиационным перелетам. Длительные перелеты чреваты обезвоживанием, усилением отеков нижних конечностей и/или развитием тромбоза глубоких вен голени. При любой форме путешествий противопоказано длительное вынужденное фиксированное положение. Специально рекомендуется вставание, ходьба или легкая гимнастика каждые 30 минут.

Коррекция доз мочегонных при пребывании в необычном для больного, прежде всего жарком и влажном (хуже всего – вместе) климате, носит обязательный, хотя и строго индивидуальный характер.

11.5.3. Курение

Строго и абсолютно однозначно не рекомендуется всем пациентам с ХСН.

11.5.4. Алкоголь

Алкоголь строго запрещен для пациентов с алкогольной кардиопатией. У больных с ишемическим генезом ХСН употребление до 20 мл этанола в сутки может способствовать улучшению прогноза. Для всех остальных больных ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид обычных рекомендаций, хотя по возможности следует ограничивать применение больших объемов (например, пива) [224, 225].

11.5.5. Сексуальная активность

Риск развития декомпенсации при стабильном течении ХСН при регулярной половой активности носит весьма умеренный характер.

Эректильной дисфункцией страдают 60–70% пациентов. Она может носить как психологический характер, связанный с опасениями ухудшения состояния при половом акте, так и иметь физиологические причины. Решение о лечении эректильной дисфункции у пациентов с ХСН принимается урологом-андрологом совместно с кардиологом. Существует согласительный документ, определяющий алгоритм назначения лечения сексуальной дисфункции у пациентов с хроническими заболеваниями (The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease) [250]. В соответствии с этим документом при принятии решения о назначении лечения сексуальной дисфункции пациентов стратифицируют по риску возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в результате возобновления сексуальной активности. Пациентам низкого риска (I ФК) показано лечение сексуальной дисфункции. Пациентам, относящимся к группе среднего риска (II ФК или бессимптомные пациенты с ФВ <40%), требуется дополнительное обследование перед началом лечения, включающее нагрузочную ЭКГ, ЭхоКГ или 6МТХ. Следует при этом учитывать, что возобновление сексуальной активности у пациентов высокого риска (III–IV ФК) с частыми обострениями и нестабильным течением заболевания может быть ассоциировано с существен-

ным риском возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [251].

У пациентов низкого риска для лечения эректильной дисфункции возможно применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) [252, 253]. Ограничением является необходимость приема длительно действующих нитратов. Физические тренировки могут быть назначены вместе или вместо медикаментозной терапии при эректильной дисфункции. Показано улучшение сексуальной функции (параллельно с улучшением КЖ и функциональной способности) в группе пациентов с ХСН, применявших аэробные нагрузки по сравнению с пациентами, не применявшими физические нагрузки [254].

11.6. Психологическая реабилитация и создание школ амбулаторного наблюдения для больных ХСН

Было показано, что даже в отсутствие специальной психотерапевтической составляющей, школы для больных СН положительно влияют на их психологическое состояние [255, 256]. Подробности ведения пациентов ХСН с тревожно-депрессивной симптоматикой – в разделе «Депрессии».

11.7. Режим физической активности и физическая реабилитация пациентов с ХСН

11.7.1. Распорядок дня

В таблице 17 представлен распорядок дня пациента с СН. Пациентам с III–IV ФК СН рекомендуется дневной сон. Аэробные физические нагрузки разной степени интенсивности и продолжительности, в зависимости от функционального состояния пациента и переносимости физических нагрузок, рекомендованы всем стабильным пациентам с ХСН (I A).

11.7.2. Физические тренировки

Физические тренировки являются важнейшей частью реабилитации пациентов с ХСН. Развитие СН характеризуется выраженными морфологическими и функциональными нарушениями в скелетной мускулатуре, именно эти изменения играют главную роль в снижении толерантности к физической нагрузке. Патологические изменения мышечной ткани проявляются в виде системной вазоконстрикции, ухудшения эндотелиальной функции,

Рисунок 2. Алгоритм выбора физической нагрузки

увеличения апоптоза миоцитов, перераспределения соотношения мышечных волокон в сторону увеличения волокон II типа, снижения количества и объема митохондрий, активации провоспалительных цитокинов [257–259].

Нарушения мышечного аппарата не ограничиваются двигательной мускулатурой. В процесс вовлекается и дыхательная мускулатура, что усугубляет характерную для пациентов с СН быструю утомляемость и одышку при физической нагрузке [258, 260].

Аэробные физические тренировки умеренной интенсивности способствуют улучшению функциональных возможностей, приводят к улучшению КЖ и снижению количества госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с СНнФВ (I A) [261, 262]. У пациентов с СНсФВ регулярное выполнение аэробных физических нагрузок умеренной интенсивности влияет на уменьшение симптоматики и улучшение функционального статуса (I A) [261, 263, 264].

Основным для выбора режима нагрузок является определение исходной толерантности при помощи КПНТ. Пациенты с СН со значением пиковой VO2 менее 10 мл/кг/мин и VE/VCO2 более 40 относятся к группе

Таблица 17. Распорядок дня пациента с СН

Показатели	ФК		
	I–II	III	IV
Дневная полноценная активность (часы)	10–12	6–8	1–2
Дневная сниженная активность (часы)	3–4	6–8	Более 8
Дневной сон (часы)	–	1–2	Более 2
Ночной сон (часы)	7–8	8	Более 8
Обязательная продолжительность динамической физической нагрузки	45 минут	30 минут	10–15 минут

высокого риска и отличаются особенно неблагоприятным прогнозом [265–268]. При невозможности проведения КПНТ проводят 6МТХ (IIa B) [269, 270].

Для пациентов, преодолевающих менее 150 м, т. е. относящихся к IV ФК, а также имеющих выраженный дефицит массы тела, кахексию, общепринятые физические нагрузки не показаны. В этих случаях на первом этапе (период стабилизации состояния) пациент выполняет упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха (I C) [271, 272]. При стабилизации состояния пациента необходимо повторить 6МТХ. При выполнении 6МТХ более 300 м целесообразно рекомендовать физические нагрузки в виде ходьбы (рис. 2.).

Изменения дыхательной мускулатуры играют важную роль в снижении толерантности к физической нагрузке у пациентов с СН [260, 273–275]. Доказано, что через 3–4 недели регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм. Увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается качество жизни, замедляется прогрессия кахексии, улучшается течение ХСН, достоверно замедляется прогрессирование заболевания [271, 276–279]. Патогенетическое обоснование, доказательная база, методики назначения тренировок, пути улучшения приверженности пациентов, назначение физических тренировок в различных клинических ситуациях и другие аспекты физической реабилитации пациентов с ХСН подробно описаны в документе «Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью» [280].

Алгоритм выбора вида и интенсивности физических нагрузок в зависимости от исходного функционального статуса и переносимости нагрузок представлен на рисунке 2.

К настоящему моменту исследования, изучавшие плавание и тренировки в воде в качестве основного метода или в составе комплексной программы тренировок, не позволяют рекомендовать этот вид физических нагрузок в качестве метода реабилитации пациентов с СН. Имеющиеся исследования выполнены с участием небольшом контингента пациентов, и их данные противоречивы [281]. В отношении плавания, как варианта активного отдыха, можно добавить:

- декомпенсированная СН является абсолютным противопоказанием для погружения и плавания;
- температура воды должна быть термонейтральной (33-34°С);
- у больных с выраженной ХСН, не имеющих проблем со сном в горизонтальном положении, допустимо погружение в воду сидя или проведение легких терапевтических нагрузок в теплой воде при условии, что они находятся в вертикальном положении и погружены не более чем до уровня мечевидного отростка.

11.7.3. Проблемы безопасности при назначении физических нагрузок

Для обеспечения безопасного начала тренировок и исключения наличия ишемии миокарда и желудочковых аритмий, рекомендовано назначение симптом-лимитированного нагрузочного тестирования с использованием велоэргометра или тредмила. Перед началом каждой тренировки необходимо измерение АД и пульса, рекомендовано также задать пациенту вопросы в отношении усиления симптоматики СН в предыдущие несколько дней.

Относительные противопоказания к назначению тренировок:

- Увеличение веса >1,8 кг в предыдущие 1–3 дня
- Снижение САД во время тренировок
- IV ФК СН
- Желудочковые аритмии в покое или появляющиеся во время физических нагрузок
- Тяжелые сопутствующие заболевания

Абсолютные противопоказания к назначению тренировок:

- Прогрессивное ухудшение переносимости физических нагрузок или одышка в покое в предыдущие несколько дней
- Ишемия при физической нагрузке низкой интенсивности (<2 МЕТ)
- Неконтролируемый СД
- Острое системное заболевание или лихорадка
- Недавние тромбозы/эмболии
- Тромбофлебит
- Острый перикардит или миокардит
- Аортальный стеноз средней или умеренной степени тяжести
- Другие пороки, требующие хирургического вмешательства
- ИМ в предыдущие 3 недели
- Недавно возникшая ФП

11.7.4. Назначение физических тренировок у пациентов с ИКД

В нескольких исследованиях было показано, что назначение физических тренировок у пациентов с ИКД повышало функциональную способность [282, 283]. В 2013 году был опубликован дополнительный анализ исследования для пациентов с ИКД. Физические тренировки не ассоциировались с повышенным риском ИКД шока (ОР=0,90; 95% ДИ: 0,69–1,18; p=0,45). Наличие ИКД не было также связано с увеличением риска наступления первичных конечных точек (смерти или госпитализации): ОР=0,99; 95% ДИ: 0,86–1,14; p=0,90. Таким

образом, можно говорить о том, что наличие ИКД не является препятствием к назначению физической реабилитации у пациентов с СН [284].

11.8. Усиленная наружная контрпульсация

Метод усиленной наружной контрпульсации может быть рассмотрен в качестве дополнительного метода лечения пациентов с ХСН II–III ФК в период полной компенсации на ОМТ (IIb B). По данным исследования PEECH [285] и небольших пилотных работ [286, 287], применение этого метода у больных ХСН увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает КЖ.

Глава 12. Медикаментозное лечение ХСН. Общие принципы

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН, в частности, во 2-м десятилетии XXI века строятся на основе доказательной медицины. Иными словами, только препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказана в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. Точно так же все рекомендации по дозам лекарственных средств и кратности их приема даются на основании контролируемых исследований, доказавших эффективность того или иного метода терапии. Лишь при отсутствии подобных исследований в расчет принимаются результаты фармакокинетических исследований. На основании имеющихся в настоящее время сведений и формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

В связи с тем, что в отношении пациентов с ХСН и низкой (<40%, иногда учитывается величина <35%) ФВ ЛЖ (СНнФВ) имеется множество доказательств эффективности медикаментозных и инструментальных методов лечения (данные РКИ), именно этой группе больных будет посвящен 1-й раздел медикаментозного лечения.

Для пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ ≥50%) имеется минимальное количество доказательных данных, что делает объективизацию подробных рекомендаций по лечению затруднительной. Простой «перенос» рекомендаций по лечению больных преимущественно с систолической дисфункцией ЛЖ на группу больных СНсФВ (преимущественно с диастолической ХСН) выглядит сомнительным. Но и отказ от лечения таких пациентов из-за того, что не всегда имеются убедительные данные МРКИ, нельзя считать обоснованным. Поэтому в другом разделе будет отдельный анализ современных возможностей лечения больных СНсФВ.

Более сложным представляется вопрос о рекомендациях по лечению больных с ФВ ЛЖ 40–49% (СНпФВ). Как отмечено в разделе 5, этих пациентов в 2017 г. целесообразно относить к группе лиц с «умеренно сниженной» систолической функцией сердца [288]. Специальных исследований по лечению таких пациентов не проводилось. В то же время проведенные в последние годы субанализы ранее выполненных исследований по лечению пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40%, а также мета-анализ исследований по использованию БАБ при ХСН показали способность, по крайней мере, ингибиторов РААС и БАБ снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с СНпФВ. Поэтому для лечения этой категории пациентов рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных СНнФВ. Особенно необходимо обратить внимание на пациентов с «восстановленной» ФВ ЛЖ, которые исходно относились к группе СНнФВ, но в результате лечения повысили ее до величин более 40%, то есть перешли из группы СНнФВ в группу СНпФВ. По имеющимся на сегодня данным, их прогноз значительно улучшается и прекращение рационального лечения не может быть оправданным [289–291].

12.1. Основные препараты для медикаментозного лечения ХСН со сниженной систолической функцией сердца (СНнФВ <40% и СНпФВ 40–49%)

Все лекарственные средства для лечения ХСН и сниженной ФВ ЛЖ можно разделить на 2 основные категории в соответствии со степенью доказанности (рис. 3).

Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН с выделением 2 подгрупп:

А. Основные препараты, применяемые у всех больных.
Б. Препараты, применяемые в особых клинических ситуациях.

12.1.1. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые у всех больных (табл. 18)

12.1.1.1. Ингибиторы АПФ

Этот класс лекарств, безусловно, относится к 1-й линии в лечении ХСН. Впервые в 1995 г. в классическом мета-анализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН на 23% [292]. Эффект отмечается уже в первые 90 дней лечения (снижение риска смерти на 44%). Эти результаты неоднократно подтверждены во множестве исследований и анализов, показавших, что положительные эффекты иАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести ХСН (I–IV ФК) (I A).

Следует отметить, что эффективность использования иАПФ может несколько снижаться при ишемической эти-

Таблица 18. Основные лекарственные средства, улучшающие прогноз больных СНнФВ (и СНпФВ)

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
иАПФ	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния; при II–IV ФК вместе с БАБ и АМКР	I	A
АРА	Применяются у больных ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за ХСН при непереносимости иАПФ	I	B
АРНИ	У больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения в/в или удвоения дозы пероральных диуретиков, и с САД >100 мм рт. ст. при переносимости иАПФ (или АРА) рекомендуется перевод на АРНИ для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН	I	B
АРНИ	Можно рассмотреть применение АРНИ у больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующих назначения в/в или удвоения дозы пероральных диуретиков, и с САД >100 мм рт. ст., в качестве стартовой терапии (вместо иАПФ) для снижения риска смерти и госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН	IIa	C
БАБ	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) и АМКР	I	A
Ивабрадин	Применяется у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом ЧСС >70 уд/мин при непереносимости БАБ	IIa	C
АМКР	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (АРА) и БАБ	I	A
иАПФ (АРА) + АРНИ	Комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (исключая АМКР) не рекомендуется к применению в лечении ХСН в связи с существенным ростом СНЯ, включающих симптомную гипотонию и ухудшение функции почек	III	A

ологии ХСН [292, 293]. Эти данные получены в основном по результатам ретроспективных мета-анализов и имеют уровень доказанности С, но игнорировать их полностью не следует.

В частности, обращает на себя внимание ме́ньшая эффективность иАПФ у женщин, однако до проведения специальных проспективных исследований этот вопрос остается открытым [294, 295]. При наличии клиниче-

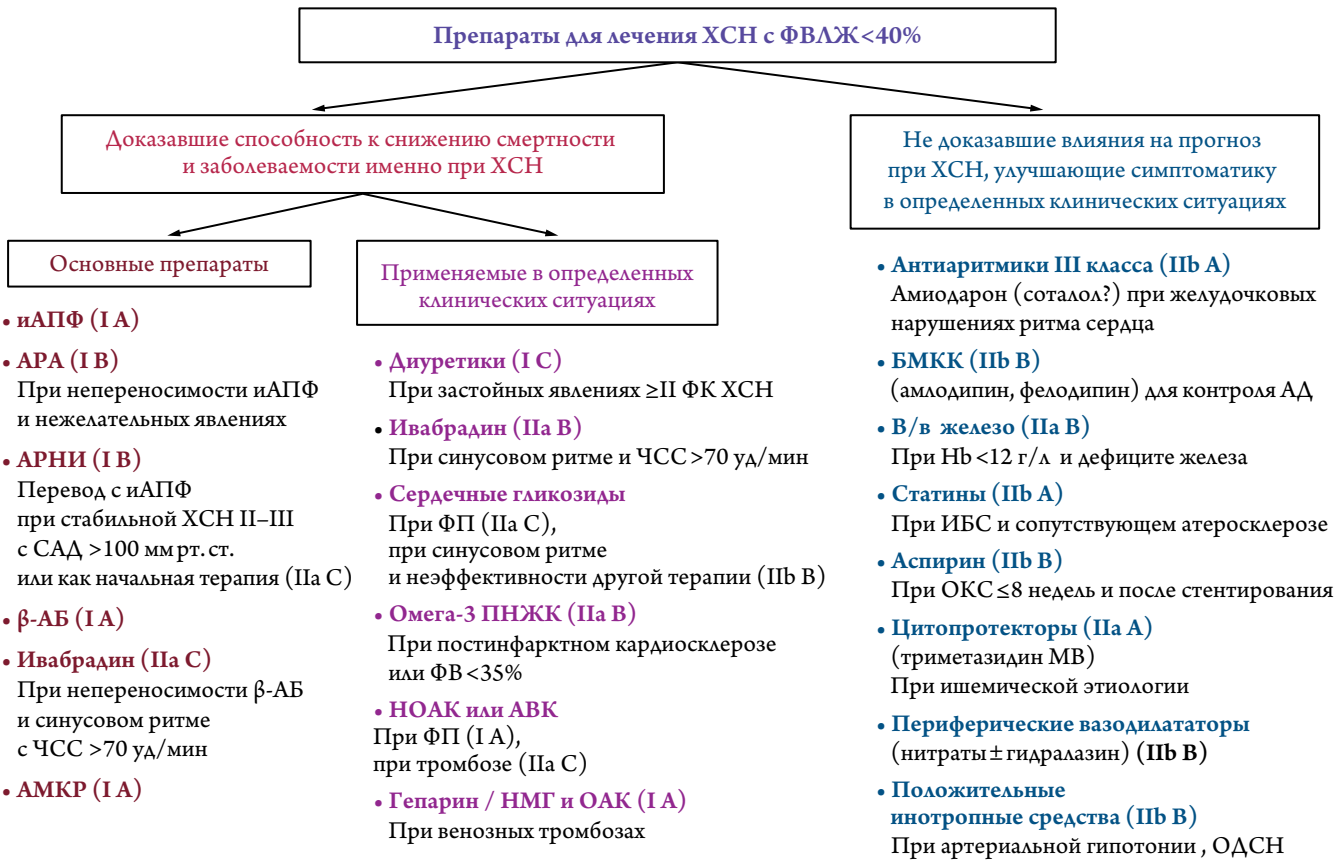


Рисунок 3. Схема назначения препаратов для лечения ХСН с ФВ ЛЖ <40%

ских признаков ХСН иАПФ достоверно снижают риски смерти и госпитализаций у женщин, но этот эффект менее выражен, чем у мужчин (мета-анализ исследований SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE [294]). Кроме того, учитывая, что иАПФ крайне редко используются в качестве монотерапии (лишь у больных ХСН I ФК), клиническая значимость этих данных ограничена.

Эффекты иАПФ могут ослабляться одновременным применением НПВП за счет конкурентной блокады синтеза простациклина, стимулируемого кининовой системой [296, 297]. Поэтому нужно избегать назначения НПВП больным ХСН, находящимся на приеме иАПФ, особенно при перегрузке жидкостью (в период декомпенсации) [298]. В меньшей степени этими свойствами обладают малые дозы аспирина, хотя и в этом случае описаны негативные взаимодействия аспирина с иАПФ, что может быть связано с блокадой синтеза вазодилатирующих простаноидов в результате блокады фермента циклооксигеназы [299, 300]. Негативное взаимодействие аспирина и иАПФ при ХСН отмечено и в ретроспективных анализах крупных плацебо-контролируемых исследований [301, 302], а также в специально спланированных проспективных протоколах [296, 299]. Причем очевидно, что антиагреганты с другим механизмом действия (клопидогрел) не ослабляют эффектов иАПФ в той же степени, что и аспирин [303, 304]. Этот сложный вопрос неоднократно подробно обсуждался на конференциях ОССН [300, 305, 306]. Между тем, по данным 2 мета-анализов, не выявлено существенного достоверного снижения эффектов иАПФ при одновременном применении малых (до 325 мг/сут.) доз аспирина [307, 308]. Поэтому совместное применение иАПФ и малых доз аспирина при ХСН возможно. Однако доказательств эффективности аспирина при длительном лечении ХСН не имеется [309], и назначение аспирина может быть чревато увеличением количества декомпенсаций в результате обострения ХСН [172, 173].

Неправильно применять иАПФ (впрочем, как и другие лекарственные средства) у больных ХСН на фоне пороков сердца с преобладающими стенозами клапанных отверстий. Такие пороки должны корригироваться хирургическим путем. Для достижения компенсации до хирургической коррекции подобные больные должны получать терапию в соответствии с общими принципами, хотя дозы всех препаратов, влияющих на пред- и посленагрузку (включая иАПФ), должны титроваться крайне медленно при тщательном контроле за состоянием и уровнем АД.

Основные позиции по применению иАПФ в лечении ХСН:

А. Ингибиторы АПФ показаны всем больным ХСН со сниженной систолической функцией (ФВ <50%).

Б. Ингибиторы АПФ улучшают клиническую симптоматику, КЖ, прогноз больных ХСН, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т. е. позволяют решить все 6 задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН.

В. Эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации.

Г. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов.

Д. Неназначение иАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В России зарегистрировано 11 иАПФ, имеющих в качестве показания ХСН: беназеприл, зофеноприл, каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый «класс-эффект» при использовании иАПФ в лечении ХСН с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна. Ниже приведены данные, характеризующие иАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность (табл. 19) [155, 166, 310–328].

В настоящее время, наибольшую степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют только «классические» иАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения – эналаприл и каптоприл (I A). Относительно небольшая продолжительность их действия, диктующая необходимость 2- или 3-кратного назначения, при ХСН, особенно протекающей с гипотонией, нельзя отнести к недостаткам.

Также доказана лечебная эффективность и возможность профилактики ХСН при применении фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (I B). Причем способность периндоприла достоверно уменьшать количество госпитализаций была доказана в группе пожилых больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ [326]. Это единственное проспективное исследование, показавшее перспективность иАПФ (периндоприла) в лечении больных СНсФВ.

В 2 контролируемых исследованиях продемонстрирована способность фозиноприла увеличивать толерантность к физическим нагрузкам, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций как при параллельном применении сердечных гликозидов, так и без [323, 324]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с эналаприлом

Таблица 19. Ингибиторы АПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН и/или успешно лечить больных ХСН*

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК Начальная ХСН	II ФК Клинически выраженная ХСН	III–IV ФК Тяжелая ХСН
Эналаприл	–	SOLVD prev	SOLVD treat, V–HeFT II, RESOLVD	CONSENSUS
Каптоприл	SAVE, VALIANT, OPTIMAAL	Munich MHF	Captopril–Degoxin, ELITE-II	–
Фозиноприл	FAMIS	–	FEST, Fosinopril-Enalapril	–
Периндоприл	PROGRESS, EUROPA	–	–	–
Лизиноприл	GISSI-3	–	ATLAS LISINOPRIL–CAPTOPRIL	–

* – не считая коротких исследований по подбору доз и оценке гемодинамики

продемонстрировано даже преимущество фозиноприла по эффективности и безопасности в предотвращении осложнений [325].

Один из первых иАПФ – лизиноприл также изучался в качестве средства профилактики и лечения ХСН, хотя полученные данные менее убедительны, чем результаты исследований с каптоприлом и эналаприлом. Так, в исследовании GISSI–III у больных, перенесших ОИМ, продолжительность лечения лизиноприлом составила лишь 6 недель [311], а исследование ATLAS у больных ХСН не было плацебо-контролируемым и ставило задачей сравнение эффективности разных доз иАПФ [327]. Хотя по влиянию на толерантность к нагрузкам и величину ФВ лизиноприл не уступал каптоприлу [328].

Учитывая, что лизиноприл не метаболизируется в печени и выводится на 100% почками в неизмененном виде, его применение должно быть ограничено при тяжелой ХСН, когда большинство больных имеют ухудшение функции почек [329, 330]. В этих случаях выгоднее использовать фозиноприл и спираприл, имеющих два пути выведения из организма. Кроме того, исследование ALLHAT продемонстрировало, что лизиноприл достоверно уступает диуретикам в предотвращении развития ХСН [331].

Таким образом, только 5 иАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть в первую очередь рекомендованы для профилактики и лечения ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса.

Для профилактики ХСН у больных, перенесших ОИМ, могут применяться каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл и зофеноприл (I A). Эти результаты были получены в классических исследованиях SAVE [171], AIRE [332], TRACE [333], SMILE [334] и FAMIS [322], продемонстрировавших способность разных иАПФ снижать риск обострения ХСН и смертности у пациентов с ОКС.

Периндоприл в исследовании PREAMI продемонстрировал способность достоверно блокировать процессы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что является основным механизмом в предотвращении развития ХСН [335].

Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование 3 иАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (I A). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС наибольшая у периндоприла [336]. Рамиприл продемонстрировал способность предотвращать развитие декомпенсации у смешанной группы больных с ИБС, АГ, СД, периферическим атеросклерозом и перенесенным инсультом, что не позволяет дифференцировать его эффект у каждой из этих подгрупп пациентов [156]. В исследовании PEACE применение трандолаприла у больных ИБС с сохраненной систолической функцией сердца не снижало достоверно риск наступления смерти, развития нового ОИМ или реваскуляризации, но сопровождалось достоверным снижением рисков развития ХСН [157]. Периндоприл в исследовании EUROPA достоверно уменьшал риск развития ХСН на 39%, превосходя по этому показателю трандолаприл (– 25%) и рамиприл (– 23%) [156, 157, 337]. Кроме того, у пациентов с инсультами в анамнезе (половина с АГ) применение периндоприла и его комбинации с индапамидом сопровождалось достоверным снижением риска развития ХСН на 26% [150].

Кроме иАПФ с полностью доказанной эффективностью в крупных МРКИ, о которых говорилось выше, необходимо упомянуть хинаприл и спираприл, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении ХСН на меньшем числе пациентов [338–341]. Клиническая эффективность хинаприла и спираприла в лечении ХСН подтверждена и в многоцентровых российских программах РКО и ОССН (САДКО – ХСН и КВАНК).

Следует напомнить, что максимальная информация по лечению ХСН иАПФ была получена в серии классических исследований с эналаприлом (SOLVD treatment, SOLVD prevention, V – HeFT II и CONSENSUS) у пациентов со всеми стадиями декомпенсации.

12.1.1.1.1. Побочные эффекты при применении иАПФ

Побочные эффекты (требующие остановки лечения) осложняют применение иАПФ весьма редко.

Повышение уровня креатинина возможно у 5–15% больных ХСН и связано с основным механизмом действия иАПФ – блокадой влияния AII на уровень почечной фильтрации. При этом может развиваться функциональная почечная недостаточность, что особенно опасно у больных с исходной гипонатриемией [342, 343]. Однако при медленном титровании доз иАПФ стойкая высокая азотемия (повышение уровня креатинина более чем в 2 раза выше нормы) и усугубление почечной недостаточности встречается не более чем у 1–2% декомпенсированных больных.

Сегодня гораздо более точным методом оценки функционального состояния почек является СКФ, рассчитываемая по формуле CKD-EPI. Следует помнить о необходимости коррекции дозы препаратов в зависимости от клиренса креатинина (табл 21). Коррекция также необходима у пожилых больных у которых почечная функция, как правило, нарушена. В этих случаях целесообразно применение иАПФ, имеющих два пути выведения из организма (почки/печень): фозиноприла (50/50) и спираприла (50/50), рамиприла (70/30) и трандолаприла (30/70) (IIa B). Следует избегать назначения лизиноприла, который выводится почками в неизмененном виде, что чревато опасным повышением концентрации препарата (IIa A).

12.1.1.1.1.1. Сухой кашель

Типичный побочный эффект всех иАПФ (2–3% леченных иАПФ больных), связанный с блокадой деградации брадикинина и минимально выраженный у фозиноприла [344]. При развитии упорного кашля иАПФ должны быть заменены на АРА, которым не свойственно развитие этого осложнения.

12.1.1.1.1.2. Симптомная гипотония

Симптомная гипотония объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять начало терапии иАПФ. В небольшом количестве случаев (3–4%) это может потребовать прекращения терапии иАПФ. Имеются сведения, что в наименьшей степени гипотония 1-й дозы развивается на фоне применения периндоприла (IIa B) [345, 346]. Следует помнить, что при развитии гипотонии на фоне лечения иАПФ дозу нужно уменьшить, а при остановке лечения сделать все возможное для как можно более быстрого возврата к терапии иАПФ.

12.1.1.1.1.3. Непереносимость иАПФ

Абсолютными противопоказаниями к назначению иАПФ являются непереносимость (ангионевротический отек), двусторонний стеноз почечных артерий, беременность. Непереносимость в связи с развитием ангионевротического отека при применении рекомендованных доз иАПФ в терапевтических дозах не превышает 0,4%. В случаях непереносимости иАПФ могут быть заменены АРА.

12.1.1.1.2. Практические вопросы применения иАПФ при ХСН (дозы, тактика лечения, меры предосторожности)

Назначение всех иАПФ начинается с маленьких доз, при их постепенном (не чаще 1 раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже – не чаще 1 раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз.

При отсутствии клинических противопоказаний (и снижения АД) необходимо пытаться увеличивать

Таблица 20. Дозировки иАПФ для лечения ХСН (в мг × кратность приема)

Препарат	Стартовая доза	Стартовая доза (при гипотонии)	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Эналаприл	2,5 × 2	1,25 × 2	10 × 2	20 × 2
Каптоприл	6,25 × 3 (2) **	3,125 × 3 (2)	25 × 3 (2)	50 × 3 (2)
Фозиноприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	20 × 1 (2)
Периндоприл	2,5 × 1	1,25 × 1	10 × 1	10 × 1
Лизиноприл	2,5 × 1	1,25 × 1	10 × 1	20 × 1*
Рамиприл	2,5 × 2	1,25 × 2	5 × 2	5 × 2
Спираприл	3 × 1	1,5 × 1	3 × 1	6 × 1
Трандолаприл	1 × 1	0,5 × 1	2 × 1	4 × 1
Хинаприл	5 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	40 × 1 (2)
Зофеноприл	7,5 × 1 (2)	3,75 × 1 (2)	15 × 1 (2)	30 × 1 (2)

* – В исследовании ATLAS лизиноприл назначался в дозах до 35 мг, но дополнительный эффект был минимальным, и такие дозы не могут быть рекомендованы; ** – цифры в скобках показывают возможность различной кратности назначения иАПФ при ХСН.

дозу до рекомендованной (терапевтической) (табл. 20). Однако следует помнить, что при попытке достижения максимальных доз иАПФ дополнительное снижение числа обострений ХСН (и отсутствие дополнительного снижения риска смерти) сопровождается ростом числа осложнений (гипотония, гиперкалиемия, увеличение уровня креатинина). В исследовании NETWORK увеличение дозы иАПФ эналаприла в терапевтических пределах (5–20 мг/сут) не сопровождалось улучшением прогноза или снижением числа госпитализаций в связи с обострением ХСН [347]. Исследование ATLAS с лизиноприлом сравнивало эффективность как малых (2,5–5 мг/сут), так и очень высоких (32,5–35 мг/сут) доз препарата. Это исследование показало, что 7-10-кратное повышение доз лизиноприла не улучшает выживаемость больных ХСН, хотя уменьшает число повторных госпитализаций, одновременно достоверно увеличивая риск побочных реакций (гиперкалиемии, гипотонии) [327].

Следует помнить, что титрование доз иАПФ – процесс сугубо индивидуальный, причем у каждого пациента свой оптимум и максимум в эффективных и переносимых дозах лекарств. Тем более, что использование комбинации иАПФ с другими нейрогормональными ингибиторами (БАБ, АМКР) у подавляющего числа больных ХСН позволяет достигать эффекта с меньшим риском нежелательных явлений, свойственных максимальным дозам лекарств. Однако останавливаться на минимальных дозах иАПФ, если пациент их хорошо переносит и у него нет снижения АД – это ошибка. При такой тактике больной лишается шанса на уменьшение количества обострений болезни.

Ингибиторы АПФ можно назначать больным ХСН при уровне САД выше 85 мм рт. ст. При исходно низком САД (85–100 мм рт. ст.) эффективность иАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза (для всех иАПФ).

Риск гипотонии возрастает:

А. У наиболее тяжелых больных ХСН IV ФК.

Б. При сочетании иАПФ с ПВД (нитраты, БМКК).

В. При назначении после обильного диуреза.

Г. У больных с высокорениновой формой ХСН.

Для избежания «гипотонии первой дозы» иАПФ следует назначать не менее чем через 24 ч после обильного диуреза, предварительно отменив вазодилатирующие средства.

В таблице 20 показаны дозы иАПФ, применяющихся в лечении и профилактике ХСН в Российской Федерации.

В тех случаях, когда в скобках приведена цифра «2», это означает, что может иметь место как 1-, так и 2-кратное назначение препарата (2- или 3-кратное для каптоприла). Необходимо помнить о необходимости коррекции дозы препаратов в зависимости от КлКр (табл. 21). Коррекция также необходима у пожилых больных ХСН, у которых почечная функция, как правило, нарушена.

В этих случаях лучше предпочесть препараты с двойным путем выведения из организма (почки/желудочно-кишечный тракт) (см. 12.1.1.1.1).

Ниже представлены подробные рекомендации по безопасному началу лечения ХСН препаратами группы иАПФ (то же самое имеет прямое отношение к началу лечения больных ХСН с АРА, при непереносимости иАПФ, и АРНИ), которые целесообразно выполнять у всех больных ХСН, но особенно у «проблемных» пациентов с исходной гипотонией, нарушенной функцией почек, гиперкалиемией:

А. Следует еще раз оценить необходимость применения в используемых дозировках диуретиков и особенно вазодилататоров.

Б. Не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения, отменить диуретики за 24 ч до первого применения иАПФ в случае их использования при условии, что состояние пациента позволяет сделать отмену диуретиков.

В. Целесообразно начинать терапию вечером, когда больной находится в горизонтальном положении, чтобы снизить до минимума возможное негативное влияние препарата на АД (хотя данных, подтверждающих это предположение относительно СН, нет). Если лечение начинают утром, рекомендуется наблюдение за АД в течение нескольких часов после приема 1-й дозы.

Г. Рекомендуется начинать лечение с малых доз и увеличивать их до терапевтического уровня, который оказался эффективным по данным МРКИ (табл. 19).

Д. Избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения иАПФ, особенно у больных с исходно высоким уровнем калия сыворотки (выше 5,2 ммоль/л). Однако это не противоречит рекомендациям по совместному применению иАПФ с высокими дозами спиронолактона в период декомпенсации сердечной деятельности и сочетанию иАПФ с малыми дозами АМКР при длительном лечении ХСН.

Е. Избегать назначения НПВП.

Ж. Контролировать АД, содержание креатинина и электролитов в крови через 2 недели после каждого последующего увеличения дозы.

За консультацией к специалисту-кардиологу следует направлять больных, у которых:

А. Причина СН неизвестна.

Б. САД <100 мм рт. ст.

В. Содержание в сыворотке креатинина >130 мкмоль/л или СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, при этом нет клинического эффекта.

Г. Содержание в сыворотке натрия <130 ммоль/л.

Д. Содержание в сыворотке калия >6,0 ммоль/л.

Таблица 21. Дозирование болезнь-модифицирующих препаратов при хронической сердечной недостаточности с коррекцией по СКФ

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м²)		
			>50	10–50	<10
Ингибиторы АПФ					
Каптоприл	6,25 мг × 3 р./сут.	50 мг × 3 р./сут.	100	75	50
Эналаприл	2,5 мг × 2 р./сут.	10–20 мг × 2 р./сут.	100	75–100	50
Лизиноприл	2,5–5,0 мг/сут.	20–35 мг/сут.	100	50–75	25–50
Рамиприл	2,5 мг/сут.	5 мг/сут.	100	50–75	25–50
Трандолаприл	0,5 мг/сут.	4 мг/сут.	100	50–100	50
Фозиноприл	5 мг/сут.	10–20 мг/сут	100	100	75–100
БРА					
Кандесартан	4–8 мг/сут.	32 мг/сут.	Коррекция дозы не требуется		
Валсартан	40 мг × 2 р./сут.	160 мг × 2 р./сут.			
Лозартан	50 мг/сут.	150 мг/сут.			
Бета-блокаторы					
Бисопролол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	75	50
Карведилол	3,125 мг × 2 р./сут.	25–50 мг × 2 р./сут.	Коррекция дозы не требуется		
Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг/сут.	200/сут.			
Небиволол	1,25 мг/сут.	10 мг/сут.	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
Эплеренон	25 мг/сут.	50 мг/сут.	Не показан при КлКр <30 мл/мин/1,73 м²		
Спиронолактон	25 мг/сут.	25–50 мг/сут.	Не показан при КлКр <10 мл/мин/1,73 м²		

Е. Тяжелая СН IV ФК, не поддающаяся коррекции.
Ж. Клапанные пороки сердца как причина СН.

При развитии серьезных нежелательных явлений и/или отсутствии эффекта от применения иАПФ можно использовать терапию АРА.

12.1.1.2. Антагонисты рецепторов к AII

Появление 2-го класса блокаторов РААС – селективных антагонистов рецепторов к AII (АРА) произошло уже после укрепления иАПФ на позициях основных средств лечения декомпенсации. Учитывая абсолютные показания к назначению иАПФ всем пациентам с ХСН, невозможно было организовать плацебо-контролируемые исследования с АРА в «эру иАПФ», что затрудняло оценку истинных возможностей препаратов этого класса у декомпенсированных больных. Хотя необходимо отметить «фирменную» особенность препаратов этого класса – прекрасную переносимость при минимуме побочных эффектов. Кроме того, АРА крайне редко вызывают кашель и стандартно рекомендуются для лечения ХСН при непереносимости иАПФ (как это и указано в настоящих рекомендациях).

На начальном этапе 1-й АРА лозартан напрямую сравнивался с эталонным иАПФ каптоприлом с целью доказать преимущества нового класса блокаторов РААС по влиянию на смертность и заболеваемость больных ХСН [348], однако гипотеза о возможных преимуществах АРА в лечении ХСН не подтвердилась.

В исследовании ELITE II лозартан незначительно и недостоверно уступал каптоприлу по влиянию на прогноз пациентов с декомпенсацией и имел лучший профиль переносимости [348]. Относительная неудача лозартана (в сравнении с высокой дозой иАПФ каптоприла – 150 мг/сут.) в этом исследовании, как и при лечении ОИМ в исследовании OPTIMAAL [317], связывается с применением недостаточных (50 мг 1 раз в день) дозировок. В 2009 г. завершилось крайне важное исследование HEAAL, впервые сравнившее эффективность различных дозировок АРА в лечении ХСН. Было продемонстрировано, что применение лозартана в дозе 150 мг/сут. достоверно снижает риск смерти и госпитализаций больных ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут. [349].Смысл этого исследования не только в «реабилитации» лозартана, как средства лечения ХСН с возможностью снижения риска смерти и госпитализации больных, но и в том, чтобы напомнить, что только оптимальные дозы блокаторов РААС позволяют рассчитывать на улучшение прогноза больных ХСН.

Лозартан в дозах 100 мг/сут. может предупреждать развитие ХСН, в том числе у пациентов с диабетом и нефропатией [185], что обусловливает его применение для профилактики декомпенсации сердечной деятельности (IIa B).

В дальнейшем все клинические исследования доказывали лишь то, что АРА не уступают иАПФ в лечении ХСН. Главной доказательной базой являются результаты 3 исследований, вошедших в программу CHARM, в которых изучались эффективность и безопасность при-

менения АРА кандесартана у пациентов с ХСН и низкой или сохраненной ФВ ЛЖ [350–352]. В исследовании CHARM alternative кандесартан сравнивался с плацебо у пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ <40% и при непереносимости иАПФ. В этом исследовании АРА кандесартан достоверно снижал риск первичной конечной точки (смерть плюс госпитализации в связи с обострением ХСН) на 23%, но показатель смертности достоверно не менялся [350].

Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической СН и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после 1-го, 20% после 2-го и 12% после 3-го года наблюдения, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% через год, 23% через 2 и 16% через 3 года терапии соответственно). Однако часть пациентов получала комбинацию иАПФ и АРА кандесартана, что может искажать результаты. С другой стороны, кандесартан был поставлен в более сложные условия, чем иАПФ, которые применялись на фоне комбинации лишь 2 препаратов – сердечных гликозидов и диуретиков. Эффект кандесартана доказан для больных ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и БАБ, и антагонисты альдостерона (а часть и иАПФ) но не достигли состояния компенсации. Опубликованный в 2017 г. анализ продемонстрировал достоверную эффективность кандесартана по влиянию на прогноз и обострение болезни у пациентов не только с СНнФВ, но и с СНпФВ [291].

Это позволяет считать его «средством выбора» при необходимости перевода пациентов с ХСН и любой степенью систолической дисфункции на АРА.

Дополнительное значение имеет анализ эффективности другого АРА – валсартана у больных, не получавших иАПФ в связи с их непереносимостью; правда, эти результаты были получены в ходе вторичного анализа [353].

Валсартан является эффективным средством профилактики ХСН у больных с ОКС, не уступая по этому показателю иАПФ каптоприлу, что было подтверждено в крупном международном исследовании VALIANT [166] и при хронической ИБС, вне зависимости от уровня АД.

Таким образом, можно констатировать, что некоторые АРА – в первую очередь кандесартан, а также валсартан и лозартан могут применяться для лечения ХСН при непереносимости иАПФ (I B) [349, 350, 353].

Сведения о 3 наиболее эффективных АРА, применяемых сегодня для лечения и профилактики ХСН, представлены в таблице 21. Титрование доз АРА проводится по тем же принципам, что и иАПФ. Стартовая доза кандесартана – 4 мг 1 раз в сутки, которая при стабильном АД и отсутствии осложнений удваивается каждые 3–5 дней до достижения дозировки 16 мг 1 раз в сутки. У больных с высоким уровнем АД максимальная дозировка – 32 мг 1 раз в сутки. При исходной гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.) терапию безопасно начинать с дозы 2 мг в сутки. Для валсартана стартовая доза – 40 мг 2 раза в сутки, которая может быть увеличена до 80 мг 2 раза в сутки и максимально до 160 мг 2 раза в сутки. При исходной гипотонии необходимо стартовать с дозы 20 мг 2 раза в сутки.

Стартовая доза лозартана для лечения ХСН – 50 мг 1 раз в сутки, которая должна титроваться до оптимальной – 150 мг/сут. При исходной гипотонии начало терапии с дозы 25 мг 1 раз в сутки. Для профилактики ХСН (при АГ, СД и ХПН) рекомендуется назначать АРА лозартан в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

12.1.1.3. Возможности комбинирования иАПФ и АРА в лечении больных ХСН

Достаточно сложным является и вопрос о комбинированном применении иАПФ и АРА. Здесь возможны два варианта: начало лечения сразу с комбинации иАПФ и АРА или присоединение АРА к лечению больных, находящихся на длительной терапии иАПФ при невысокой эффективности последней. 1-й вариант – одновременного назначения иАПФ и АРА у больных ХСН – не исследовался из-за риска чрезмерного снижения АД и роста нежелательных явлений. Однако попытки лечения больных, перенесших ОИМ (VALIANT), и пациентов высокого сердчно-сосудистого риска (ONTARGET) с одновременным назначением иАПФ и АРА оказались неудачными. В обоих случаях дополнительного влияния на заболеваемость и смертность получено не было, а число побочных реакций (в том числе симптомных гипотоний и ухудшения функции почек) значительно увеличивалось [158, 166]. Таким образом, применение комбинации иАПФ с АРА в качестве стартового лечения не может быть рекомендовано ни одной категории кардиологических больных (III A).

Возможности добавления АРА в качестве дополнительного блокатора РААС больным ХСН, находившимся на длительном лечении иАПФ, исследовались в специальных программах CHARM – additive (с кандесартаном) и Val – HeFT (с валсартаном) [351, 354]. Применение обоих АРА на фоне длительного лечения иАПФ приводило к дополнительному достоверному снижению комбинированной конечной точки (смерть + госпитализации из-за прогрессирования ХСН) на 13–15%, в основном за счет снижения обострений ХСН. Кроме того, применение валсартана сопровождается клиническим улучшением и значительной блокадой процессов ремоделирования сердца [321, 354, 355].

Исходя из имеющихся на сегодня данных АРА можно назначать дополнительно к иАПФ только после того, как эффект последних ослабевает в ходе длительной терапии. Однако учитывая, что все пациенты с ХСН II–IV ФК должны находиться на тройной терапии нейрогормональными модуляторами (иАПФ + БАБ + АМКР), на самом деле речь идет о назначении 4-го нейрогормонального блокатора. Показано, что комбинация иАПФ с АРА (и нередко при дополнительном назначении БАБ и АМКР) способна в большей степени блокировать нейрогормоны и процессы ремоделирования, что доказано для кандесартана [356] и валсартана [321, 357]. Доказано, что комбинация иАПФ + БАБ + АМКР+ АРА может приводить к чрезмерному снижению уровня АД и реактивации нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН [321]. Другой опасностью является прогрессирующее ухудшение функции почек и риск развития гиперкалиемии. Поэтому вопрос о включении АРА в комплекс нейрогормональной блокады при ХСН имеет невысокий класс рекомендаций и уровень доказанности (IIb A). Особенно неактуальным добавление АРА к уже проводимому лечению иАПФ выглядит после появления в арсенале врачей нового класса нейрогормональных модуляторов – АРНИ, превосходящих по эффективности и безопасности и иАПФ, и АРА, и их комбинации.

12.1.1.4. Алгоритм назначения блокаторов РААС (иАПФ и АРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек [4, 358, 359], [табл. 21]

Блокаторы РААС абсолютно противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, беременности, анамнезе ангионевротического отека.

При назначении блокаторов РААС следует ожидать некоторого ухудшения функции почек и повышения уровня калия. Назначение блокаторов РААС требует особой осторожности при: исходном уровне калия сыворотки >5,2 ммоль/л, уровне креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 и САД<90 мм рт. ст.

Начинать лечение следует с минимальных доз и стремиться к достижению целевых или максимально переносимых доз препаратов (табл. 21). Удвоение дозы следует проводить не ранее чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно в стационаре при тщательном мониторировании состояния больного и функции почек. Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и через 1–2 недели после последнего повышения дозы, затем – 1 раз в 4 месяца. Повышение уровня креатинина менее чем на 50% от исходного или до уровня <266 мкмоль/л (3 мг/дл), снижение рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2, повышение калия до ≤5,5 ммоль/л допустимо, никаких изменений терапии не требуется. Если уровень креатинина после назначения блокатора РААС повысился на 50–100% от исходного, следует уменьшить дозу в 2 раза и оценить уровни креатинина и калия через 1–2 недели.

При повышении уровня калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 блокаторы РААС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу. При повышении уровней мочевины, креатинина или калия следует оценить возможность отмены нефротоксичных (прежде всего НПВП, аминогликозидов), калийсодержащих и калийсберегающих препаратов, при отсутствии признаков застоя – уменьшения дозы диуретиков. Уровни креатинина и калия следует мониторировать до их стабилизации.

12.1.1.5. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)

Основной смысл применения этого класса нейрогормональных модуляторов заключается в восстановлении физиологического баланса нейрогормональных систем, нарушенного при ХСН. С одной стороны, используется блокада РААС (подобно иАПФ или АРА), позволяющая блокировать чрезмерную вазоконстрикцию, задержку жидкости, активацию альдостерона и пролиферацию органов и ремоделирование. С другой стороны, за счет блокады фермента наприлизина активируются антипролиферативные, диуретические и вазодилатирующие эффекты натрийуретических пептидов. Созданный единый надмолекулярный комплекс, включающий АРА валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил (LCZ 696, или Юперио) позволил обеспечивать двойную нормализацию нейрогормонального баланса одновременно [360].

Эффективность Юперио у пациентов с ХСН была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы – PARADIGM-HF, включившем 8442 пациента с ХСН II–IV ФК и низкой ФВ ЛЖ, не требующих внутривенного лечения диуретиками, и с уровнем САД более 100 мм рт. ст. (выше 95 мм рт. ст. в процессе лечения) [361]. Пациенты были рандомизированы в группы эналаприла 10 мг 2 раза в сутки и Юперио в дозе 100 мг 2 раза в сутки с титрованием до 200 мг 2 раза в сутки. Медиана наблюдения составила 27 месяцев. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом Юперио по сравнению с прежним «золотым стандартом» терапии ХСН – эналаприлом, что проявлялось в снижении относительного риска:

1) по первичной конечной точке (совокупное снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций

в связи с СН) – на 20% (ОШ=0,80; 95% ДИ: 0,73–0,87; P<0,001);
2) общей смертности – на 16% (ОШ=0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93; P<0,001);
3) сердечно-сосудистой смертности – на 20% (ОШ=0,80; 95% ДИ: 0,71–0,89; p<0,001);
4) госпитализаций по поводу обострения СН – на 21% (ОШ=0,79; 95% ДИ: 0,71–0,89; p<0,001);
5) улучшением клинического состояния пациентов (на 8 пунктов по Канзасскому опроснику КЖ у пациентов с кардиомиопатиями (KCCQ); p=0,001) [361].

Параллельно с большей эффективностью лечения Юперио отмечалась и его лучшая переносимость. Частота прекращения приема препаратов в связи с нежелательными явлениями составила 10,7% в группе Юперио и 12,3% в группе эналаприла (p=0,03). Отмечалась меньшая частота нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более 2,5 мг/дл у 3,3% против 4,5%; p=0,007; более 3,0 мг/дл у 1,5% против 2,0%; p=0,10), опасная гиперкалиемия (>6,0 ммоль/л) у 4,3% против 5,6%, p=0,007) и кашля (11,3% в группе Юперио против 14,3% в группе эналаприла соответственно; p<0,001) [361, 362].

Преимущество лечения Юперио перед иАПФ не зависело от тяжести и возраста пациентов, этиологии, характера основного ритма, величины исходной ФВ ЛЖ (все пациенты имели СНнФВ), исходного уровня САД и проводимого лечения [361–363]. Эффект проявлялся уже в первые недели лечения и сохранялся длительное время и приводил к существенному улучшению качества жизни больных [364]. Для предотвращения одной смерти или обострения ХСН достаточно перевести 21 больного ХСН II–IV ФК с эналаприла на Юперио – такой перевод обеспечивает пациентам с СНнФВ дополнительные 2,1 года жизни [365, 366].

Опасения в большем снижении САД в процессе лечения Юперио (на 2,7 мм рт. ст. в сравнении с иАПФ) оказались преувеличенными. При исходном САД менее 100 мм рт. ст. преимущество АРНИ над иАПФ сохранялось. Более того, у пациентов с исходно невысоким САД его кратковременное снижение сменялось последующим повышением (в связи со снижением посленагрузки и восстановлением миокардиальной функции) [367].

Таким образом, пациентам с ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, без декомпенсации, требующей внутривенного введения диуретиков или удвоения дозы пероральных диуретиков и с САД >100 мм рт. ст. (в процессе лечения более 95 мм рт. ст.), при переносимости иАПФ (или АРА) рекомендуется перевод на АРНИ с целью дополнительного снижения риска смерти и обострения ХСН (I B).

Алгоритм выбора и назначения блокаторов РААС больным с СНнФВ и СНпФВ представлен на рисунке 4. Пациентам с клинически выраженной ХСН II–III ФК, имеющим нестабильное состояние, которым требуется активная диуретическая терапия, и с САД менее 100 мм рт. ст. показана терапия иАПФ. Однако любой пациент с СНнФВ и СНпФВ после стабилизации состояния должен быть переведен на АРНИ для дополнительного снижения риска смертности и обострения ХСН. Перевод данной категории больных на АРНИ в дозе 100 мг 2 раза в день производится не ранее чем через 36 часов после последней дозы иАПФ, с последующей титрацией дозы до оптимальной 200 мг 2 раза в день.

У больных с сопутствующим СД 2 типа терапия Юперио позволяет лучше контролировать уровень гликированного гемоглобина и снижать потребность в сахароснижающих препаратах [368]. При сопутствующих нарушениях функции почек применение АРНИ вместо иАПФ способствует лучшему контролю СКФ и креатинина, достоверно снижает уровень мочевой кислоты и риск развития ХПН, требующей остановки терапии [369, 370]. Важным фактором следует считать и достоверно бóльшее снижение риска внезапной смерти при лечении Юперио в сравнении с иАПФ [371]. Исходя из этого сопутствующий СД, нарушение функции почек и жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца являются дополнительными факторами, требующими как можно более быстрого перевода пациентов с ХСН на АРНИ.

При снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза Юперио – 50 мг 2 раза в день с титрованием до терапевтической при хорошей переносимости препарата. При умеренной степени печеночной недостаточности (класс B по Чайлд-Пью) рекомендована стартовая доза 50 мг 2 раза в день с последующим титрованием до терапевтической. При тяжелой печеночной недостаточности (класс C по Чайлд-Пью) Юперио противопоказан.

Как видно из рисунка 4, у пациентов с СНнФВ и СНпФВ, не требующих активной диуретической терапии и с уровнем САД более 100 мм рт. ст., у врача появляется выбор: начинать терапию с иАПФ и последующим переводом пациентов на АРНИ, либо сразу начать лечение с Юперио (стартовая доза при этом 50 мг 2 раза в день с постепенной титрацией до максимально переносимой). Таким образом, можно рассмотреть применение АРНИ у пациентов с ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией, не требующей внутривенного применения диуретиков или удвоения их дозировки внутрь при уровне САД не менее 100 мм рт. ст. в качестве стартовой терапии (вместо иАПФ) для снижения риска смерти и госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН (IIa C).

Комбинация 2 блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (исключая АМКР) не рекомендуется для лечения больных ХСН в связи с существенным ростом серьезных нежелательных явлений, включающих симптомную

гипотонию и ухудшение функции почек (III A). Таким образом, АРНИ применяется только вместо, а не вместе с иАПФ и АРА.

12.1.1.6. Блокаторы β-адренергических рецепторов

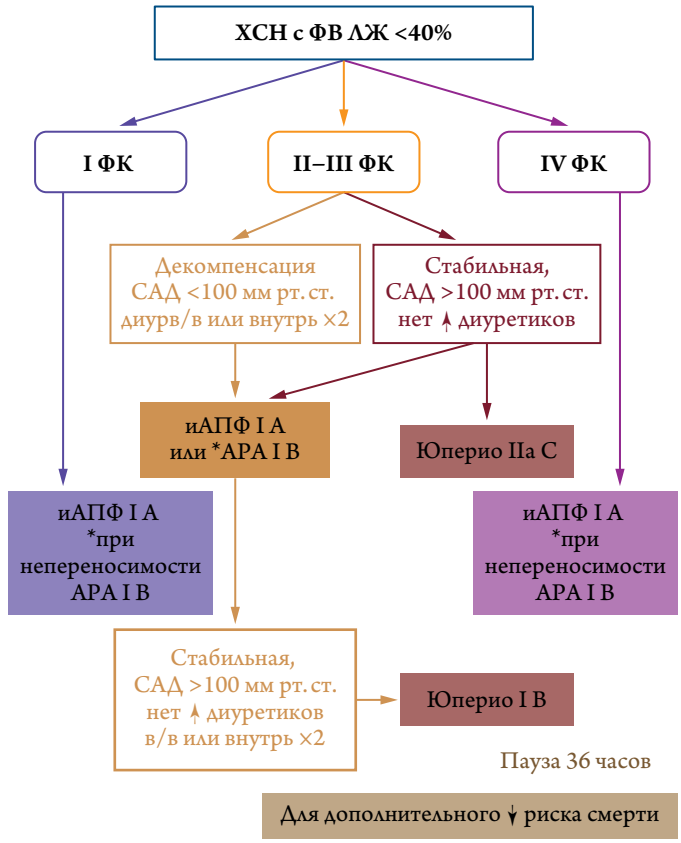
Рациональным обоснованием применения БАБ в лечении ХСН является блокада САС, которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз (высокую смертность) этих пациентов [372]. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II ФК, преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [373–375]. В связи с этим применение БАБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения БАБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности.

В настоящее время доказано, что БАБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН – РААС, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом, БАБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β-адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты иАПФ [374, 376].

Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β1-рецепторов, поэтому применение β1селективных (часто ошибочно используется термин кардиоселективных) БАБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование БАБ с дополнительными свойствами, например, β1-, β2-, α1-блокатора карведилола или высокоселективного БАБ небиволола, одновременно увеличивающего синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, может быть более эффективным за счет дополнительных вазодилатирующих свойств [377–380]. Однако данные реальной практики этого не подтверждают [381].

К положительным свойствам БАБ при ХСН относится способность:

- уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;
- уменьшать число гибернированных (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов;



* – кашель до 3%, ангионевротический отек <1%

Принято Конгрессом ОССН. 10 декабря 2016 г.

Рисунок 4. Алгоритм назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы

- при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- повышать плотность и аффинность β-адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
- уменьшать гипертрофию миокарда;
- снижать ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения БАБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение БАБ больных ХСН;
- уменьшать степень ишемии миокарда в покое и особенно при физической активности;
- несколько уменьшать частоту желудочковых аритмий;
- оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Таким образом, наряду с улучшением прогноза, БАБ уменьшают степень ремоделирования сердца, то есть оказывают кардиопротективное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и снижать число госпитализаций [380, 382–386].

Главным же негативным свойством в течение многих лет, препятствующим включению БАБ в число основ-

ных препаратов для лечения ХСН, считался их отрицательный инотропный эффект, который, по мнению многих кардиологов и терапевтов, был способен стимулировать усугубление проявлений ХСН. В настоящее время доказана некая двухфазность влияния БАБ на центральную гемодинамику у больных ХСН [374, 387]. Действительно, в первые 2 недели лечения этими препаратами сердечный выброс может снижаться (как за счет уменьшения собственно сократимости, так и в результате снижения ЧСС), а клинические проявления ХСН даже несколько нарастать. Но затем в результате уменьшения тахикардии и потребления миокардом кислорода гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает расти. Причем некоторые БАБ (карведилол) при длительном применении позволяют добиваться бóльшего роста ФВ, чем номинальные положительные инотропные агенты (в частности, сердечные гликозиды) [388].

К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включавших свыше 20 тыс. больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40%, которые показали способность БАБ снижать смертность больных с декомпенсацией на 29% (что даже больше, чем при применении иАПФ). Хотя, справедливости ради, нужно отметить, что в большинстве случаев БАБ назначались дополнительно к иАПФ [1, 5, 389, 390].

В связи с многочисленными вопросами и комментариями по поводу применения БАБ при лечении ХСН ниже приводятся результаты важнейших исследований, сформировавших концепцию использования этой группы препаратов для лечения ХСН:

- MDC с β1селективным БАБ метопролола тартратом (около 400 больных ХСН на фоне ДКМП), не показавшее снижения смертности, хотя снижалась частота комбинированной конечной точки в виде числа смертей плюс трансплантаций сердца [391];
- CIBIS – II с β1селективным БАБ бисопрололом (более 2600 больных ХСН III–IV ФК), показавшее снижение риска смерти на 34% [383];
- MERIT – HF с β1селективным БАБ метопролола сукцинатом замедленного высвобождения (почти 4 тыс. больных ХСН II–IV ФК), продемонстрировавшее снижение риска смерти также на 34% [392];
- COPERNICUS с неселективным β1- и β2-, а также α1-блокатором карведилолом (более 2200 больных ХСН с исходной ФВ <25%), позволившее снизить риск смерти на 35% [393];
- мета-анализ 4 протоколов, проводившихся в США с карведилолом (USCP), включивший около 1 тыс. больных ХСН II–IV ФК и показавший снижение риска смерти на 65% [380];
- Австралийско-Новозеландское исследование по применению карведилола у более чем 400 пациентов с ХСН II–III ФК ишемической этиологии, позволившее снизить риск смерти на 28% [394];
- исследование COMET (более 3000 больных ХСН), напрямую сравнившее эффективность применения- неселективного β- и α-блокатора карведилола и β1селективного короткодействующего БАБ метопролола тартрата и продемонстрировавшее достоверное преимущество карведилола по снижению риска смерти на 17% [395];
- исследование SENIORS с высоко β1селективным БАБ, обладающим дополнительным влиянием на синтез оксида азота в эндотелии сосудов, небивололом (более чем 2100 больных ХСН старше 70 лет), продемонстрировавшее достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций (первичная точка исследования) на 14% и незначительное снижение общей смертности на 12% (p=0,21) [396]. Следует отметить отличия исследования SENIORS, в котором применялся небиволол. Пациенты с ХСН в этом случае были гораздо старше и более ⅓ из них имели ФВ ЛЖ >35%, что отличается от всех исследований с другими БАБ. Для более адекватного сравнения эффектов небиволола с другими БАБ, использовавшимися в лечении ХСН, был проведен дополнительный анализ относительно более «молодых» пациентов (моложе среднего возраста 75,2 лет, т. е. 70–75 лет). Этот анализ продемонстрировал снижение первичной конечной точки на 27%, а общей смертности на 38%, что полностью соответствует результатам применения бисопролола, карведилола и метопролола сукцината замедленного выведения;
- по результатам многоцентрового рандомизированного исследования НЕМЕЗИДА, организованного и проведенного под эгидой ОССН, было продемонстрировано, что небиволол в адекватных дозах по крайней мере не уступает метопрололу в контроле ЧСС, АД и в повышении ФВ ЛЖ; дополнительно небиволол уменьшает внутриаортальное сопротивление сердечному выбросу, что сопровождается разгрузкой левых отделов сердца (лучшее наполнение ЛЖ в диастолу и уменьшение размеров левого предсердия). Эти эффекты могут быть связаны с дополнительной вазодилатацией и улучшением периферического кровотока, что не усугубляет нарушения усвоения глюкозы мышцами (инсулинорезистентности);
- исследование CIBIS – III у 1050 больных ХСН II–III ФК, доказавшее, что по эффективности и безопасности начало лечения с β1-селективного БАБ бисопролола (в течение 6 месяцев) с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепри-

Таблица 22. Дозировки БАБ, рекомендуемых для лечения больных ХСН

Препарат	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1
Метопролола сукцинат замедленного высвобождения	12,5 мг × 1	100 мг × 1	200 мг × 1
Карведилол	3,125 мг × 2	25 мг × 2	25 мг × 2*
Небиволол	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1

* – у пациентов, вес которых > 85 кг, максимальная доза – 50 мг × 2

нятому режиму – началу лечения с иАПФ эналаприла с последующим переводом на комбинацию иАПФ плюс БАБ (при анализе тех пациентов, которые выполнили протокол исследования) [315].

Таким образом, в 4 наиболее успешных протоколах (CIBIS – II, MERIT – HF, COPERNICUS и SENIORS) 4 различных (по влиянию на типы рецепторов и возможности вазодилатации) БАБ показали практически одинаковое снижение риска смерти больных ХСН. Кроме того, и бисопролол, и метопролола сукцинат замедленного высвобождения, и карведилол, и небиволол достоверно уменьшали как риск внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования ХСН, а также и снижали частоту госпитализаций.

Другие БАБ, включая атенолол и метопролола тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН нецелесообразно (III A).

В лечении пожилых больных ХСН (старше 70 лет) наиболее доказан эффект небиволола, обладающего, ко всему прочему, высоким профилем безопасности. Ретроспективный анализ показывает, что другие БАБ, рекомендованные для лечения ХСН – бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения также снижают риск госпитализаций и улучшают прогноз больных ХСН старше 65 лет.

Сегодня БАБ наряду с иАПФ (или АРНИ) являются главными средствами лечения больных ХСН со сниженной систолической функцией сердца. Их способность замедлять прогрессирование болезни, уменьшать число госпитализаций и улучшать прогноз декомпенсированных больных не вызывает сомнений (I A). Хотя основные исследования с БАБ проводились у пациентов с СНнФВ, есть все основания полагать, что их положительное влияние на прогноз и риск обострения ХСН наблюдается и в группе пациентов с СНпФВ. Дополнительный анализ исследования SENIORS подтвердил эффективность небиволола у пациентов со средней исходной ФВ ЛЖ 49% [397]. Способность БАБ улучшать прогноз пациентов с СНпФВ подтвердилась и в крупном системном мета-анализе с использованием индивидуальных данных больных ХСН, включавшихся в основные РКИ [398].

Лекарственные препараты группы БАБ должны применяться у всех больных ХСН II-IV ФК по NYHA с СНнФВ и СНпФВ, не имеющих противопоказаний (обычных для этой группы лекарств). Это очень важное положение, ставшее постулатом лишь в последние годы. Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (если САД исходно больше 85 мм рт. ст.) и исходная ЧСС не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению БАБ. Хотя эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (более 80 уд/мин) и достаточно высоким АД (систолическое более 100 мм рт. ст.) (I B).

Тем не менее при обычных клинических ситуациях БАБ должны применяться только вместе с иАПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что БАБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации.

В подавляющем большинстве случаев терапия начинается с иАПФ (или при отсутствии острой декомпенсации – с АРНИ) с возможно более быстрым добавлением БАБ. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение иАПФ и БАБ затруднено) можно начать терапию с β1-селективного БАБ бисопролола с последующим присоединением иАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ <28% (IIb B). Конечная цель в любом случае – максимально быстрый перевод больных ХСН на комбинацию иАПФ плюс БАБ или БАБ плюс иАПФ [399].

У женщин БАБ оказывают столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (мета-анализ исследований CIBIS – II, MERIT – HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS – III, SENIORS) [400].

В таблице 22 представлены оптимальные дозы БАБ, применяющиеся в лечении ХСН.

Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с ⅛ терапевтической дозы, которая показана в таблице 22 как стартовая. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной

как терапевтическая. Как и в случае с иАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка БАБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня <70 уд./мин. Только снижение ЧСС (а не доза БАБ и не исходная ЧСС) определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов снижения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН [401].

Примеры титрования дозы БАБ:

А. Для бисопролола: 1,25 мг – 2 недели; затем 2,5 мг до 4-й недели; 3,75 мг до 6-й недели, 5 мг до 8-й недели, 7,5 мг до 10-й недели и затем – 10 мг к 12-й неделе лечения. При сомнительной переносимости (появление побочных реакций и снижение САД ниже 85 мм рт. ст.) периоды титрования составят промежутки по 4 недели и оптимальная доза будет достигнута лишь к 24-й неделе, то есть через полгода после начала терапии. Спешка при титровании дозы БАБ больным ХСН не нужна.

Б. Для метопролола сукцината шаги титрования составят: 12,5–25–50–75–100–200 мг.

В. Для карведилола: 3,125 мг × 2 раза, затем 6,25 мг × 2 раза, затем 12,5 мг × 2 раза, затем 18,75 мг × 2 раза и, наконец, 25 мг × 2 раза.

Г. Для небиволола – 1,25 мг, затем – 2,5, перевод на 5 мг, потом – 7,5 и 10 мг.

Часть пациентов с ХСН в реальной практике уже может находиться на лечении нерекомендованными БАБ (чаще всего атенололом или метопролола тартратом короткого действия). Перевод на рекомендованные препараты следует осуществлять в соответствии с данными, представленными в таблице 22.

Если больные получают очень малые дозы атенолола (<25 мг/сут.) или метопролола тартрата (<25 мг/сут.), то титрование доз рекомендованных БАБ необходимо начинать с общепринятых стартовых доз. Если пациенты принимали средние дозировки атенолола (25–75 мг/сут.) или метопролола тартрата (25–75 мг/сут.), то титрование рекомендованных БАБ можно начать сразу со второй ступени. Наконец, если пациенты успешно принимали высокие дозы атенолола (>75 мг/сут.) или метопролола тартрата (>75 мг/сут.), то титрование бисопролола, карведилола, метопролола сукцината и небиволола можно начать с 3-й ступени. Между последним приемом атенолола или метопролола тартрата и 1-м приемом рекомендованного БАБ, на который переводится больной, должно пройти не менее 12 часов. В дальнейшем титрование доз рекомендованных БАБ проходит по обычным принципам – увеличение доз каждые 2 недели, а при гипотонии и нестабильном состоянии 1 раз в 4 недели.

В первые 2 недели лечения БАБ возможно снижение сердечного выброса и обострение симптомов ХСН, что требует тщательного контроля. В этих случаях рекомендуется:

А. Некоторое увеличение дозы диуретиков.

Б. Увеличение (если возможно, с точки зрения величины и динамики АД) дозы иАПФ (или АРНИ).

В. Применение положительных инотропных препаратов (малых доз сердечных гликозидов или сенситизаторов кальция – левосимендана), гемодинамический эффект которых в отличие от добутамина и допамина не зависит от степени блокады β-адренорецепторов.

Г. Более медленное титрование дозы БАБ.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема БАБ следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, иАПФ или АРНИ, сердечные гликозиды), снизить дозу БАБ, избегая его полной отмены. Отмена БАБ может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение в соответствии с принципами, указанными выше [402]. После стабилизации состояния лечение БАБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [403]. В исследовании B-CONVINCE было доказано, что отмена БАБ в случаях обострения ХСН не приводит к улучшению прогноза, а возврат к оптимальному применению этого класса лекарств лишь затягивается [404].

Противопоказания к назначению БАБ при СН:

- бронхиальная астма и тяжелая степень ХОБЛ,
- симптомная брадикардия (<50 уд./мин),
- симптомная гипотония (<85 мм рт. ст.),
- атрио-вентрикулярная блокада II и более степени,
- тяжелый облитерирующий эндартериит и атеросклероз нижних конечностей.

Наличие хронического обструктивного бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ. Во всех случаях необходимо сделать попытку их назначения, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения БАБ от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является высокоселективный β1-блокатор бисопролол или небиволол (IIa B) [405, 406].

При сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который в отличие от всех других БАБ даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (IIa A) [407]. Имеются данные и о позитивном влиянии небиволола на инсулинорезистентность [408, 409].

Таким образом, БАБ применяются у всех больных СНнФВ и СНпФВ II–IV ФК для снижения риска

смерти и повторных госпитализаций и вместе с иАПФ (АРА) или АРНИ и АМКР (I A).

12.1.1.6.1. Ивабрадин при непереносимости БАБ у больных ХСН II–IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом с ЧСС более 70 уд./мин.

Терапия БАБ, как указано в предыдущем разделе, должна проводиться всем больным ХСН. К сожалению, не для всех пациентов прием препаратов этой группы обходится без осложнений. В исследовании SHIFT, где все врачи должны были предпринять попытку лечения БАБ, около 11% пациентов из 6 558 не смогли переносить терапию БАБ [410].

Этим больным, имевшим синусовый ритм и среднюю ЧСС 80 уд./мин (по условиям включения в исследование ЧСС должна была быть более 70 уд./мин), назначался препарат ивабрадин в сравнении с плацебо. Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов (If-токов) в клетках синусового узла, урежающий ЧСС без других гемодинамических эффектов [411, 412]. В результате риск первичной конечной точки (время до сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с обострением ХСН) достоверно снижался на 29% при отсутствии серьезных побочных реакций [410].

Учитывая относительно небольшое количество наблюдений (около 700 больных) и ретроспективный характер проведенного анализа, следует признать невысоким уровень доказанности положения о применении ивабрадина у пациентов с ХСН, не переносящих терапию БАБ в случаях синусового ритма с ЧСС более 70 уд./мин. С другой стороны, при истинной непереносимости БАБ именно ивабрадин остается средством положительного влияния на заболеваемость и смертность в указанной группе больных ХСН. Таким образом, положение о том, что ивабрадин должен применяться у больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС >70 уд./мин при непереносимости БАБ имеет место уровень доказанности (IIa C).

12.1.1.7. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна давно. Долгое время высокий уровень мнералокортикоидного гормона альдостерона связывался с задержкой жидкости в организме и стимулированием электролитного дисбаланса с задержкой в организме натрия и потерей калия. Поэтому с середины 60-х годов XX века на протяжении почти 50 лет спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут. успешно применялся в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН как калийсберегающий диуретик [374, 413]. Показанием к такому использованию препарата является наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимости лечения активными диуретиками, которые могут провоцировать избыточную потерю калия. Именно в качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона в период достижения компенсации (особенно у пациентов с ХСН III–IV ФК). В этих случаях применение спиронолактона абсолютно необходимо и можно не бояться сочетания его высоких доз с иАПФ (АРА) или АРНИ, если параллельно правильно используются активные диуретики и достигается положительный диурез. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отечного синдрома являются:

- увеличение диуреза в пределах 20–25% (это хотя и немного, но особенно важно при упорных рефрактерных отеках);
- уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта;
- стабильная концентрация калия и магния в плазме (отсутствие снижения), несмотря на достижение положительного диуреза.

Нужно помнить, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к 3-му дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадают (снижаются) через 3 суток.

После достижения состояния компенсации (дни, недели терапии) применение высоких доз спиронолактона прекращается и может рассматриваться вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора [58, 414].

После появления в практике иАПФ, которые в начальном периоде лечения снижают синтез альдостерона в организме, появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН, так как это могло быть чревато развитием гиперкалиемии и ухудшением функции почек [415–417]. Однако выяснилось, что ни иАПФ, ни АРА, ни БАБ, ни сочетание иАПФ с БАБ, ни даже тройная комбинация иАПФ + АРА + БАБ не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона [418, 419]. Поэтому сегодня рекомендуется сочетание небольших доз АМКР и терапевтических доз иАПФ (АРА) или АРНИ при длительном лечении ХСН с тщательным контролем уровня калия и функции почек (СКФ и уровень креатинина), на начальном этапе лечения не реже 1 раза в месяц [420, 421].

В исследовании RALES впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут. (в среднем 27 мг) АМКР спиронолактона пациентам с тяжелой ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии, включавшей иАПФ

и у 10% пациентов БАБ, позволяло достоверно снижать риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации [422]. Это было первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (иАПФ + БАБ + АМКР) для лечения больных тяжелой ХСН III–IV ФК, что нашло отражение в Рекомендациях ОССН по лечению ХСН уже в 1-й редакции 2003 г.

Вопрос о применении малых доз АМКР в комбинации с другими нейрогормональными модуляторами для лечения больных с начальными стадиями ХСН (I–II ФК) оставался открытым. Кроме того, эффективность спиронолактона вступала в противоречие с его недостаточной безопасностью – развитием гинекомастии или аменореи (до 10%), гиперкалиемии (до 20%) и ухудшением функции почек, частота которых нарастает параллельно увеличению доз. Следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (>130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, гиперкалиемии (причем даже умеренной – >5,2 ммоль/л) сочетание антагонистов альдостерона с иАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля [342, 344, 423]. При таких ситуациях должен быть предусмотрен контроль уровней калия и креатинина сыворотки и расчет СКФ через 2 и 4 недели лечения, затем через 2 и 3 месяца лечения, а потом 1 раз в полгода. Это позволяет минимизировать число побочных реакций [168, 422].

Ситуация изменилась с появлением в клинической практике нового высокоселективного АМКР эплеренона, не оказывающего влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывающего экстракардиальных побочных эффектов (гинекомастии, нарушений менструального цикла) и реже провоцирующего ухудшение функции почек и развитие гиперкалиемии в сравнении со спиронолактоном.

Первое крупное исследование EPHESUS продемонстрировало, что применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут. у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и в 90% симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти на 21% [167]. Причем достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрируется уже к 30-му дню терапии [424]. Наибольший эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ <30% и симптомами ХСН [425]. В этой группе назначение эплеренона всего 23 больным позволяло предотвратить 1 смерть по любой причине. При этом отмечена высокая безопасность лечения. Хотя увеличение серьезной гиперкалиемии (>6 ммоль/л) было достоверным, составило 1,6% в сравнении с плацебо, терапия эплереноном ассоциировалась с уменьшением частоты гипокалиемии на 4,7% [167].

Полученные результаты стимулировали проведение специального исследования по применению АМКР эплеренона у больных с подтвержденной ХСН II ФК со сниженной ФВ ЛЖ <35%, находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и БАБ (86,7%) [426]. В исследовании EMPHASIS-HF Применение АМКР эплеренона в качестве 3-го нейрогормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца сопровождалось достоверным снижением риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН) на 37% и риска общей смертности на 24% (33 больных необходимо было пролечить эплереноном для предотвращения 1 летального исхода). Эплеренон отлично зарекомендовал себя и в длительной терапии ХСН, снижая на 42% риск повторных госпитализаций в связи с обострением декомпенсации (при назначении препарата 14 пациентам удается предотвратить 1 госпитализацию). Важной находкой этого исследования явился и тот факт, что в средней дозе 39,1 мг/сут. эплеренон не вызывал достоверного прироста гиперкалиемии, в том числе опасной (>6 ммоль/л), и нарушения функции почек.

В таблице 23 представлены результаты 3 основных исследований с АМКР в лечении ХСН, убедительные результаты которых позволили отнести класс АМКР к основным средствам лечения декомпенсации наряду с иАПФ и БАБ (I A). Как видим, доказательная база для препарата эплеренон более значительна как по числу обследованных больных, так и по их разнообразию, включая пациентов с дисфункцией ЛЖ и начальными стадиями ХСН. Поэтому показанием к применению спиронолактона (25–50 мг) остается выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации кровообращения, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН, начиная со II ФК, и у больных, перенесших ОИМ, при дисфунции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут. Проведенный анализ подтвердил способность АМКР к снижению риска заболеваемости и смертности не только у больных СНнФВ, но и при СНпФВ и риска повторных госпитализаций даже у пациентов с СНсФВ [290].

Важными свойствами АМКР является способность уменьшать выраженность фиброза миокарда [427, 428], что сопровождается блокадой ремоделирования сердца (уменьшение объемов сердца и уровней МНУП) и ростом ФВ ЛЖ [429–431]. Подобные эффекты позволяют проявляться антиаритмическим свойствам АМКР. Эплеренон у больных ХСН II ФК на 42% снижает риск развития новой ФП [432]. Кроме того, мета-анализ исследований с применением АМКР подтвердил их способ-

Таблица 23. Результаты основных исследований с АМКР при ХСН

Исследуемые показатели	RALES, ХСН ФК III–IV, ФВ ЛЖ ≤35%	EPHESUS, ОИМ ФВ ЛЖ <40%, 90% ХСН	EMPHASIS-HF, ХСН ФК II, ФВ ЛЖ ≤35%
Число больных	1 663	6 642	2 737
Препарат/доза	Спиронолактон 27 мг/сут.	Эплеренон 42,6 мг/сут.	Эплеренон 39,1 мг/сут.
Средняя ФВ ЛЖ	25%	33%	26%
Блокаторы РААС	95%	97%	96%
Бета-блокаторы	10%	75%	86%
Смертность за 1 год:			
• Общая	25%	14%	8%
• Сердечно-сосудистая	18%	12%	7%
Расхождение кривых смертности	< 3 мес.	< 3 мес.	≤12 мес.
Динамика риска смерти	–30%*	–15%*	–24%*
Риск госпитализаций по поводу СН	–35%*	–15%*	–42%*
Расхождение кривых госпитализаций из за обострения ХСН	< 3 мес.	< 3 мес.	< 3 мес.

* – p<0,001

ность достоверно снижать риск внезапной смерти у больных ХСН [433].

Последний мета-анализ продемонстрировал способность АМКР снижать риск смерти (на 21%) и госпитализаций в связи с обострением декомпенсации (на 38%) и у больных с более ранней ХСН I–II ФК, однако при этом в 1,78 раза увеличивается риск гиперкалиемии [434]. Учитывая небольшое число обследованных больных, перенос показаний к использованию АМКР в комплексной терапии ХСН I ФК следует считать преждевременным.

Итак, несмотря на необходимость контроля уровня калия при начале лечения, АМКР по праву занимают место в списке 3 основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН (вместе с иАПФ или АРНИ и БАБ). Интересно, что при сочетании АМКР с АРНИ риск гиперкалиемии и ухудшения функции почек снижается в сравнении с традиционной комбинацией АМКР и иАПФ, а преимущество Юперио перед эналаприлом по влиянию на прогноз сохраняется независимо от дополнительного применения АМКР [363].

12.1.1.7.1. Алгоритм назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек [358, 435, 436] (табл. 21)

С особой осторожностью следует назначать АМКР при уровнях калия сыворотки >5,0 ммоль/л, креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. В этих случаях лечение начинается с минимальных доз (12,5 мг в сутки). Повышение дозы, если необходимо, следует начинать не ранее чем через 4–8 недель от начала терапии. При этом контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем – на 8 и 12-й неделе, через 6, 9 и 12 месяцев, после чего – 1 раз в 4 месяца.

Если в процессе лечения АМКР уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, а уровень креатинина 221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ снижается до уровня менее 30 мл/мин/1,73 м^2, следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина.

При повышении уровня калия >6,0 ммоль/л, креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

Следует избегать комбинации с калийсодержащими препаратами (некоторые заменители соли содержат значительное количество калия), калийсберегающими диуретиками, нефротоксичными препаратами.

Тройная комбинация АМКР, иАПФ и АРА противопоказана.

12.1.2. Средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемые в определенных клинических ситуациях (таблица 24)

12.1.2.1. Диуретические (мочегонные) средства в лечении ХСН

Задержка жидкости в организме и формирование отечного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН, начиная со II ФК. Поэтому дегидратационная терапия представляет собой одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН.

Однако необходимо помнить, что в развитии отечного синдрома задействованы сложные нейрогормональные механизмы и бездумная дегидратация вызывает лишь побочные эффекты и «рикошетную» задержку жидкости. То, что характеризуется как отеки и одышка, представляет собой накопление жидкости во внеклеточном

Таблица 24. Фармакологическое лечение больных ХСН с ФВ <40% (лекарства, доказавшие способность к снижению риска смерти и госпитализаций именно при ХСН и применяющиеся **в определенных клинических ситуациях**)

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Диуретики	Применяются у всех больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% с признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций	I	C
Дигоксин	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40% **при ФП**, с целью урежения и упорядочивания ритма, снижения риска госпитализаций	IIa	C
Дигоксин	Назначение может быть рассмотрено у больных ХСН, с ФВ ЛЖ <40%, **синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения**, декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	IIb	B
Ивабрадин	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40%, синусовым ритмом, ЧСС >70 уд./мин + к основной терапии (в том числе БАБ) для снижения риска суммы смертей + госпитализаций из-за обострения ХСН	IIa	B
ω-3 ПНЖК	Назначение должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <35% для снижения риска смерти, в т. ч. внезапной и повторных госитализа́ций + к основным средствам лечения ХСН	IIa	B
ОАКГ	Должны быть назначены больным ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % для снижения риса смерти и госпитализаций при ФП (подробнее см. табл. 28)	I	A
	Назначение может быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % для снижения риска смерти и госпитализаций при наличии внутрисердечного тромбоза	IIa	C
Гепарин/НМГ с переводом на АВК или дабигатран	Назначение гепарина /НМГ сроком минимум 7 дней должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций с переводом на АВК (с контролем МНО) или дабигатран 150 мг × 2 р./д. на срок до 3 месяцев	I	B
Ингибиторы Ха фактора	В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и АВК или дабигатрана рекомендуется лечение апиксабаном 10 мг × 2 р./д. в течение 7 ДНЕЙ с переводом на 5 мг × 2 р./д. до 3 месяцев или ривароcабаном 15 мг × 2 р./д. в течение 3 недель с переводом на 20 мг × 1 р./д. до 3 месяцев у больных ХСН II–IV ФК, с ФВ ЛЖ <40 % при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций	I	B

пространстве. Поэтому для выделения этой жидкости из организма необходимо осуществление 3 этапов.

На 1-м этапе избыточная жидкость сначала должна быть переведена из внеклеточного пространства в сосудистое русло. Для осуществления 1-го этапа используются активные диуретики, которые за счет снижения объема циркулирующей крови и гидростатического давления облегчают переход жидкости из внеклеточного пространства в сосудистое русло. На этом этапе эффективно применение гемодинамически активных препаратов (положительные инотропные средства) и особенно нейрогормональных модуляторов (иАПФ, АРА, АРНИ). Важным подспорьем на этом этапе является повышение онкотического (введение препаратов плазмы или альбумина) и осмотического давлений (применение АМКР в высоких, «диуретических» дозах, усиливающих ионообмен и уменьшающих выраженность гипонатриемии разведения).

На 2-м этапе необходима доставка этой избыточной жидкости к почкам и обеспечение ее фильтрации. На этом этапе эффективно применение препаратов, усиливающих почечную фильтрацию. При ФП целесообразно использовать невысокие дозы дигоксина. При гипотонии и синусовом ритме используются положительные инотропные средства, среди которых особо выделяется допамин. За счет влияния на допаминергические рецепторы этот препарат увеличивает долю почечного кровотока. Правда в контролируемых исследованиях применение допамина мало влияло на эффективность диуретической терапии и достоверно не улучшало прогноз [437]. При уровне САД выше 100 мм рт. ст. возможно применение эуфиллина, умеренно повышающего почечный кровоток.

На 3-м этапе при попадании первичной мочи в почечные канальцы должна быть блокирована реабсорбция натрия и воды, что обеспечит избыточное выведение жидкости из организма. Как раз в осуществлении этого этапа незаменимыми являются собственно диуретики.

Только при выполнении 3 перечисленных условий удастся достичь положительного диуреза и начнется процесс дегидратации. Следовательно, диуретики выполняют функцию лишь 1-го из компонентов дегидратационного лечения. Поэтому применение мочегонных препаратов должно быть строго обоснованным, обязательно сочетаться с использованием нейрогормональных модуляторов, таких как иАПФ (АРА) или АРНИ и АМКР, а также препаратов, удерживающих жидкость в сосудистом русле и улучшающих почечный кровоток и фильтрацию.

Серьезные плацебо-контролируемые исследования по применению диуретиков практически не проводились (за исключением АМКР), поэтому все положения основываются на мнении экспертов. Формально это

соответствует степени доказанности С, хотя, учитывая громадный практический опыт по лечению мочегонными, обоснованность их применения у всех больных ХСН, имеющих гипергидратацию, не вызывает сомнений (I C).

Основные положения дегидратационной терапии, в том числе применения диуретиков, сводятся к следующему.

Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отечного синдрома и уменьшения клинической симптоматики у больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить число госпитализаций, что соответствует достижению двух из 6 основных целей при лечении ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноз больных. Их влияние на КЖ при неправильном назначении (ударные дозы раз в 3–4–5–7 дней) может быть даже негативным [58, 413, 414, 438–440].

Лечение мочегонными средствами начинается лишь при клинических или инструментальных признаках застоя (II А стадия, II ФК по классификации ОССН).

12.1.2.1.1. Общие вопросы дегидратационной терапии ХСН

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим:

А. I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);
Б. II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг) (1 препарат);
В. II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);
Г. III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + АМКР (25–50 мг/сут.) + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) (3 препарата);
Д. III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут. + ИКАГ (4 препарата);
Е. IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 250 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов/воздействий).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонные препараты), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis.

Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы – активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (для поддержания эуволюмического состояния после достижения компенсации).

В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1–2 литра в сутки при снижении веса ежедневно ~ по 1 кг. Никакая стремительная дегидратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Наиболее частая ошибка в назначении диуретиков в России: попытка «ударного» диуреза – 1 раз в несколько дней.

Все активные мочегонные препараты (в том числе и петлевые, и тиазидные) носят название салуретиков, так как их действие основано на снижении реабсорбции натрия и осмотически связанной жидкости. Основными недостатками являются гиперактивация РААС, приводящая к «рикошетной» задержке жидкости, а также электролитные расстройства (гипокалиемия и гипомагниемия). На третьем месте по значимости идут метаболические нарушения, вызываемые уменьшением циркулирующей крови (повышение уровня глюкозы и ХС), тем более выраженные, чем более обильным был диурез.

Поэтому применение и петлевых, и тиазидных диуретиков всегда должно сочетаться с блокаторами РААС (иАПФ (АРА) или АРНИ плюс АМКР) и калийсберегающими препаратами (АМКР, реже – триамтерен). Важным моментом является тот факт, что после обильного диуреза активность РААС существенно повышается и в ответ на применение иАПФ (АРА) или АРНИ можно ожидать серьезного снижения АД. Поэтому за исключением экстренных случаев декомпенсации терапию правильнее начинать с иАПФ (АРА) или АРНИ с последующим добавлением мочегонных. В этом случае опасность гиперактивации РААС будет «демпфирована» нейрогормональными модуляторами.

Придерживаясь указанных принципов, можно успешно лечить большинство пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности и отечным синдромом.

12.1.2.1.2. Характеристика основных диуретиков, применяемых при лечении ХСН

Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне. На проксимальные канальцы действуют слабейшие из мочегонных – ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных канальцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). На всё

восходящее колено петли Генле – самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные канальцы – конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных [414, 438–441] [221, 442–447].

В таблице 25 приведены основные показания к назначению, стартовые и максимальные дозировки, а также продолжительность действия мочегонных препаратов, наиболее часто используемых в лечении ХСН. Основную роль в лечении отечного синдрома у больных ХСН играют петлевые и тиазидные диуретики.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид) – самые эффективные мочегонные, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле и сохраняющие активность даже при ХПН и фильтрации >5 мл/мин. Иными словами, они эффективны даже при явлениях почечной недостаточности. На сегодня именно петлевые диуретики – основа лечения отечного синдрома при ХСН.

Лидером в лечении отечного синдрома на протяжении более 50 лет является фуросемид [442, 448]. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II–IV ФК ХСН. Дозы фуросемида – стартовая обычно 20–40 мг, максимальная до 500–600 мг (хотя имеются сведения об использовании доз до 1800 мг/сут.). Диуретический эффект препарата длится 6–8 часов, поэтому для лечения наиболее тяжелых пациентов пытались использовать длительное, иногда 24-часовое, внутривенное капельное введение фуросемида, как альтернативу увеличению однократной дозы [440, 449]. Однако контролируемые клинические исследования либо не выявили преимуществ длительного применения фуросемида [450], либо показали увеличичение риска развития нарушения функции почек [451].

Наиболее серьезными побочными реакциями на лечение фуросемидом, кроме ухудшения функции почек при использовании высоких доз, можно считать гипокалиемию и гипомагниемию, повышение активности РААС, гипергликемию и увеличение уровня ХС. Выход из положения – применение адекватных доз и сочетании с блокаторами РААС (иАПФ, АРА), особенно с АМКР, позволяющими предотвращать электролитные нарушения [414, 440].

Этакриновая кислота (стартовая доза 25–50 мг/сут., максимальная до 250 мг) по диуретическим свойствам мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий в молекуле остатков сульфомоильной кислоты. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида (или торасемида) может быть обоснован временный перевод «диуретикзависимых» больных на прием этакриновой кислоты. Как и фуросемид, этакриновая кислота обладает коротким периодом полувыведения, что невыгодно и требует, как минимум, двукратного назначения препарата.

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид (стартовая доза 0,5–1,0 мг, максимальная – до 10 мг), но он является самым короткодействующим петлевым диуретиком, что снижает обоснованность его использования в лечении ХСН.

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим

Таблица 25. Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных ХСН

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Тиазидные	Гидрохлортиазид	II–III ФК (СКФ>30 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут.	6–12 часов
	Индапамид СР	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	1,5 мг × 1	4,5 мг/сут	36 часов
	Хлорталидон	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	12,5 мг × 1	100 мг/сут.	24–72 часа
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20 мг × 1–2	600 мг/сут.	6–8 часов
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	0,5 мг × 1–2	10 мг/сут.	4–6 часов
	Этакриновая к-та	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут.	6–8 часов
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг × 1	5 мг × 1	14–18 часов
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг × 1	200 мг/сут.	14–18 часов
ИКАГ	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг × 1–3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	750 мг/сут.	12 часов
Калий-сберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг × 2	300 мг/сут.	до 72 часов
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг × 2	200 мг/сут.	8–10 часов

* – при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до сна; ** – имеется в виду применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика; *** – применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона.

профилем. Стартовая доза препарата 2,5–5 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг в сутки.

Торасемид – типичный петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид (длительность эффекта до 18 часов), имеет лучшую и предсказуемую всасываемость по сравнению с фуросемидом (90% против 50%), причем его биоусвояемость не зависит от приема пищи и почти вдвое выше, чем у фуросемида [439, 452]. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется (т.к. он метаболизируется в печени на 80%).

Но главным положительным отличием торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой локальных РААС и САС.

Доказан дозозависимый блокирующий эффект торасемида на стимулируемый AII вход кальция в клетки [453]. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда [454]. Более того, имеются сведения и об антиадренергических эффектах препарата [455].

Таким образом, торасемид – первый диуретик, способный не только влиять на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце. В недавних российских исследованиях была подтверждена способность торасемида влиять на ремоделирование ЛЖ и нормализовать соотношение маркеров синтеза/распада коллагена [456].

Кроме того, применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки активной диуретической терапии: усиливается собственно мочегонное действие и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

В сравнительных контролируемых исследованиях с фуросемидом торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость [457], а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН [458]. Длительный плавный диурез (14–18 часов в сравнении с 4–5 часами для фуросемида) позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность к лечению. В российском многоцентровом исследовании ДУЭЛЬ торасемид превосходил фуросемид в скорости достижения компенсации, максимуме эффекта и вызывал минимальное количество побочных эффектов, в том числе метаболических и электролитных (0,3% против 4,2% на фуросемиде) [459]. Риск повторных госпитализаций был достоверно ниже при использовании торасемида в сравнении с фуросемидом.

В исследовании TORIC торасемид продемонстрировал способность лучше влиять на прогноз больных ХСН, что делает этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (I B) [460].

Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных канальцев. Повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30–50 мл/мин. Поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно.

Гидрохлортиазид (гипотиазид) – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется, как правило, у больных умеренной ХСН (II ФК). Стартовая доза препарата 25 мг, максимальная 200 мг, поскольку при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных явлений существенно возрастает. Следует помнить, что гипотиазид при всех своих положительных эффектах – препарат, требующий аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно. Еще один представитель этого класса диуретиков – хлорталидон обычно используется в лечении больных АГ. Но, как и индапамид, он может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН, при сохраненной фильтрационной функции почек.

Ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ), как следует из их названия, блокируют фермент карбоангидразу в области проксимальных почечных канальцев, что сопровождается незначительным диурезом (прирост до 10–15%). Как самостоятельные диуретики, ингибиторы карбоангидразы в лечении ХСН почти не применяются из-за недостаточного диуретического действия, однако усиливают «загрузку» натрием нижележащих отделов канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. При истощении фермента карбоангидразы через 3–4 дня непрерывного применения активность ацетазоламида падает, что требует перерыва в лечении.

Поэтому ацетазоламид используется в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (тиазидных и/или петлевых). Назначаемый в дозе 250 мг трижды в день в течение 3–4 дней с двухнедельным перерывом, этот препарат подкисляет среду, что восстанавливает диуретическую активность тиазидных и пет-

левых диуретиков, при длительном применении которых типично развитие алкалоза. Другой важной особенностью ацетазоламида является его способность нормализовать тубуло-гломерулярный механизм обратной связи и уменьшать почечный кровоток, защищая клубочки от повышенной нагрузки, особенно усиленной на фоне лечения петлевыми диуретиками [461].

Обязательным считается сочетание активных диуретиков и ацетазоламида у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией (IIa B) [462].

Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 250 мг за 1 час до отхода ко сну позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (IIa C) [463, 464].

В высоких дозах АМКР (как правило, спиронолактон) применяются в качестве калийсберегающих препаратов вместе с активными мочегонными (см. раздел 12.1.1.7.).

Другие калийсберегающие препараты (триамтерен) в настоящее время используются редко и лишь при непереносимости АМКР.

12.1.2.1.3. Рефрактерный отечный синдром

В ряде случаев может развиваться толерантность к дегидратационному лечению, в частности, к использованию диуретиков.

Рефрактерность бывает ранняя (так называемое торможение эффекта) и поздняя.

Ранняя рефрактерность развивается в первые часы или дни после начала активного назначения мочегонных средств, зависит от гиперактивации нейрогормонов и тем сильнее, чем активнее дегидратация (тот самый нерекомендуемый обильный диурез). Преодолевается адекватным (не чрезмерным) диурезом (особенно редко это осложнение развивается при назначении торасемида) плюс обязательным совместным применением иАПФ (АРА) или АРНИ плюс спиронолактона.

Поздняя рефрактерность развивается спустя недели и месяцы постоянной диуретической терапии и связана с гипертрофией апикальных клеток почечных канальцев, где как раз и действуют диуретики. Бороться с этим видом рефрактерности сложнее. Возможна периодическая (один раз в 3–4 недели) смена активных диуретиков и их комбинация с иАПФ (АРА) или АРНИ. В этих случаях предпочтительно применение торасемида.

Механические способы удаления жидкости (плевральная, перикардиальная пункции, парацентез) используются лишь по жизненным показаниям, в случаях неэффективности диуретической терапии и не ВМЕСТО, а ВМЕСТЕ с адекватным применением мочегонных средств.

Доказательств успешного применения метода изолированной ультрафильтрации вместо терапии мочегонными препаратами в настоящее время нет [465].

12.1.2.1.4. Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек [3, 358, 359]

Назначение диуретиков требует особой осторожности, если уровень креатинина сыворотки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, поскольку может привести к ухудшению функции почек или не позволить достичь адекватного диуретического эффекта. В этих случаях требуется коррекция дозировок основных диуретиков (табл. 26). Необходимо избегать развития гиповолемии и передозировок петлевых диуретиков. Залогом успеха можно считать как раз комбинацию различных групп мочегонных препаратов (важное положительное влияние на приводящую артериолу и разгрузку клубочков имеют ИКАГ). Сочетание диуретиков с блокаторами РААС, например, Юперио, позволяет снижать необходимые дозы диуретиков [466, 467] и дополнительно разгружать клубочки, за счет влияния на отводящую артериолу. От применения АМКР в случаях ухудшения функции почек лучше временно воздержаться.

Одной из наиболее частых и опасных причин ухудшения функции почек и снижения эффективности может быть применение НПВП.

Повторный контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия и натрия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и после повышения дозы активных мочегонных. При возможности используется контроль динамики натрийуретических пептидов и центрального венозного давления, наиболее точно отражающего степень застойного поражения почек, напрямую связанную с повышением риска смерти [468, 469].

12.1.2.2. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды остаются в числе основных средств лечения ХСН в течение более двух столетий.

Гликозиды имеют 3 основных механизма действия – положительный инотропный, отрицательный хронотропный (имеющий разную физиологическую основу при ФП и синусовом ритме) и нейромодуляторный эффекты. Хотя это хорошо и давно известный факт, однако повсеместно практикующие врачи считают главным именно положительное инотропное действие гликозидов, что совершенно не обосновано [470–472]. Мощное положительное инотропное действие гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 0,375 мг/сут.). Однако использование высоких (более 0,375 мг) доз дигоксина чревато развитием интоксикации и является предиктором негативного влияния на прогноз больных ХСН [472–474]. Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут. (для больных с массой тела более 85 кг – максимум до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 60 кг – до 0,125 мг/сут.). В таких

Таблица 26. Дозирование диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности (с сохраненной и сниженной фракцией выброса) с коррекцией по СКФ

Препарат	Начальная доза (мг)		Обычная доза (мг)		Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м²)		
					>50	10–50	<10
Петлевые							
Фуросемид	20–40 мг		40–240 мг		Коррекция дозы не требуется		
Буметанид	0,5–1,0 мг		1–5 мг				
Торасемид	5–10 мг		10–20 мг				
Тиазидные							
Гидрохлортиазид	25 мг		12,5–100 мг		Не рекомендуется при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²		
Индапамид	2,5 мг		2,5–5 мг		Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1,73 м²		
Калийсберегающие							
	+иАПФ/БРА	–иАПФ/БРА	+иАПФ/БРА	–иАПФ/БРА	Не показан при СКФ <10 мл/мин/1,73 м² <30 мл/мин/1,73 м²		
Спиронолактон/ Эплеренон	12,5–25	50	50	100–200			
Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендуется при СКФ <50 мл/мин/1,73 м²		

дозировках он действует преимущественно как нейрогормональный модулятор, оказывает слабое положительное инотропное действие и не стимулирует развитие нарушений сердечного ритма [470–472].

В настоящее время в клинической практике в подавляющем большинстве случаев используется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клинической эффективностью [4, 7, 8, 475]. Применение других гликозидов для длительного лечения больных ХСН не имеет оснований.

Классически дигоксин использовался для лечения систолической ХСН. Накоплен богатый клинический опыт по его успешному применению у пациентов с декомпенсацией. При этом считалось, что препарат наиболее эффективен у пациентов с ФП, так как, помимо положительного инотропного эффекта, препарат уменьшает ЧСС (как за счет парасимпатической активации, так и в результате отрицательного дромотропного эффекта – замедления проведения импульсов через атрио-вентрикулярное (AV) соединение) и главное – делает ритм более регулярным (устраняет дефицит пульса и число гемодинамически активных сокращений из-за короткой диастолы). В отличие от дигоксина БАБ, урежая ЧСС при ФП, не «упорядочивают» ритм, так как минимально влияют на проведение импульсов через AV узел. Данные недавнего мета-анализа не продемонстрировали, что БАБ улучшают прогноз пациентов с систолической ХСН и ФП [476].

Это делает еще более актуальным вопрос о возможности урежения ЧСС и снижения смертности у данной категории пациентов при помощи дигоксина. К сожалению, как и в случаях с диуретиками, рандомизированных исследований на эту тему нет. Данные последнего наиболее методически правильного ретроспективного анализа исследования AFFIRM, в котором дигоксин применяется у пациентов с ФП (не обязательно с ХСН), не выявили достоверной связи между применением дигоксина и прогнозом больных [477]. Системный мета-анализ подтвердил, что по результатам РКИ дигоксин достоверно не влияет на риск смерти больных ХСН, без детализации характера ритма сердца [478].

В небольшом, но проспективном (3,3 года) одноцентровом исследовании продемонстрировано достоверное снижение риска смерти у пациентов с декомпенсированной ХСН с постоянной формой ФП, получавших лечение дигоксином, в отличие от пациентов на синусовом ритме [479]. Аналогичные результаты были получены и в НИИ кардиологии в Москве [480].

Таким образом, до проведения проспективных контролируемых исследований следует руководствоваться рекомендациями – назначение дигоксина должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК, с систолической дисфункцией при ФП с целью урежения и упорядочения ритма, возможного улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (IIa C) .

Применение дигоксина у пациентов с ХСН и синусовым ритмом было изучено в проспективном исследовании DIG, показавшем, что дигокин достоверно снижает риск госпитализаций (на 30%), но не влияет на риск смерти.

Особенно эффективно применение дигоксина у пациентов с выраженной ХСН III–IV ФК, низкой ФВ ЛЖ <25% и большими размерами сердца (кардиоторакальный индекс более 55%) [481].

В этом же исследовании было показано, что использование низких доз дигоксина (концентрация в плазме до 0,9 нг/мл) позволяет достоверно снижать риск смерти больных ХСН с синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%, что делает отказ от применения этого препарата в лечении ХСН абсолютно не обоснованным. Однако при концентрации 0,9–1,1 нг/мл дигоксин не оказывает влияния на прогноз, а при концентрациях выше 1,1 нг/мл может провоцировать развитие нарушений ритма сердца и увеличение риска смерти [473].

При применении сердечных гликозидов у женщин чаще, чем у мужчин, возникают интоксикация и риск жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, что связано с более высокими концентрациями, в частности дигоксина, создающимися в крови при приеме одинаковых доз (исследование DIG). Поэтому рекомендуется назначать женщинам более низкие дозы и контролировать уровень дигоксина в крови, не превышая концентрацию 1,1 нг/мл [474].

При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению КлКр и при СКФ менее 60 мл/мин. У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг (¼ – ½ таблетки).

Предпочтительным во всех случаях является сочетание сердечных гликозидов с БАБ, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

Таким образом, при ХСН с ФВ ЛЖ <40% и синусовым ритмом применение дигоксина ДОЛЖНО быть рассмотрено при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций (IIb B).

12.1.2.3. Ивабрадин

Ивабрадин – селективный блокатор If-токов в клетках синусового узла, обладает выраженным антиангинальным эффектом, не уступающим БАБ и БМКК [482]. В современных рекомендациях показаниями к применению ивабрадина у больных ИБС является наличие стенокардии при синусовом ритме с ЧСС более 60 уд./мин. [176]. Причем доказан не только эффект монотерапии ивабрадином, но и дополнительное увеличение толерантности к нагрузкам при сочетании его с БАБ [482, 483]. Учитывая, что ИБС является наиболее частой причиной дисфункции ЛЖ и в дальнейшем ХСН, важной страницей в изучении эффектов ивабрадина явилось исследование BEAUTIFUL, включившее около 11 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ <40% (более 1300 больных в РФ) [484].

Хотя исследование изучало группу больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, среди обследованных 84% пациентов имели симптомы ХСН II–III ФК в момент включения в исследование. В исследовании BEAUTIFUL было доказано, что пациенты с ИБС и ЧСС более 70 уд./мин имеют достоверно более высокий риск смерти (на 34%), ОИМ и обострения ХСН (на 53%), несмотря на проводимую терапию, включавшую у 90% блокаторы РААС и почти у 90% пациентов БАБ. Причем зависимость между ЧСС и риском обострений ХСН была линейной, риск плохого прогноза максимально возрастал при ЧСС выше 90 уд./мин. В исследовании BEAUTIFUL применение комбинации ивабрадина с БАБ у больных ХСН и средней исходной ЧСС 78 уд./мин не снижало достоверно риска смерти и обострений ХСН (риск последних был на 16% меньше на фоне лечения ивабрадином). Но в подруппе пациентов с исходной ЧСС более 70 уд./мин отмечено достоверное снижение коронарных осложнений (ОИМ на 36% и необходимости в реваскуляризации на 30%). Показание к применению ивабрадина у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ и ЧСС более 70 уд./мин для предотвращения повторных ОИМ и коронарных реваскуляризаций вошло в Российские рекомендации по лечению ИБС [176].

Для прояснения истинных позиций блокаторов If-каналов в лечении больных с декомпенсацией СН было проведено исследование SHIFT, в котором комбинация ивабрадина с БАБ (90% пациентов) исследовалась у 6500 пациентов с выраженной ХСН ишемической и неишемической этиологии на синусовом ритме с ЧСС более 70 уд./мин по влиянию на комбинированную точку – риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с обострением ХСН (более 700 больных в РФ). Необходимо отметить, что ни о каком сравнении ивабрадина с БАБ речь не шла и всем пациентам должна была быть сделана попытка назначения БАБ и титрования их доз до оптимальных. Основными причинами неназначения БАБ или недостижения оптимальной ЧСС явились низкое АД с соответствующей симптоматикой и обострение ХОБЛ [485].

Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности плюс госпитализаций из-за обострения ХСН (классическая первичная точка протоколов с ХСН) на 18%, при этом назначение ивабрадина 31 больному ХСН предотвращало 1 событие. Риск смерти из-за ХСН и риск госпитализаций в связи с обострением декомпенсации снижались достоверно на 26% каждый соответственно [410]. Важным дополнительным преимуществом ивабрадина явилось снижение на 25% риска любых госпитализаций (включая повторные), что делает лечение больных ХСН блокатором If-каналов экономически выгодным [486].

Снижение смертности по любым причинам (что не было первичной точкой исследования и даже компонентом первичной точки) составило 10% (p=0,092) в группе больных ХСН с ЧСС >70 уд./мин. Однако в исследовании SHIFT достоверное возрастание риска смерти больных ХСН отмечалось при исходной ЧСС более 75 уд./мин [487], а подгрупповой (запланированный заранее) анализ выявил достоверно бóльшую эффективность ивабрадина у пациентов с ЧСС более 77 уд./мин [410]. Выполненный ретроспективно анализ среди пациентов, включавшихся в исследование SHIFT с исходной ЧСС более 75 уд./мин, подтвердил способность ивабра-

дина достоверно снижать риск общей (на 17%) и сердечно-сосудистой (на 17%) смерти [487].

По мнению экспертов ОССН, в полном соответствии с критериями и результатами исследования SHIFT ивабрадин должен назначаться больным ХСН II–IV ФК, с СНнФВ и синусовым ритмом, ЧСС >70 уд./мин в дополнение к основной терапии (в том числе БАБ) для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за обострения ХСН (IIa B).

Имеющиеся результаты исследований позволяют рекомендовать достижение ЧСС ниже 60 уд./мин (оптимальный диапазон 55–60 уд./мин) и степень снижения не менее 10 уд./мин от исходного, что обеспечивает максимальное снижение риска заболеваемости и смертности у больных ХСН [488]. Среднее снижение риска смерти больных ХСН, находящихся на синусовом ритме, в расчете на каждые 10 ударов снижения ЧСС на фоне терапии ивабрадином составляет 29%, что сравнимо с эффектами БАБ [489]. Это позволяет считать снижение ЧСС универсальным механизмом улучшения прогноза пациентов с ХСН.

12.1.2.4. Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакор)

Одним из наиболее дискутируемых вопросов в лечении ССЗ является применение полиненасыщенных жирных кислот. На сегодняшний день имеются результаты нескольких крупных рандомизированных исследований у больных, перенесших ОИМ, и пациентов, имеющих симптомы выраженной ХСН II–IV ФК, с назначением «подготовленной» формы, содержащей эфиры длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, содержащих 46% эйкозапентаеновой и 38% докозагексаеновой кислот, по влиянию на твердые конечные точки. Прием такой формы позволяет через 72 часа достоверно повышать индекс омега-3 ПНЖК в мембране клеток, что может оказывать целый ряд эффектов, основным из которых является антиаритмогенный, связанный, как показано в экспериментальных исследованиях, с:

- блокадой натрий-кальциевого насоса в кардиомиоцитах,
- блокадой позднего натриевого тока,
- блокадой кальциевых каналов L-типа,
- антагонизмом с рецепторами растяжения (при повышенном миокардиальном стрессе),
- со способностью уменьшать образование «пенных клеток» и воспаления на поверхности атеросклеротической бляшки,
- со снижением образования свободных радикалов и уменьшением реперфузионных нарушений,
- улучшением синтеза энергии в митохондриях,
- снижением ЧСС (~2 уд./мин) и потребления кислорода.

В самом крупном исследовании GISSI-P (более 11 тыс. больных, перенесших ОИМ) назначение 1 г/сут. омега-3 ПНЖК достоверно снижало риск общей смерти на 41%, причем этот эффект развивался быстро (в течение 90 дней лечения) и был связан с антифибрилляторным эффектом и снижением риска аритмической смерти на 20% [490]. Дальнейшее лечение практически не влияло на прогноз пациентов, что позволило предположить наличие выраженного антифибрилляторного эффекта омега-3 ПНЖК, который проявлялся тем больше, чем ниже была ФВ ЛЖ у пациентов, переживших ОИМ [491]. В меньших по объему исследованиях либо снижение риска смерти не достигало статистически достоверных различий, либо результаты были нейтральными. Еще в одной работе было продемонстрировано, что назначение омега-3 ПНЖК в первые 14 дней после ОИМ ассоциируется с достоверным снижением риска смерти на 32%, при назначении до 90го дня риск смерти снижается на 22% (все еще статистически значимо), а назначение этой терапии более чем через 3 месяца после перенесенного ОИМ фактически не влияет на прогноз [492].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании GISSI – HF Омакор в дозе 1 г/сут. применялся у больных ХСН на фоне оптимальной терапии (иАПФ или АРА + БАБ + антагонисты альдостерона + диуретики + дигоксин). В результате было достигнуто достоверное снижение риска общей смерти больных ХСН на 9%, p=0,041 (среди закончивших исследование на 14%) и количества госпитализаций на 28% (в основном связанных с желудочковыми нарушениями ритма) при длительной (более 18 месяцев) терапии. При этом количество побочных эффектов в группе лечения Омакором не отличалось от плацебо [493].

Ретроспективный анализ продемонстрировал снижение частоты срабатывания ИКД у пациентов, находившихся на лечении омега-3 ПНЖК, и снижение смертности и госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца [494].

В дополнительном анализе было продемонстрировано повышение ФВ ЛЖ на 1,6% при терапии 1 г/сут. омега-3 ПНЖК [495]. Позднее в ряде небольших исследований была обнаружена дозозависимая (1 против 2 и 4 г/сут.) способность омега-3 ПНЖК положительно влиять на уровень провоспалительных цитокинов, улучшать степень эндотелий-зависимой функции сосудов и увеличивать ФВ ЛЖ [496]. Это позволяет предположить наличие антиремоделирующего эффекта омега-3 ПНЖК у больных ХСН, что вместе с антифибрилляторным действием может положительно влиять на заболеваемость и смертность пациентов с декомпенсацией.

К примеру, в плацебо-контролируемом исследовании с применением 2 г/сут. Омакора достигалось выраженное снижение числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН [493].

Данные других мета-анализов и проспективных исследований по профилактике ФП и первичной профилактике ССЗ, включая СД, не показали выраженного эффекта рыбьего жира и препаратов, содержащих добавки «морских» омега ненасыщенных жирных кислот, что говорит об отличии клинических эффектов препарата Омакор и добавок омега ненасыщенных жирных кислот.

Таким образом, назначение подготовленных эфиров омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV ФК с СНнФВ и СНпФВ для снижения риска смерти (в том числе внезапной) и повторных госпитализаций в дополнение к основным средствам лечения ХСН (IIa B).

12.1.2.5. Антикоагулянты в лечении больных ХСН

12.1.2.5.1. Низкомолекулярные гепарины при наличии венозных тромбозов и высоком риске их развития

Учитывая, что ХСН – это состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболий и инсультов, важную роль в терапии этого синдрома играют антикоагулянты [497, 498]. Причем, по мнению ряда исследователей, само наличие ХСН из-за стаза в полостях сердца, наблюдаемого при дилатации ЛЖ, является фактором, способствующим развитию как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза, как источника будущих тромбоэмболий [499–502]. До 40% больных с выраженной ХСН имеют признаки тромбоза глубоких вен, и у 5,5% пациентов тромбоэмболии легочной артерии осложняют течение декомпенсации, причем чем тяжелее ХСН и ниже ФВ, тем более вероятно появление тромбозов и эмболий [503]. Дополнительными факторами являются дегидратационная терапия (чем обильнее диурез, тем хуже) и нахождение больного на постельном режиме (например, при декомпенсации) [504].

Доказано, что для предотвращения тромбозов и эмболий у пациентов с ХСН, находящихся на постельном режиме, эффективным может быть лечение НМГ (эноксапарином) по 40 мг/сут. в течение 2 недель [505, 506]. При этом риск тромбозов и эмболий снижается на 60% в течение 4-месячного наблюдения. Аналогичные сведения имеются и для дальтепарина, хотя процент снижения осложнений значительно ниже [505, 507]. Таким образом, при наличии венозного тромбоза, высоком риске его развития и декомпенсации, требующей постельного режима в течение не менее 3 суток, больные ХСН с ФВ ЛЖ <35% должны получать лечение НМГ в течение 1–2 недель (I B).

Пациентов с венозными тромбозами в дальнейшем рекомендуется переводить на терапию АВК на срок до трех месяцев, а при повторных венозных тромбозах неограниченно долго (I B) [508]. При высокой эффективности длительного использования варфарина для лечения венозных тромбозов, риск кровотечений возрастал до 7 раз [509]. Использование вместо варфарина дабигатрана после недельной терапии НМГ позволило достичь сравнимой эффективности при меньшем риске кровотечений [510].

В качестве альтернативы комбинации НМГ с последующим переводом на варфарин была использована тактика терапии одним препаратом (блокаторами Ха фактора ривароксабаном или апиксабаном). Достигнутая сравнимая клиническая эффективность при существенном снижении риска кровотечений сделала эту схему с использованием одного НОАК предпочтительной в терапии венозных тромбозов, [511–513] что привело к изменениям в рекомендациях.

В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и АВК (или дабигатрана) рекомендуется лечение ривароксабаном 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель с переводом на 20 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев у больных ХСН II–IV ФК, с систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (I B).

В качестве альтернативы комбинации в/в НМГ и АВК рекомендуется лечение апиксабаном 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с переводом на 5 мг 2 раза в сутки до 3 месяцев у больных ХСН II–IV ФК, и систолической дисфункцией при наличии венозного тромбоза для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций и кровотечений (I B).

Причем снижение поддерживающих доз ривароксабана до 10 мг в сутки или апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки при длительном (более трех месяцев) лечении больных с венозными тромбозами сохраняло свою эффективность при уменьшении риска кровотечений [511, 513].

12.1.2.5.2. Оральные антикоагулянты для предотвращения риска тромбоэмболий

Вопрос о применении ОАКГ при ХСН можно разделить на две неравные по значимости темы в связи с характером основного ритма сердца. Подробные показания к назначению ОАКГ в разных клинических ситуациях представлены в таблицах 27 и 28.

При синусовом ритме какие-либо серьезные проспективные исследования не проводились, и все имеющиеся сведения касаются только АВК (варфарина).

При наличии доказанных тромбов в полостях сердца (около 20% пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <40%, из них

Таблица 27. Применение оральных антикоагулянтов при ХСН с синусовым ритмом

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
Варфарин при МНО 2–3	Применение должно быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при синусовом ритме и наличии внутрисердечного тромба для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIA	C
Варфарин при МНО 2–3	Может применяться у больных с синусовым ритмом моложе 60 лет для предотвращения риска инсульта и других сердчно-сосудистых осложнений без увеличения риска кровотечений	IIB	C
ОАКГ	Не должны применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при синусовом ритме без признаков внутрисердечного тромба, так как не снижают риск тромбоэмболий при увеличении риска кровотечений	III	B

до 40% имели тромбы в полости левого предсердия) [508] показано применение варфарина, особенно при наличии постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ (IIa C).

У больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ и синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца применение варфарина не показано, так как при отсутствии влияния на заболеваемость и смертность может возрастать риск кровотечений (III B) (табл. 27).

Единственное исследование в этой области WARCEF не выявило преимущества варфарина перед аспирином в снижении риска смерти больных ХСН с синусовым ритмом [175]. Хотя применение варфарина и сопровождалось достоверным снижением риска инсультов на 48%, это достигалось ценой достоверного прироста риска кровотечений. Однако дополнительный анализ выявил существенные различия в эффективности варфарина в зависимости от возраста. Так, у больных ХСН с синусовым ритмом моложе 60 лет варфарин в сравнении с аспирином достоверно на 37% снижал риск первичной точки (смерть или инсульт) и на 35% риск смерти при недостоверном росте риска кровотечений [175].

Исходя из этого варфарин может быть назначен больным ХСН с синусовым ритмом, моложе 60 лет даже при отсутствии внутрисердечного тромбоза (IIb C).

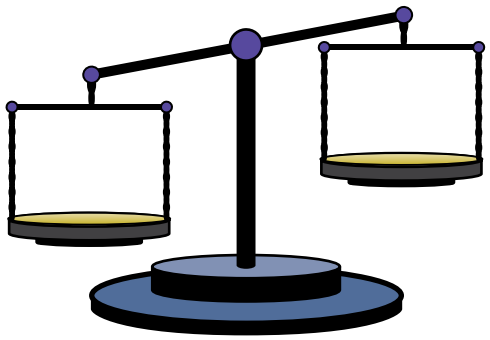
При ФП (постоянной, персистирующей или пароксизмальной при частоте пароксизмов более 1 раза в месяц) всем больным ХСН показано применение ОАКГ. Для определения риска развития тромбоэмболических осложнений и показанности применения ОАКГ используется шкала CHA2DS2VASc (рис. 5). Как видно,

Таблица 28. Применение оральных антикоагулянтов при ХСН с ФП

Препарат	Показание	Класс	Доказанность
(Варфарин при МНО 2–3) или НОАК без контроля коагуляции	Применение **должно** быть рассмотрено у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% **при ФП** и 1 балле по CHA_2DS_2VASc у мужчин и 2 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	IIa	A
(Варфарин при МНО 2–3) или НОАК без контроля коагуляции	Применяются у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% **при ФП** и 2 баллах по CHA_2DS_2VASc у мужчин и 3 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	A
НОАК	У больных с ХСН и неклапанной ФП, кому показана антикоагулянтная терапия, **следует предпочесть назначение НОАК перед варфарином**, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений	I	A
НОАК, перевод с варфарина	Пациенты с ХСН и ФП, уже находящиеся на терапии АВК, могут быть переведены на НОАК, если МНО недостаточно хорошо контролируется, при хорошей приверженности к лечению и отсутствии противопоказаний к НОАК (искусственные клапаны)	IIb	A
Варфарин под контролем МНО	Должен применяться у всех больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% **при наличии искусственных клапанов вне зависимости от ритма** для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций	I	B
НОАК	Применение НОАК при клапанной ФП противопоказано	III	B
Невозможность отказа от НОАК	У больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% **при ФП и CHA_2DS_2VASc ≥1** у мужчин и ≥ 2 баллов у женщин для предотвращения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза **должно** быть рассмотрено назначение комбинации аспирин (75–100 мг/сут) + клопидогрел (75 мг/сут)	IIa	B
НОАК	Вне зависимости от риска тромбоэмболий НОАК не должны применяться у пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин	III	B

Риск тромбоэмболий (инсультов)

CHA_2DS_2VASc	0–9 баллов
ХСН	1 балл
Гипертония	1 балл
Возраст >75 лет	2 балла
Диабет	1 балл
Инсульт	2 балла
ССЗ (ПИК, ЗПС, АС)	1 балл
Возраст 64–75	1 балл
Женский пол	1 балл



Риск кровотечений

HAS-BLED	0–9 баллов
Гипертония (>160)	1 балл
Нар. ф-ции печени* и/или почек**	1 балл 1 балл
Инсульт	1 балл
Кровотечения (любые)	1 балл
Лабильное МНО***	1 балл
Возраст >65 лет	1 балла
Алкоголь	1 балл
Аспирин, НПВП	1 балл

Частота инсультов за год (%)

1 балл	8203 б-х	2,01
2 балла	12771 б-й	3,71
3 балла	17371 б-й	5,92
4 балла	13887 б-х	9,27
5 баллов	8942 б-х	15,26
6 баллов	4244 б-х	19,74
7 баллов	1420 б-х	21,5
8 баллов	285 б-х	22,38
9 баллов	46 б-х	23,64

* – биллирубин х 2 раза ВГН или АСТ/АЛТ × 3 раза ВГН
** – диализ, СКФ <30 мл/мин
*** – контроль < 60% времени

>3 баллов = ↑ риска кровотечений

Контроль каждого из факторов снижает риск кровотечений и увеличивает безопасность лечения ОАКГ

Рисунок 5. Шкалы CHA_2DS_2VASc и HAS-BLED как гид к терапии ОАКГ больных ХСН и мерцательной аритмий

параллельно нарастанию числа баллов по шкале от 1 до 9 (0 баллов при ХСН быть не может, так как само наличие ХСН дает один балл по шкале риска) линейно нарастает риск тромбоэмболических осложнений и необходимость терапии ОАКГ [514].

Для определения риска кровотечений применяется шкала HAS – BLED, которая также определяет 9 баллов потенциального риска, а при наличии 3 баллов и больше терапия ОАКГ потенциально опасна в плане развития осложнений [514]. Многие из ФР кровотечений являются модифицируемыми, что позволяет снижать риск кровотечений и увеличивать безопасность терапии.

В настоящее время могут быть использованы три типа ОАКГ:

А. Классические АВК (варфарин).
Б. Прямой ингибитор тромбина дабигатран.
В. Селективные блокаторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан.

Изучаются и другие представители этого класса.

Применение АВК (варфарина) на протяжении 60 лет было наиболее эффективным и единственным методом борьбы с тромбоэмболиями и инсультом. Применение варфарина при ФП снижает риск тромбоэмболий на 64% при 2%-м риске развития кровотечений, в то время как применение антиагрегантов (аспирина) уменьшает риск тромбоэмболий на 21% при 1,2% риске кровотечений, причем преимущество варфарина перед аспирином (36%) больше, чем аспирина перед плацебо [515]. Поэтому в Европейских рекомендациях по лечению ФП аспирин не рекомендуется для профилактики тромбоэмболических осложнений (III A). Варфарин не может быть адекватно заменен и комбинацией 2 антитромботических препаратов (аспирин + клопидогрел), поскольку эффективность лечения достоверно снижается, а по риску осложнений (кровотечений) комбинация аспирина с клопидогрелом не отличается от варфарина (уровень доказанности А) (III B) [516]. В то же время двойная антитромботическая терапия лучше, чем один аспирин, предотвращает риск тромбоэмболий [516]. Поэтому при невозможности лечения ОАКГ или отказа больных от приема этого класса лекарств единственной альтернативой (правда, менее эффективной) является назначение двойной антитромботической терапии (IIa B).

Эффективность и безопасность лечения варфарином зависит от достигнутой степени антикоагуляции, причем показатель международного нормализованного отношения (МНО) в ходе лечения должен быть больше 2,0 [517]. Для уменьшения риска геморрагических осложнений АВК должен применяться при тщательном контроле (раз в месяц) МНО. Известно, что риск тромбоэмболий и выживаемость больных ХСН и ФП напрямую зависят от длительности и правильности (поддержание МНО в пределах 2,0–3,0) лечения антикоагулянтами [301, 518, 519]. При достижении времени контроля МНО в пределах 2,0–3,0 более 75% времени и использовании домашнего контроля МНО (портативный коагулометр) можно вдвое снизить риск кровотечений [520]. При подборе дозы варфарина измерение МНО произво-

дится один раз в 3–5 дней, после получения двух стабильных показателей в терапевтическом диапазоне наиболее безопасно измерять МНО ежемесячно (минимум 1 раз в 3 месяца).

Применение НОАК – дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки или 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки (15 мг 1 раз в сутки для пациентов с КлКр 15–49 мл/мин) и апиксабана 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза в день при возрасте ≥80 лет, массе тела ≤60 кг, и уровне креатинина сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) не требует контроля МНО, что принято считать их главным преимуществом перед варфарином. При этом НОАК, по крайней мере, не уступают варфарину по эффективности (снижение риска тромбоэмболий) и что очень важно – достоверно снижают риск фатальных (внутричерепных) кровотечений [521–524].

В настоящее время нет исследований, в которых НОАК сравнивались бы напрямую друг с другом – суждение об их эффективности и безопасности основывается на результатах сопоставления с варфарином в клинических исследованиях, выполненных для каждого из НОАК. В этой ситуации с уверенностью судить о сравнительной эффективности и безопасности НОАК нельзя, поскольку нет возможности полностью учесть имеющиеся различия между исследованиями по популяциям включенных в них больных и особенностям организации МРКИ (определение конечных точек, подходы к анализу результатов и другие).

У больных с ХСН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, следует предпочесть назначение НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) перед варфарином, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений (I A).

Пациенты с ХСН и ФП, уже находящиеся на терапии АВК, могут быть переведены на НОАК, если МНО не достаточно хорошо контролируется, при хорошей приверженности к лечению и отсутствии противопоказаний к НОАК (искусственные клапаны) (IIb A).

При всех положительных качествах НОАК следует обратить внимание и на некоторые проблемные моменты.

НОАК считаются обоснованным выбором для антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП и ХБП с легким (КлКр. 50–79 мл/мин) и умеренным (КлКр. 15–49 мл/мин) нарушением функции почек. Ривароксабан и апиксабан противопоказаны у пациентов с КлКр менее 15 мл/мин; дабигатран 110 и 150 мг – у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин. Имеются очень скудные данные по применению ингибиторов Ха фактора у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин. Кроме того, эксперты EHRA считают, что у популяции пациентов с уменьшением СКФ менее 50 мл/мин все же предпочтительны ингибиторы Ха.

Снижение дозы НОАК у пациентов с ХБП на основании инструкций, действующих на территории России: для ривароксабана – 15 мг 1 раз в день при КлКр 15–49 мл/мин; для апиксабана – 2,5 мг 2 раза в день при наличии 2 из 3: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л; для дабигатрана у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин при наличии других факторов риска кровотечений на усмотрение врача рекомендуется использовать дозу 110 мг 2 раза в сутки.

При ФП наиболее вероятно образование тромбов, являющихся источником тромбоэмболических осложнений в гемодинамически неактивных участках, прежде всего в ушке левого предсердия. Исходя из этого на протяжении последних 20 лет обсуждается закрытие (сначала хирургическое, а сейчас транскатетерное) ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболий и как альтернатива ОАКГ. Однако фактических данных пока недостаточно для каких-либо окончательных выводов. В МРКИ PROTECT – AF использование системы в виде имплантируемого трансвенозно с последующей пункцией межпредсердной перегородки раскрывающегося «зонтика», блокирующего ушко левого предсердия (Watchman), сравнивалось с ОАКГ. Было доказано, что окклюзия ушка левого предсердия не уступала по эффективности ОАКГ, но приводила к бóльшему числу осложнений, в том числе кровотечений [525]. Более того, с накоплением опыта риск осложнений при транскатетерном закрытии ушка левого предсердия снижался и не отличался от группы ОАКГ [526]. Плюс к тому закрытие ушка левого предсердия не должно противопоставляться ОАКГ [527]. Хотя в настоящее время закрытие ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН и ФП имеет невысокий класс доказательств (IIb B), интерес к этому методу сохраняется, в том числе с использованием новых устройств.

12.1.2.6. Коэнзим Q10

Интерес вызывают перспективы применения коэнзима Q10 в комплексном лечении ХСН. Убихинон (или коэнзим Q10) может способствовать улучшению переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи, увеличивать синтез АТФ в миокарде и одновременно обладает антиоксидантными свойствами, позволяющими нормализовать функцию эндотелия [528].

Низкая концентрация коэнзима Q10 в крови больных ХСН является предиктором плохого прогноза, причем по своей предсказующей значимости может дополнять такой общепринятый маркер, как МНУП [529]. Исследования по применению убихинона в лечении больных ХСН показали и клиническую эффективность, и способность увеличивать ФВ ЛЖ, и норма-

лизовать функцию эндотелия. Мета-анализ 2013 года выявил, что при добавлении убихинона к оптимальной терапии прирост ФВ ЛЖ составлял в среднем на 3,67% больше [530]. В РФ исследована созданная в МГУ имени М.В. Ломоносова водорастворимая форма коэнзима Q10, позволяющая достигать в 2,5 раза более высокой его концентрации в плазме [531]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании КУДЕСНИК были продемонстрированы достоверное улучшение клинического состояния, толерантности к физическим нагрузкам, прирост ФВ ЛЖ на 3,1%, достоверное снижение концентрации МНУП и улучшение КЖ больных с ХСН II–IV ФК при применении 90 мг кудесана в сутки [532, 533].

Наконец, в 2013 году появились данные о возможном влиянии коэнзима Q10 на прогноз больных ХСН. В Шведском проспективном исследовании, продолжавшемся более 4 лет, было продемонстрировано 55%-е снижение риска смерти больных ХСН на фоне приема комбинации коэнзима Q10 и селена [534].

В исследовании Q-SYMBIO, включавшем 420 пациентов с СНнФВ III–IV ФК, находившихся на оптимальной терапии, длительное применение коэнзима Q10 в дозе 300 мг/сут. вдвое снижало риск смерти пациентов с тяжелой ХСН (с 17 до 9%, p=0,01) и комбинированной конечной точки смерть плюс госпитализации, связанные с обострением ХСН (с 25 до 14%, p=0,003) [535]. Причем в обоих исследованиях переносимость коэнзима Q10 не отличалась от плацебо.

Таким образом, применение коэнзима Q10 в дозе 300 мг/сут. (эквивалентно 120 мг кудесана) может быть использовано для дополнительного снижения риска смерти или декомпенсации у пациентов с ХСН и систолической дисфункцией, находящихся на оптимальном лечении (IIb B).

12.1.3. Препараты, не влияющие на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях

12.1.3.1. Антиаритмические средства в лечении ХСН с желудочковыми нарушениями сердца (IIb A)

Подавляющее число больных ХСН имеют опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (III и выше градации по классификации Lown-Wolf) [536, 537]. До ⅔ больных с начальными стадиями декомпенсации и до ⅓ пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно (скорее всего, из-за наличия аритмий) [384, 392, 538]. Причем улучшение гемодинамики не исключает возможность развития опасных аритмий, которые могут потребовать специального лечения.

Основные позиции при лечении желудочковых аритмий у больных ХСН сводятся к следующему:

- лечения при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма сердца (I B) [4, 5, 7, 8, 389, 443];
- антиаритмики I класса (блокаторы натриевых каналов) и IV класса (БМКК) противопоказаны больным ХСН (III A) [539];
- во всех случаях средством выбора в лечении больных ХСН и желудочковыми нарушениями сердечного ритма являются БАБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием, что позволяет им достоверно снижать риск внезапной смерти [315, 383, 392];
- при неэффективности БАБ для антиаритмического лечения возможно применение амиодарона (IIb A) [443, 540]. Если прием амиодарона по какой-то причине противопоказан, следует рассмотреть назначение соталола.

Средством выбора для лечения симптомных и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у больных, перенесших ОИМ и имеющих клинически выраженную ХСН, является амиодарон. Его использование не только устраняет желудочковые нарушения ритма сердца, но может влиять и на риск внезапной смерти. Амиодарон достоверно снижает риск внезапной смерти у декомпенсированных больных с желудочковыми аритмиями (на 28,4%), риск сердечно-сосудистой смертности (на 18,2%), в то время как риск общей смертности достоверно не меняется [540]. Важно помнить, что сочетание БАБ с амиодароном является рациональным и эффект амиодарона проявляется максимально ярко именно при сочетании с БАБ (IIa B) [541].

Поддерживающая доза амиодарона не должна превышать 100–200 мг/сут. для минимизации риска экстракардиальных побочных эффектов (чаще всего, особенно в России – нарушение функции щитовидной железы). Разработан совместный алгоритм лечения амиодароном больных с жизнеугрожающими аритмиями и проблемами со стороны щитовидной железы кардиологами и эндокринологами, позволяющий долгое время проводить терапию эффективно и с минимальным числом осложнений [542]. Использование амиодарона всегда подразумевает реальную оценку соотношения польза/риск.

Применение амиодарона у пациентов без симптомов аритмии с целью первичной профилактики внезапной смерти малоэффективно, а потому не оправдано. У пациентов с умеренной ХСН его эффект не выражен, а при прогрессировании декомпенсации до III–IV ФК амиодарон может даже увеличивать риск смерти [443]. Наиболее оправданным методом профилактики внезапной смерти у больных ХСН с жизнеугрожающими аритмиями является постановка ИКД.

Альтернативой амиодарону (в случаях его непереносимости) может быть соталол – антиаритмик III класса,

имеющий дополнительные свойства БАБ. По влиянию на желудочковые нарушения ритма сердца соталол лишь немного уступает амиодарону [543]. Соталол имеет существенно меньше внесердечных побочных реакций в сравнении с амиодароном, но чаще вызывает проаритмии, особенно у больных с тяжелым поражением миокарда [544]. Его назначение целесообразно проводить в условиях стационара под контролем параметров ЭКГ и АД. С особой осторожностью нужно применять у пациентов с ХПН. Препарат противопоказан при КлКр <40 мл/мин. Следует также отметить, что к настоящему времени нет крупных РКИ, показавших безопасность и эффективность применения соталола при ХСН.

Доза соталола медленно титруется подобно другим БАБ, начиная с 20 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели дозу увеличивают до 40 мг 2 раза в сутки, еще через две недели до 80 мг 2 раза в сутки и, наконец, еще через две недели до максимальной – 160 мг 2 раза в сутки. С увеличением дозы препарата и тяжести ХСН возрастает опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных ХСН III–IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг [544].

Отдельного внимания заслуживает проблема ФП, которая в качестве основного ритма или пароксизмов регистрируется почти у 40% пациентов с клинически выраженной ХСН [545]. Сведения о влиянии ФП на прогноз больных ХСН противоречивы [546, 547]. Лечение ФП у больных ХСН должно проводиться по принципам, изложенным в последних руководствах ЕОК по диагностике и лечению этого вида нарушений ритма [548].

При ФП нет доказательств, что восстановление синусового ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧСС, особенно у больных ХСН (IIa B) [549–551]. Поэтому целесообразность восстановления синусового ритма (электрическая дефибрилляция или медикаментозное купирование) оставляется на усмотрение врача. Эффективность электрической дефибрилляции достигает 90%, но в течение первого года синусовый ритм удерживается не более чем у 30% больных, что требует активной поддерживающей терапии [552]. Из медикаментозных средств поддержания синусового ритма сегодня в основном применяются антиаритмики III класса, из которых наиболее эффективным представляется амиодарон (69% успешного удержания восстановленного синусового ритма), превосходящий по эффективности соталол и антиаритмики I класса [553, 554] [555]. Кроме того, и по способности провоцировать жизнеопасные желудочковые нарушения сердечного ритма при лечении больных ХСН с ФП амиодарон выгодно отличается от соталола [556] Антиаритмики I класса строго не рекомендованы у больных с дисфункцией ЛЖ и при ХСН, несмотря на наличие ФП (III A).

Единственным независимым предиктором лучшей выживаемости больных ХСН с ФП является постоянный прием антикоагулянтов (I A) [519, 557–559].

К факторам, способствующим вероятному повторному срыву ритма и рецидивированию ФП, относятся:

- пожилой возраст (более 65 лет),
- давнее (более 6 месяцев) мерцание предсердий,
- частые пароксизмы (рецидивы) ФП,
- большие размеры левого предсердия (передне-задний размер более 4,2 см),
- наличие тромбов в полостях сердца (в том числе в ушке левого предсердия),
- низкая ФВ ЛЖ (<35%),
- выраженная гипертрофия ЛЖ.

В этих случаях восстановление синусового ритма нецелесообразно.

Одним из основных принципов лечения больных ХСН и имеющейся (или угрожающей) ФП можно считать применение не антиаритмических средств, а препаратов, блокирующих активность РААС (прежде всего иАПФ), БАБ и статинов (upstream therapy). Считается, что, уменьшая степень ремоделирования сердца, подобная «неспецифическая» терапия способна замедлять наступление ФП. Однако и в этом вопросе много неясного. Несмотря на обнадеживающие результаты мета-анализов [560, 561], проспективные исследования не всегда заканчивались успешно. Например, АРА ни в одном из четырех проведенных исследований не оказали влияния на риск ФП [562–565]. Однако лечение иАПФ и БАБ необходимо проводить всем больным ХСН независимо от характера основного ритма.

Для контроля ЧСС при постоянной форме ФП наиболее эффективным может быть использование комбинации малых доз сердечных гликозидов и БАБ. В данном случае используются два аддитивных механизма. Дигоксин замедляет атрио-вентрикулярную проводимость, уменьшает ЧСС покоя и «упорядочивает» ритм, устраняя дефицит пульса и число гемодинамически неэффективных сокращений [566, 567]. В то же время БАБ за счет снижения симпатической стимуляции синусового узла потенцируют брадикардитические эффекты дигоксина и предотвращают появление тахикардии во время физических нагрузок [568, 569]. При этом следует отметить, что в настоящий момент было проведено только одно небольшое РКИ, изучившее эффективность и безопасность комбинированной терапии (БАБ и дигоксин) в сравнении с монотерапией БАБ или дигоксином. Также следует учитывать предосторожности по применению дигоксина, описанные выше в разделе по дигоксину [569].

Комбинация дигоксина с БАБ, в том числе и соталолом, способным удерживать синусовый ритм у 40% больных после кардиоверсии [553, 556], позволяет эффективно

контролировать ЧСС у пациентов как с сохраняющейся ФП, так и с синусовым ритмом в межприступный период [566–569], что может использоваться у пациентов, у которых выбрана тактика контроля ритма сердца. При выборе комбинации соталола и дигоксина следует помнить, что препараты увеличивают концентрацию друг друга в крови и назначение соталола целесообразно проводить в условиях стационара под контролем параметров ЭКГ и АД.

Степень оптимального контроля ЧСС при ФП в отличие от синусового ритма не определена. В провокационном исследовании RACE-II было показано, что степень контроля ЧСС при ФП мало влияет на прогноз и достаточным можно считать ЧСС менее 110 уд./мин [551]. Но, во-первых, это не были пациенты с ХСН, во-вторых, реально достигнутая ЧСС к концу исследования в группе нестрогого контроля составила 85 уд./мин и 76 уд./мин в группе строгого контроля, соответственно, и, в-третьих, при высокой ЧСС в покое резерв ее безопасного увеличения будет снижен и сократит возможность выполнения физических нагрузок без риска декомпенсации. Поэтому при ХСН и ФП все же наиболее оправдано снижение ЧСС хотя бы менее 85 уд/мин в покое [480, 570].

При неэффективности медикаментозного контроля ЧСС, на фоне прогрессирования ХСН может потребоваться проведение РЧА в надежде восстановить синусовый ритм, однако эта процедура должна проводиться, лишь когда исчерпаны все другие возможности контроля ситуации.

12.1.3.2. Блокаторы медленных кальциевых каналов при недостаточном контроле АД и легочной гипертонии

Блокаторы медленных кальциевых каналов, замедляющие ЧСС (верапамил и дилтиазем), не должны использоваться в лечении СНнФВ и СНпФВ, так как ухудшают их клиническое течение и повышают риск развития отека легких (III B).

Из группы длительнодействующих дигидропиридинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) и фелодипин (исследование V – HeFT III) доказали способность не ухудшать прогноз больных ХСН [571–574]. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клиническое состояние и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации. (IIb A). Возможными показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) являются:

- наличие упорной стенокардии,
- наличие сопутствующей стойкой гипертонии,
- высокая легочная гипертония, в том числе при сопутствующей ХОБЛ,
- выраженная клапанная регургитация.

Применение дигидропиридиновых БМКК позволяет уменьшать степень клапанной регургитации (митральной и аортальной). Причем эффект дигидропиридинов сохраняется как при органической, так и относительной митральной недостаточности [220, 221].

К сожалению, применение дигидропиридинов у больных АГ может способствовать задержке жидкости и развитию симптомов ХСН [444, 571, 575]. Поэтому БМКК с вазодилатирующими свойствами не применяются для профилактики ХСН.

Использование БМКК обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (иАПФ (АРА) или АРНИ, АМКР, БАБ, диуретики), что может нивелировать негативные эффекты, связанные с гиперактивацией нейрогормонов и задержкой жидкости.

12.1.3.3. Внутривенные препараты железа при сопутствующей железодефицитной анемии (IIa B)

Прогноз больных ХСН ухудшается параллельно снижению уровня гемоглобина, что позволило считать анемию одним из факторов не только ухудшения клинического состояния, но и увеличения риска заболеваемости больных ХСН [576], причем вне зависимости от ФВ ЛЖ [577].

Идея коррекции анемии у больных ХСН с помощью эритропоэтина не получила своего подтверждения.

С другой стороны, среди всех случаев анемии у пациентов с ХСН ¾ относятся к железодефицитным состояниям [578]. Об этом свидетельствует сочетание сниженного гемоглобина (менее 120 мг/л), нарушение морфологии эритроцитов (гипохромия, микроцитоз) плюс доказанный дефицит железа (сывороточное железо < 12,5 мкмоль/л, ферритин сыворотки < 30 мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина <17%).

В этих случаях логичным и эффективным должно быть использование препаратов железа. Этой теме посвящен специальный раздел «Дефицит железа и анемии у пациентов с сердечной недостаточностью»

12.1.3.4. Статины при ишемической этиологии ХСН (IIb A)

До 2007 года вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН оставался открытым. Результаты ретроспективных анализов, когортных исследований и протоколов по принципу «случай – контроль» демонстрировали, что статины могут как снижать риск развития ХСН, так и улучшать прогноз пациентов с уже развившейся декомпенсацией [576, 579]. Многочисленность и абсолютная однонаправленность имеющихся данных позволяли предполагать способность дополнительного улучшения прогноза больных ХСН ишемической этиологии при назначении статинов.

Учитывая, что снижение уровня ЛНП не является единственным механизмом положительного действия статинов у больных ХСН, большое значение придавалось плейотропным эффектам этого класса лекарственных средств [580]. В этой связи обсуждался даже вопрос о возможности применения этого класса лекарств в лечении ХСН не только ишемической этиологии [576, 579].

Однако завершение 2 крупных многоцентровых проспективных исследований по применению статинов у больных ХСН ишемической (CORONA) и различной, в том числе и неишемической этиологии (GISSI – HF), не оправдало возлагавшихся на них надежд [445, 446].

Ни в одном из исследований применение розувастатина в дозе 10 мг/сут. (на фоне максимальной терапии ХСН) не приводило к улучшению прогноза больных ХСН, несмотря на достоверное снижение атерогенного ХС ЛНП и уровня С-реактивного белка. Возможным объяснением неудачи может быть то, что у больных ХСН IIБ–III стадии, особенно при развитии кардиального цирроза печени, уровень ХС может снижаться, что является одним из предикторов неблагоприятного прогноза [447, 581].

У больных ХСН ишемической этиологии (исследование CORONA) применение розувастатина достоверно уменьшало риск госпитализаций, в том числе связанных с обострением ХСН и, по данным ретроспективного анализа, суммарную частоту инфарктов и инсультов. В группе больных со смешанной, в том числе и неишемической (около половины больных) этиологией ХСН (исследование GISSI-HF), применение розувастатина не меняло не только показатели смертности, но и заболеваемости (число госпитализаций).

В обоих исследованиях была подтверждена высокая безопасность лечения розувастатином даже у декомпенсированных больных при нарушениях функции печени и почек. В исследовании CORONA отмена розувастатина из-за нежелательных реакций происходила достоверно реже, чем плацебо.

На основании полученных данных можно дать практические рекомендации по применению статинов у больных с риском и с уже развившейся ХСН:

- статины являются эффективным средством профилактики появления ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца, даже у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛНП [582];
- применение статинов при уже развившейся ХСН не сопровождается улучшением прогноза больных, вне зависимости от этиологии;
- у больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к оптимальной терапии ХСН позволяет снижать число госпитализаций (в том числе из-за обострения ХСН) и уменьшать вероятность ОИМ и инсульта;
- переносимость розувастатина не отличается от плацебо даже у пациентов с выраженной ХСН; если статины были назначены больному с коронарной болезнью сердца, терапия может быть (и должна!) безопасно продолжена при присоединении симптомов ХСН.

Для практического использования у пациентов с ишемической этиологией ХСН сегодня рекомендуется применение розувастатина в дозе 10 мг/сут.

Кроме того, в первые 3 месяца лечения больных ХСН статинами требуется регулярный контроль уровней печеночных трансаминаз, а также КФК. При повышении уровня АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать. В остальном контроль безопасности терапии не отличается от пациентов, не имеющих симптомов ХСН, как изложено в Рекомендациях РКО по лечению атеросклероза [2].

12.1.3.5. Антиагреганты (в частности, аспирин) в лечении ХСН (IIb B)

Вопрос о применении аспирина в лечении ХСН остается не до конца решенным. Проблема заключается в возможности блокады синтеза простациклина даже при использовании самой малой дозы препарата – 75 мг [299, 583]. Блокада фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия аспирина и других НПВП, чревата одновременным ослаблением эффекта иАПФ, диуретиков, альдактона и даже БАБ с вазодилатирующими свойствами – карведилола (IIa B) [137, 296, 584, 585].

С этой точки зрения применение антиагрегантов с другим механизмом действия (клопидогрел, тикагрелор), которые позволяют достигать антиагрегационного эффекта без блокады фермента циклооксигеназы, выглядит теоретически более обоснованным, хотя клинических подтверждений этому нет.

Следовательно, аспирин и другие антиагреганты должны применяться у больных ХСН лишь при строгих показаниях. Поэтому позиции по применению антиагрегантов у пациентов с клинически выраженной ХСН сводятся к следующему:

- убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения ХСН нет (за исключением раннего периода (до 12 недель) после перенесенного

[2] – Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Москва 2017 год. Доступно на: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6. pdf

ОИМ). При назначении антиагрегантов нарастает риск геморрагических осложнений, включая желудочно-кишечные кровотечения и геморрагические инсульты [586];
- назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций, связанных с декомпенсацией (IIb B) [173, 587];
- при необходимости использования аспирина теоретически более оправданным выглядит его сочетание с АРА или АРНИ (а не с иАПФ), хотя контролируемых клинических исследований, подтверждающих это положение, не проводилось;
- иАПФ более обоснованно сочетать с дезагрегантами, имеющими другой механизм действия (клопидогрел, тикагрелор), хотя и это положение не подтверждено клиническими исследованиями;
- двойная антитромботическая терапия при ХСН не показана (за исключением случаев ангиопластики с применением стентов с лекарственным покрытием) [519, 588];
- большинство имеющихся на сегодня результатов ретроспективных анализов МРКИ (при отсутствии проспективных исследований) позволяют констатировать, что, хотя некий негативный момент во взаимодействии малых доз аспирина (75–100 мг!) и иАПФ присутствует, совместное использование этих препаратов у больных, перенесших ОИМ и имеющих ХСН, возможно [307, 314, 589, 590];
- нужно избегать назначения НПВП (включая дозы аспирина >325 мг) больным ХСН, находящимся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости (вплоть до развития отека легких).

12.1.3.6. Цитопротекторы (триметазидин медленного высвобождения) при лечении ХСН ишемической этиологии (IIa A)

Единственным препаратом этого класса, рекомендуемым для лечения стенокардии, является ингибитор фермента 3-кетоацетил-КоА тиолазы триметазидин, переводящий синтез высокоэнергетических соединений в миокарде на более экономный аэробный путь [176, 591–593]. Это единственный цитопротектор, клиническая эффективность которого была исследована у больных со стенокардией в полноценных МРКИ, причем как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении. Последние мета-анализы продемонстрировали способность триметазидина МВ достоверно уменьшать стенокардию и увеличивать время нагрузки до появления изменения сегмента ST [594, 595]. Кроме того, длительное лечение триметазидином МВ может положительно влиять на прогноз больных, перенесших ОИМ, при котором высока вероятность появления ХСН [596].

Учитывая, что метаболический дисбаланс является одним из важных механизмов развития и прогрессирования ХСН (особенно ишемической этиологии), возможность активации аэробного гликолиза при использовании триметазидина МВ может рассматриваться как реальный способ лечения декомпенсированных больных [597, 598]. Сегодня в довольно большом числе плацебо-контролируемых исследований убедительно продемонстрировано, что длительное лечение триметазидином больных ХСН ишемической этиологии сопровождается не только улучшением клинического состояния больных и КЖ, но и приростом ФВ ЛЖ (в пределах 7%), а также уменьшением ремоделирования сердца [599–601]. Высокая клиническая эффективность триметазидина МВ при ХСН потверждена и в Российских многоцентровых программах ПРИМА [602] и ПРЕАМБУЛА. В исследовании ВЫБОР 2 у пациентов со стабильной ИБС отмечено двукратное уменьшение числа больных, предъявляющих жалобы на одышку, и двукратное снижение выраженности одышки по визуально-аналоговой шкале [603].

Вопрос о влиянии триметазидина МВ на заболеваемость и смертность при ХСН требует дальнейших исследований. Однако результаты последних мета-анализов показывают снижение риска госпитализаций из-за обострения ХСН при применении триметазидина МВ в пределах 50% [601, 604]. Эти предположения подтвердились и в самом крупном когортном исследовании (669 больных) по применению триметазидина у больных ХСН ишемической этиологии. Лечение триметазидином с большой достоверностьтю снижало риск смерти и обострения ХСН на 11,4% и продлевало жизнь без осложнений на 7,8 месяца [605]. Имеющиеся результаты диктуют необходимость проведения крупного проспективного МРКИ для окончательного определения места триметазидина в лечении ХСН ишемической этиологии.

Данные по лечению триметазидином больных ХСН неишемической этиологии слишком малочисленны для каких-либо серьезных выводов.

Таким образом, назначение триметазидина МВ должно быть рассмотрено у больных ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации для устранения симптомов, нормализации гемодинамики (и роста ФВ ЛЖ) и возможного снижения риска смерти и повторных госпитализаций (IIa A).

Более жесткой должна быть позиция по отношению к препаратам с неясным механизмом действия и недоказанной клинической эффективностью, хотя многие из них

Таблица 29. Рекомендации по лечению больных СНсФВ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Рекомендуется обследование больных с СНсФВ для выявления как сердечно-сосудистых, так и несердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, при обнаружении которых их следует лечить доказанными безопасными и эффективными методами для уменьшения симптомов, улучшения самочувствия и/или прогноза	I	C
Диуретики рекомендуются у больных с СНсФВ с застоем с целью устранения симптомов и признаков СН	I	B

позиционируются как кардиопротекторы или метаболически активные средства. Поэтому использование таурина, карнитина, милдроната в лечении ХСН не показано (III C).

12.1.3.7. Периферические вазодилататоры (IIb B)

В настоящее время ПВД не входят в число препаратов первой линии, используемых для лечения ХСН. На прогноз, количество госпитализаций, прогрессирование болезни они не влияют.

Исключение составляет применение комбинации нитратов (венозных вазодилататоров) с гидралазином (артериолярными вазодилататорами) у пациентов негроидной расы. У этого контингента пациентов подобная комбинация (в дополнение к иАПФ, БАБ, диуретикам) может способствовать улучшению прогноза [606–608]. У лиц белой расы всегда более предпочтительно использование иАПФ или АРНИ. Кроме того, применение комбинации нитратов с гидралазином стимулирует развитие побочных реакций (гипотония, тахикардия), которые затрудняют лечение больных ХСН [595].

Нитраты могут даже негативно влиять на прогноз больных ХСН и затруднять применение иАПФ, т. е. снижать эффективность последних (IIb C) [575].

В качестве артериолярных ПВД можно применять лишь дигидропиридины длительного действия (предпочтительно амлодипин), а не гидралазин.

Следует помнить, что сопутствующее лечение вазодилататорами лишь затрудняет использование абсолютно необходимых в терапии декомпенсации препаратов – иАПФ, АРА или АРНИ и БАБ из-за дополнительной способности к снижению АД. Кроме того, применение прямых ПВД сопровождается активацией нейрогормонов, что чревато прогрессированием ХСН [88, 349, 575].

12.1.3.8. Негликозидные инотропные средства в лечении ХСН при симптомной гипотонии и острой декомпенсации сердечной деятельности (IIb B)

Применение негликозидных инотропных средств, несмотря на кратковременное улучшение гемодинамики и клинического состояния больных с декомпенсацией, при долгосрочном наблюдении повышает риск смерти больных ХСН. Более того, даже кратковременная инотропная поддержка в период декомпенсации может негативно повлиять на отдаленный прогноз больных ХСН (IIa B). Поэтому сегодня эти препараты не рекомендованы для лечения ХСН [609–612]. Об особенностях их применения при острой декомпенсированной СН см. раздел 13.4.4.

12.1.4. Средства, не рекомендованные к применению при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ

Применение этих препаратов должно быть по возможности исключено при лечении декомпенсации. К ним относятся:

- НПВП (селективные и неселективные, включая дозы аспирина >325 мг). Особенно неблагоприятно их использование у больных ХСН, находящихся на лечении иАПФ, диуретиками и альдактоном. Особенно опасно применение НПВП в период декомпенсации и гипергидратации, что чревато ухудшением клинического состояния и задержкой жидкости, вплоть до развития отека легких.
- Глюкокортикоиды. Применение стероидных гормонов имеет чисто симптоматические показания в случаях упорной гипотонии и тяжелого отечного синдрома для облегчения начала лечения иАПФ, диуретиками и БАБ. С другой стороны, возможность опасных для жизни осложнений ограничивает использование этих препаратов.
- Трициклические антидепрессанты.
- Антиаритмики I класса.
- Некоторые БМКК (верапамил, дилтиазем, короткодействующие дигидропиридины).

12.2. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) (табл. 29)

В соответствии с принятым определением (см. главу 2) к больным СНсФВ относятся те пациенты, у которых ФВ ЛЖ ≥50%.

Патофизиологические механизмы развития СНсФВ разнородны и могут проявляться клиническими фенотипами, включающими различные сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (например, ФП, АГ, ИБС, ЛГ, констриктивные поражения миокарда/перикарда) и несердечно-сосудистые болезни (СД, ХБП, анемия, дефицит железа, ХОБЛ и ожирение) [613–615]. По сравнению с пациентами с СНнФВ, госпитализации

и смертельные случаи у больных СНсФВ более вероятны по несердечно-сосудистым причинам [616–618].

Главным и обязательным условием эффективного предупреждения и лечения СНсФВ является выявление и коррекция всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию СНсФВ.

Эффективный контроль АД, полноценное лечение ИБС, коррекция гликемии, нормализация массы тела, умеренные аэробные физические нагрузки являются обязательным условием успешного ведения больных СНсФВ.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СНсФВ. Однако поскольку это пациенты очень часто пожилого возраста с тяжелой симптоматикой и низким КЖ [619], важной целью терапии является облегчение симптомов и улучшение их самочувствия [620].

Эффективность применения некоторых препаратов была показана в отдельных исследованиях и продолжает изучаться.

12.2.1. Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда, а также оказывать опосредованное действие на диастолические свойства ЛЖ за счет своего гипотензивного эффекта и способности уменьшать выраженность гипертрофии и фиброза миокарда. В ранних исследованиях было показано, что применение иАПФ у пациентов с СНсФВ достоверно продлевает время до вынужденной госпитализации из-за развития декомпенсации, хотя и не снижает показатели смертности [621]. Достоверное улучшение суррогатных конечных точек (функционального статуса, толерантности к нагрузке, КЖ) у больных ХСН с ФВ >45% было показано в проспективном российском исследовании ФАСОН [180]. Единственное завершившееся к настоящему времени плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния иАПФ на выживаемость пожилых (>70 лет) больных с ЭхоКГ признаками диастолической дисфункции ЛЖ (PEP – CHF), выполненное с периндоприлом, не показало достоверного снижения общей или сердечно-сосудистой смертности [326]. Тем не менее через 1 год после начала исследования терапия иАПФ ассоциировалась с достоверным снижением риска внеплановой госпитализации из-за декомпенсации СН (ОР=0,628: 95% ДИ 0,408–0,966; p=0,033). У пациентов, находившихся на лечении периндоприлом, отмечался достоверно меньший ФК ХСН и достоверно больший прирост дистанции теста 6-минутной ходьбы [326]. Более того, ретроспективный анализ показал, что в подгруппе больных моложе 75 лет эффект периндоприла был более отчетливым и сопровождался снижением риска смерти и количества госпитализаций из-за обострения ХСН.

Мета-анализ всех исследований по применению иАПФ в лечении больных СНсФВ продемонстрировал снижение риска смерти без достоверного влияния на риск госпитализаций, в том числе связанных и с обострением ХСН [622].

Таким образом, иАПФ пока не доказали свою способность улучшать прогноз пациентов с СНсФВ, однако их применение у таких больных абсолютно оправдано, по крайней мере, в связи с улучшением функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций (IIa B).

12.2.2. Антагонисты рецепторов к АII

По степени положительного влияния на ГЛЖ и выраженность фиброза АРА не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить иАПФ [623].

Эффективность АРА по влиянию на заболеваемость и смертность при лечении пациентов с СНсФВ выглядит умеренной. При применении кандесартана в группе больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% число госпитализаций из-за обострения ХСН достоверно снижалось, хотя улучшения прогноза не наблюдается [352]. Еще более разочаровывающие результаты были получены при попытке лечения больных СНсФВ в исследовании I-PRESERVE с ирбесартаном. Препарат не влиял ни на смертность, ни на число госпитализаций, ни на прогрессирование ХСН [160].

Таким образом, АРА пока также не доказали своей способности улучшать прогноз больных СНсФВ. Тем не менее, как показали итоги исследования CHARM – Preserved, применение АРА кандесартана у таких больных может, по меньшей мере, снизить частоту госпитализаций, и его использование в таких ситуациях может быть рассмотрено (IIb B), а при непереносимости иАПФ у этих больных кандесартан может быть сартаном выбора (IIa B).

12.2.3. Блокаторы β-адренергических рецепторов

β-адреноблокаторы могут быть назначены больным СНсФВ с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ (уменьшения жесткости камеры ЛЖ). Исследование SWEDIC [624] показало, что α-, β-адреноблокатор карведилол, помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на допплер – ЭхоКГ показатели релаксации ЛЖ при СН и ФВ >40%. В Шведском регистре, в котором в течение 7 лет наблюдалось более 19 тысяч больных СНсФВ, 15 тысяч из которых получали разные БАБ, было показано, что их применение ассоциировалось со снижением риска смерти на 7% (p<0,04) и комбини-

рованного показателя смерть + госпитализация из-за СН на 11% (p<0,001) [625].

Однако специальные проспективные РКИ по изучению влияния БАБ на выживаемость больных только с СНсФВ не проводились. В исследовании SENIORS с небивололом, в которое было включено более 700 пожилых больных с незначительно сниженной сократимостью (ФВ ЛЖ >35%), терапия этим БАБ ассоциировалась со снижением комбинированного показателя общей смертности или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (IIb C) [386].

12.2.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов у больных СНсФВ должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали способность АМКР (в том числе в сочетании с иАПФ и АРА) к уменьшению фиброза и улучшению диастолического наполнения ЛЖ, а также к улучшению клинических и биохимических показателей как при низкой, так и при сохраненной ФВ ЛЖ. Так, в проспективном РКИ Aldo-DHF терапия спиронолактоном больных СНсФВ сопровождалась улучшением диастолического наполнения ЛЖ снижением E/e` и снижением уровня NTproBNP, хотя это не сопровождалось ростом переносимости нагрузок (пик VO2) [626]. В аналогичном российском исследовании у больных СН с ФВ ЛЖ >45% лишь комбинация спиронолактона с кандесартаном приводила к достоверному улучшению диастолической функции, снижению уровня NTproBNP и регрессу фиброза миокарда [627].

Единственным завершенным к настоящему моменту проспективным РКИ с оценкой влияния спиронолактона на выживаемость больных СН и ФВ ЛЖ >45% стал проект TOPCAT, в котором приняли участие 6 стран, в том числе и Россия [290, 628]. Критериями включения в исследование, помимо клиники СН и сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ, были также анамнестические указания на госпитализацию из-за СН в предыдущие 12 месяцев или исходный уровень NTproBNP >360 пг/мл. К сожалению, терапия спиронолактоном не приводила к достоверному снижению первичной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть/остановка сердца с реанимацией/госпитализация из-за декомпенсации СН), и из ее отдельных компонентов достоверно снижалась лишь госпитализация из-за СН. Тем не менее post hoc анализ выявил принципиальные отличия в конечных результатах, полученных в разных регионах: достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности все-таки отмечалось, но только у больных, включенных в США, Канаде, Аргентине и Бразилии (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57–0,97) и отсутствовало у больных из России и Грузии [626, 629].

Эти отличия объясняются региональными особенностями в подходах к определению самих критериев выявления таких больных: для американских стран основным был уровень NTproBNP, для России и Грузии – указание на госпитализацию в анамнезе. Как следствие – достоверное отличие больных 2 регионов друг от друга по исходным параметрам, по эффективности спиронолактона и по реакции на спиронолактон (частоте гиперкалиемии и гиперкреатининемии) [626, 629].

По данным многофакторного анализа единственным исходным параметром, независимо определяющим эффективность спиронолактона в исследовании TOPCAT, оказался только уровень NTproBNP >360 пг/мл (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,49–0,87). Данный факт подчеркивает необходимость обязательного определения уровня МНУП не только при постановке диагноза (см. главу 7.2.1.), но и при оценке перспективы добавления спиронолактона к комплексной терапии больных СНсФВ.

12.2.5. Диуретики

Диуретики могут быть назначены в случае задержки жидкости в организме у пациентов с СНсФВ, но их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерного снижения преднагрузки на ЛЖ и падения сердечного выброса (IIb C). Среди других диуретиков следует выделить торасемид, обладающий длительным (до 18 часов) диуретическим эффектом, меньшим, чем у фуросемида, калийуретическим действием [460], и что может быть особенно важно для больных СНсФВ – обладающий собственным антифибротическим влиянием на миокард [456, 630].

Сравнительные исследования с фуросемидом показали способность торасемида в большей степени улучшать диастолические свойства ЛЖ [456, 631]. Однако проспективные исследования по влиянию торасемида на заболеваемость и смертность у больных ХСН с преобладающими диастолическими расстройствами еще не проводились.

12.2.6. Блокаторы медленных кальциевых каналов

С той же целью, что и БАБ, могут быть использованы недигидропиридиновые БМКК, в частности, верапамил. Однако, как показало исследование DAVIT II, у больных в раннем постинфарктном периоде назначение верапамила при наличии СН в анамнезе малоэффективно [632]. Таким образом, назначение верапамила больному СНсФВ для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости БАБ и при отсутствии

выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости (IIb C).

12.2.7. Блокатор If-токов синусового узла

В январе 2017 года было завершено исследование 2-й фазы EDIFY с участием 400 больных ХСН II–III ФК, ФВ >45% и NTproBNP >220 пг/мл по применению селективного блокатора If-токов в клетках синусового узла ивабрадина с целью улучшения диастолической функции, NTproBNP и толерантности к нагрузкам. За 8 месяцев наблюдения не было получено достоверных данных об улучшении изучаемых параметров, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии пользы использования ивабрадина в лечении этой категории больных [633].

12.2.8. Сердечные гликозиды

Ритмурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для пациентов с ФП, которая встречается примерно у 30% больных с диастолической СН [352]. Однако результаты исследования DIG [475] показали, что независимо от характера основного ритма применение дигоксина ассоциируется с более чем 30%-м снижением госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных как со сниженной (<45%), так и с относительно сохраненной (>45%) ФВ ЛЖ. Более того, субанализ этого исследования показал, что при низких концентрациях препарата в плазме крови (<0,9 нг/мл) отмечается достоверное снижение риска смерти и госпитализаций по любым причинам, в том числе и у больных с сохраненной систолической функцией [473]. Положительный эффект дигоксина может быть связан с увеличением сократимости спиральных волокон миокарда, определяющих активную позднюю фазу опорожнения ЛЖ («скручивание») и активную же раннюю фазу диастолического наполнения («раскручивание» и присасывающий эффект) в большей степени, чем со снижением ЧСС (особенно при синусовом ритме). Подобный эффект был показан почти 40 лет назад при изучении гемодинамических эффектов сердечных гликозидов с помощью динамической ЭхоКГ в реальном масштабе времени [634].

Доза дигоксина не должна превышать 0,25 мг/сут., а концентрация в плазме – 1,1 нг/мл. При необходимости снижения ЧСС у больных СНсСФ с синусовым ритмом следует отдать предпочтение комбинации БАБ с дигоксином.

Мета-анализ всех 30 основных проспективных исследований и когортных наблюдений, включивший анализ терапии более 53 тысяч пациентов с СНсФВ, продемонстрировал, что проводимое лечение (не только иАПФ, АРА, БАБ и дигоксином, но и БМКК, и вазодилататорами) улучшает клиническое состояние и переносимость физических нагрузок, но не влияет на прогноз [635]. Это еще раз подчеркивает сложность эффективного лечения рассматриваемой группы больных и должно стимулировать поиск новых подходов к терапии больных СНсФВ.

12.2.9. Сакубитрил/валсартан (АРНИ)

Среди новых направлений наиболее перспективным представляется применение надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан (АРНИ), уже доказавшего свое превосходство над иАПФ при СНнФВ (см. главу 11.1.1.5). В клиническом исследовании II фазы PARAMOUNT у больных СН с ФВ ЛЖ ≥45% АРНИ превзошел валсартан по влиянию на уровень NT-proBNP [636]. Причем субанализ этого исследования показал, что АРНИ демонстрирует равное превосходство над валсартаном как у больных с ФВ ЛЖ <50%, так и ≥50%. В настоящее время продолжается многоцентровое РКИ PARAGON-HF с участием более 4 000 пациентов с СН и ФВ ЛЖ ≥45% [365] Первичной целью этого исследования является сравнение АРНИ с валсартаном в отношении снижения частоты возникновения комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН.

Следует обратить внимание на то, что указанные исследования включают пациентов с СН и ФВ ЛЖ ≥45%, т. е. с сохраненной и частично с промежуточной ФВ ЛЖ. После завершения исследования PARAGON-HF можно ожидать получение ответа на вопрос о целесообразности применения АРНИ именно у этой «смешанной» группы пациентов.

Следует также учесть, что так называемая «промежуточная» ФВ ЛЖ 40–49% у больных ХСН свидетельствует о наличии у них систолической дисфункции, что является возможным показанием к назначению АРНИ1.

12.2.10. Лечение СНсФВ в особых группах

Пациенты с ФП должны получать антикоагулянтную терапию в соответствии с существующими рекомендациями [637].

Оптимальная ЧСС у больных СНсФВ и с ФП не определена, но очевидно, что агрессивный контроль ЧСС может быть вреден [480]. Выбор конкретных ритмоурежающих препаратов или их комбинаций остается на усмотрение врача. Не рекомендуется сочетание недигидропиридиновых БМКК с БАБ. Пока не существует данных, достаточных для однозначной рекомендации аблации устья легочных вен или AV-узла у этой категории больных.

Многочисленные доказательства свидетельствуют, что крайне важным для больных СНсФВ является адек-

ватное лечение АГ [146, 638]. Наиболее подходящими для этого являются диуретики, иАПФ, АРА и АМКР, менее подходящими – БАБ. Комбинация иАПФ и АРА в лечении больных СНсФВ не является оптимальной и требует особой осторожности и повышенного контроля за побочными эффектами. Применение олмесартана в дополнение к иАПФ и БАБ при лечении АГ у больных СНсФВ не рекомендуется [639].

Препаратом 1-й линии для гликемического контроля у больных СНсФВ является метформин [191, 194] (см. также главу 10.5). Недавно завершившееся РКИ EMPA-REG OUTCOME показало, что применение ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозина у больных СД 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, помимо умеренного влияния на гликемию, приводит к снижению АД и массы тела, возможно, связанного с усилением глюкозурии и осмодиурезиса, а также к уменьшению госпитализаций из-за ХСН и сердечно-сосудистой смертности [187, 640]. Однако следует помнить, что агрессивный контроль гликемии, в том числе у больных ХСН, может приводить к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [191, 192].

Ишемия миокарда может вносить существенный вклад в симптоматику, заболеваемость и смертность больных СНсФВ. Однако существуют лишь неподтвержденные данные, что реваскуляризация миокарда улучшает симптоматику и прогноз таких пациентов. При их лечении следует руководствоваться существующими рекомендациями [641]. По данным недавно завершенного исследования NEAT-HFpEF, использование изосорбида мононитрата у больных СНсФВ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам себя не оправдало и, напротив, приводило к снижению повседневной двигательной активности, не повышало переносимость субмаксимальных нагрузок и не влияло на уровень NT-proBNP [642].

Эффективным и безопасным способом повышения толерантности к нагрузкам, улучшения функционального состояния и диастолической функции больных у СНсФВ являются специально спланированные (выносливость/сопротивление) дозированные физические нагрузки [643, 644] (также см. главу 11.7).

Глава 13. Острая декомпенсация ХСН

Термином «острая декомпенсированная сердечная недостаточность» (ОДСН) принято называть период течения ХСН, который характеризуется быстрым усугублением симптомов СН, что требует экстренной госпитализации пациента и проведения интенсивной терапии. Каждый эпизод ОДСН ухудшает прогноз больного и требует как специализированного лечения, так и временной коррекции предшествующей терапии ХСН [229, 645].

Причины ОДСН: быстрое прогрессирование собственно ХСН, возникновение острых состояний (ОИМ, ТЭЛА, острых клапанных поражений и т. д.) у больных ХСН, декомпенсация на фоне наличия и обострения сопутствующей патологии (пневмонии, других инфекций, нарушения функции почек, анемии, аденомы предстательной железы, пароксизма ФП, декомпенсации СД и т. д.) [36, 646].

13.1. Диагностические тесты у пациентов с подозрением на ОДСН

У пациентов с ОДСН необходимо исключить наличие причин, незамедлительно требующих специального лечения, и обеспечить проведение дифференциального диагноза между ОДСН и другими состояниями пациентов (табл. 30).

13.1.1. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки позволяет определить выраженность застойных явлений в легких, выявить наличие жидкости в плевральной полости и кардиомегалии, а также диагностировать несердечно-сосудистые заболевания, вызывающие прогрессирование ХСН (к примеру, пневмонию) (I C). Следует помнить, что тяжесть ОДСН не всегда коррелирует с рентгенографической картиной [647] и что рентгенография органов грудной клетки в положении лежа обладает меньшей диагностической ценностью, чем исследование в положении стоя [647].

13.1.2. Электрокардиограмма (ЭКГ)

Электрокардиограмма позволяет определить наличие ишемии миокарда, ФП и других причин ОДСН; наличие нормальной ЭКГ маловероятно у пациента с ОДСН [648] (I C). ЭКГ в 12 стандартных отведениях необходимо зарегистрировать в течение 10 минут после контакта с медицинским персоналом, если есть подозрение на ОКС или аритмии, и в течение 30 минут в остальных случаях.

13.1.3. Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ позволяет исключить жизнеугрожающие состояния (механические осложнения, острую клапанную патологию, диссекцию аорты, диссекцию аорты), определить ФВ ЛЖ, размеры сердца, систолическое давление в легочной артерии, косвенно оценить давление заклинивания легочной артерии и центральное венозное давление (I C). ЭхоКГ необходимо провести незамедлительно у пациентов с нестабильной гемодинамикой или с подозрением на наличие острых жизнеугрожающих состояний. Остальным пациентам целесообразно про-

вести ЭхоКГ в первые 48 часов, если ФВ ЛЖ и размеры сердца неизвестны или показатели могли измениться с момента последнего исследования.

13.1.4. Натрийуретические пептиды

Определение натрийуретических пептидов позволяет исключить несердечные причины симптомов, расцениваемых, как прогрессирование ХСН (I A) [85, 91, 649, 650]. При уровне BNP <100 пг/мл и/или NT-proBNP <300 пг/мл наличие ОДСН маловероятно.

Следует учитывать, что повышенный уровень натрийуретических пептидов не всегда означает наличие СН (см. раздел «Диагностика ХСН»). Также низкий уровень натрийуретических пептидов может быть у пациентов с конечной стадией ХСН, быстро развившемся отеке легких и правосторонней острой СН.

13.1.5. Сердечные тропонины

Тест применяется для исключения ОКС и определения прогноза пациентов (I C) (табл. 31).

Следует помнить, что у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) повышение сердечных тропонинов (сТ) может быть связано не только с ОКС, но и с повреждением миокарда, вызванного самой СН [651, 652]. Также следует учитывать, что повышение сТ может быть связано с другими причинами (см. таблицу 2). В связи с этим одного повышения уровня сТ выше 99 процентили верхнего референтного предела (ВРП) недостаточно для выставления диагноза ОИМ. Дополнительно необходимо учитывать данные ЭКГ, клиническую картину, абсолютные значения и динамику уровня сТ, при необходимости – данные визуализирующих методик (ЭхоКГ, сцинтиграфия, МРТ) [653].

Повышение сТ, не связанное с ОКС, ассоциировано с повышенным риском смерти [654, 655]. При этом число пациентов с повышением уровня сТ зависит от чувствительности метода его определения. Так, по данным исследований, от 6 до 50% пациентов с ОСН без ОКС имеют повышение сТ выше 99 процентили ВРП [654–656]. При использовании высокочувствительного сТ повышение выше 99 процентили ВРП отмечается у 90% пациентов с ОСН (ОДСН) [655].

Следует учитывать, что повышение уровня высокочувствительных сТ в 1–3 раза выше 99 процентили ВРП определяет вероятность ОИМ в 50–60%. При наличии данных за ОСН и отсутствии данных за ОКС наиболее вероятным диагнозом является ОСН. При увеличении уровня сТ более чем в 5 раз от 99 процентили ВРП вероятность ОИМ составляет >90%, и связь такого повышения

Таблица 30. Симптомы при ОДСН

Симптом	Описание
Симптомы застоя (левостороннего)	Ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, влажные двусторонние хрипы в легких.
Симптомы застоя (правостороннего)	Расширение яремных вен, периферические отеки, застойная печень, гепатоюгулярный рефлюкс, асцит, симптомы застойного кишечника.
Симптомы/признаки гипоперфузии	Клинические: холодные влажные конечности, олигурия, заторможенность, головокружение, низкое пульсовое давление.
	Лабораторные: метаболический ацидоз, повышение молочной кислоты в крови, повышение креатинина в крови.
	Важно: гипотония не означает наличие гипоперфузии, но часто гипоперфузия сопровождается гипотонией.
Гипотония	САД <90 мм рт. ст.
Брадикардия	ЧСС <40 уд./мин
Тахикардия	ЧСС >120 уд./мин
Нарушение дыхания	ЧДД >25 движ./мин с участием вспомогательной мускулатуры; ЧДД <8 движ./мин, несмотря на одышку.
Снижение сатурации кислорода	Сатурация O_2 (SaO_2) <90% по данным пульсоксиметрии.
	Примечание: нормальные показатели SaO_2 не исключают наличия гипоксемии и тканевой гипоксии.
Гипоксемия	Парциальное давление кислорода (PaO_2) в артериальной крови <80 мм рт. ст. (<10,67 кПа) (анализ газов крови).
Гипоксемическая форма дыхательной недостаточности	PaO_2 <60 мм рт. ст. (<8 кПа).
Гиперкапния	Парциальное давление углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови >45 мм рт. ст. (>6 кПа) (анализ газов крови).
Гиперкапническая дыхательная недостаточность	$PaCO^2$ >50 мм рт. ст. (> 6,65 кПа).
Ацидоз	pH <7,35.
Повышение молочной кислоты в крови	>2 ммоль/л.
Олигурия	Выделение мочи <0,5 мл/кг/час.

Таблица 31. Причины повышения уровня тропонина в крови

Сердечные	ОКС, сердечная недостаточность, ТЭЛА, миокардиты, гипертрофия ЛЖ, гипертрофическая и рестриктивные кардиомиопатии, пороки сердца, врожденные заболевания сердца, предсердные и желудочковые тахиаритмии, кардиоверсия, «разряд» ИКД, операции на сердце, легочная гипертония.
Внесердечные	Пожилой возраст, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, паранеопластический синдром, ХОБЛ, серьезные инфекционные заболевания (включая пневмонию и сепсис), серьезные ожоги, анемия, выраженные метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз).

сТ только с ОСН выглядит сомнительной. Но и в этом случае нужно учитывать другие данные для установления окончательного диагноза [657].

13.1.6. Креатинин и электролиты

Тесты применяются для подбора и коррекции терапии; рекомендовано проводить 1 раз в 1–2 дня и чаще при необходимости (I C).

13.2. Показания к госпитализации

Показания к госпитализации (переводу) в отделение интенсивного наблюдения включают гемодинамическую нестабильность или выраженную (прогрессирующую) одышку (I C), и/или рецидивирующую жизнеугрожающую аритмию, и/или другие жизнеугрожающие состояния (ОКС, гипертонический криз, разрывы сердца как осложнения ОКС, травма грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца, ТЭЛА) (I C).

13.2.1. Критерии госпитализации и направления в отделение интенсивного наблюдения

Пациенты с гемодинамической нестабильностью или выраженной не проходящей одышкой должны находиться в отделении, где есть возможность оказать незамедлительные реанимационные мероприятия (I C);

Пациенты с рецидивирующими аритмиями или ОДСН, вызванной/сопровождающейся наличием острых жизнеугрожающих состояний: ОКС, гипертонический криз, аритмии, острые механические нарушения (механические осложнения ОКС, травма грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца, связанная с эндокардитами, диссекцией аорты, тромбозом), ТЭЛА, должны госпитализироваться в отделения интенсивного наблюдения (I C).

13.3. Первичная тактика ведения пациентов, госпитализированных с ОДСН

Пациенту необходимо незамедлительно обеспечить гемодинамическую и/или респираторную поддержку при наличии кардиогенного шока и/или дыхательной недостаточности (I C).

В течение 60–120 мин после поступления пациента в стационар необходимо провести диагностику и незамедлительно начать лечение жизнеугрожающих состоя-

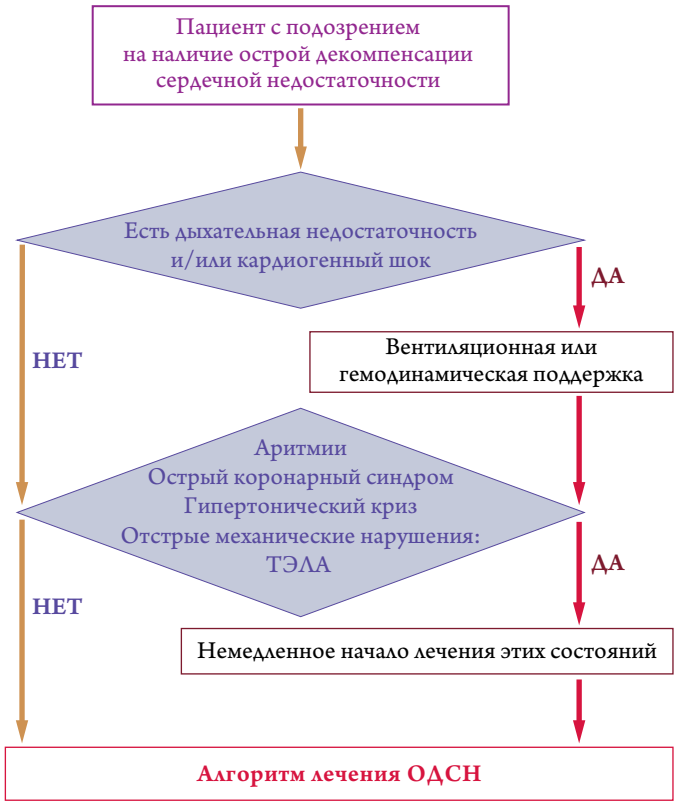


Рисунок 6. Первичная тактика ведения пациентов

Рисунок 7. Клинические и гемодинамические профили пациентов с острой СН (по Forrester и L.W. Stevenson)

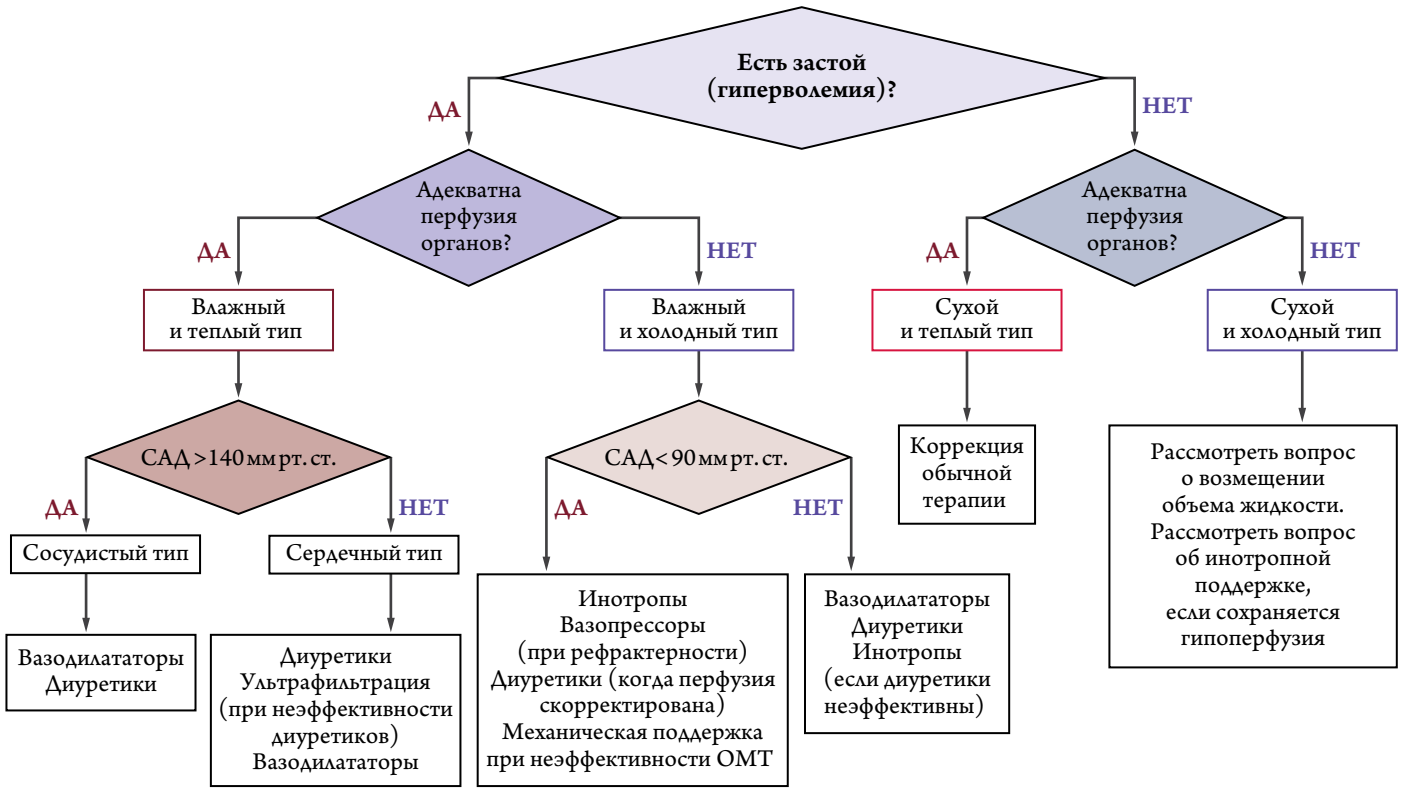


Рисунок 8. Алгоритм лечения пациентов с ОДСН

ний, к которым относятся ОКС, гипертонический криз, аритмии, острые механические нарушения (разрывы сердца как осложнения ОКС, травма грудной клетки, острая недостаточность клапанов сердца), ТЭЛА (I C), (рис. 6). Подробнее лечение этих состояний описано в профильных рекомендациях.

Для выбора тактики ведения пациентов необходимо определить гемодинамический тип пациента на основании классификации J.S. Forrester 1977 год [658] и L.W. Stevenson [659] (рис. 7). Инвазивный контроль за гемодинамикой целесообразен при кардиогенном шоке и невозможности устранения симптомов (IIb C).

Ведение пациентов в зависимости от гемодинамического профиля пациента указано в алгоритме на рисунке 8.

Определение гемодинамического типа позволяет не только оценить тяжесть состояния больных, но и наметить терапевтические вмешательства (рис. 7). Например, при сохраненном сердечном выбросе и нормальном ДЗЛА активного лечения не требуется. При сниженном выбросе и нормальном ДЗЛА (сухой и холодный тип) возможно введение жидкости, положительных инотропных препаратов, в том числе малых доз дигиталиса. При нормальном сердечном выбросе и повышенном ДЗЛА требуется лечение диуретиками и вазодилататорами, и в зависимости от степени застоя интенсивность дегидратационной терапии должна меняться. Наконец, при самом неблагоприятном типе со сниженным сердечным выбросом и повышенном ДЗЛА требуется агрессивная терапия, включающая положительные инотропные средства (плюс к дегидратации и вазодилатации) или вспомогательное кровообращение.

13.4. Назначение препаратов у пациентов с ОДСН

13.4.1. Оксигенотерапия

Рекомендовано чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом (I C).

Измерение pH венозной крови и определение парциального давления CO_2 в венозной крови должны быть рассмотрены у пациентов с острым отеком легких или ХОБЛ. У пациентов с кардиогенным шоком для определения показателей кислотно-щелочного состояния рекомендовано использовать артериальную кровь (IIa C).

Рутинная оксигенотерапия нецелесообразна у пациентов с ОДСН, не имеющих гипоксемии, так как она может приводить к вазоконстрикции и снижению сердечного выброса (III C) [660, 661].

Оксигенотерапия показана при SpO_2 <90% или PaO_2 <60 мм рт. ст. с целью коррекции гипоксемии (I C).

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением (CPAP-терапия и BiPAP-терапия) должна быть рассмотрена у пациентов с респираторным дистрессом (ЧДД >25 в минуту, SpO_2 <90%), ее следует начать как можно раньше с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса и снижения потребности в интубации (IIa B) [662, 663].

Неинвазивная вентиляция легких может снижать АД, в связи с чем ее следует с осторожностью применять у пациентов с гипотонией.

Интубация показана при дыхательной недостаточности с гипоксемией (PaO_2 <60 мм рт. ст. (8 кПа), гиперкапнией ($PaCO_2$ >50 мм рт. ст. (6,65 кПа) и ацидозом (pH <7,35) при отсутствии возможности неинвазивной коррекции вентиляционных расстройств (I C).

13.4.2. Диуретики

Диуретики показаны при наличии отечного синдрома (I C). При ОСН (ОДСН) диуретики назначаются по принципу quantum satis для получения БЫСТРОГО гарантированного диуретического ответа. Оптимально внутривенное болюсное использование эффективных доз торасемида или фуросемида [450].

Тактика диуретической терапии проверялась в исследовании DOSE (Диуретическая стратегия у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности). Исследование сравнивало тактики болюсного и непрерывного внутривенного капельного введения, «низких» и «высоких» доз петлевых диуретиков. Показано, что применение «высокой дозы» фуросемида (200 мг) позволяло добиться увеличения диуреза и уменьшения выраженности одышки в сравнении с «низкой дозы» (80 мг). Однако более интенсивная терапия приводила к транзиторному ухудшению функции почек [450]. Также исследование не показало разницы между двумя тактиками введения диуретиков (болюс или внутривенно капельно, длительно) [450].

Данные субанализа исследования ASCEND-HF [664] показывают, что в странах с большей длительностью госпитализации ниже риск повторных госпитализаций из-за ХСН. Судя по всему, предельно активная диуретическая терапия с коротким пребыванием больного в стационаре не всегда сопровождается улучшением долгосрочного прогноза. И наоборот, аккуратная дегидратация с постепенным переводом больных на поддерживающее лечение, хотя и ведет к более длительным госпитализациям, но может снижать риск и частоту повторных декомпенсаций [34]. Так, в США, где срок госпитализаций больных с обострением ХСН минимален, было проведено исследование, показавшее, что дополнительный визит к врачу в течение 7 дней после выписки снижает частоту повторных госпитализаций [665].

В 2016 году вышли данные небольшого (360 пациентов) исследования ATHENA-HF [666], сравнившего тактику применения петлевых диуретиков и комбинации петлевых диуретиков с большими дозами АМКР. Исследование не выявило преимуществ от добавления АМКР к петлевым диуретикам, но при этом количество побочных эффектов не отличалось между группами. Исследование не ставило своей целью оценить эффективность добавления АМКР у пациентов, резистентных к диуретикам, так что возможность применения АМКР с целью снижения резистентности к диуретикам остается открытой (см. раздел «Резистентность к диуретикам»).

Есть данные нескольких небольших по числу включенных пациентов работ о том, что применение торасемида предпочтительней применения фуросемида у пациентов с декомпенсацией ХСН [667–669]. Исследования показали, что на фоне применения торасемида повышение уровня креатинина и ухудшение функции почек регистрировались реже, а также снижался риск повторных госпитализаций из-за ХСН по сравнению с применением фуросемида [667, 669].

При рефрактерности к используемым дозам петлевых диуретиков можно использовать несколько тактик ее преодоления:

Добавление малых доз тиазидных диуретиков к петлевым диуретикам (I C); В настоящее время проводится проверка безопасности и эффективности этой тактики в РКИ CLOROTIC.

Применение петлевых диуретиков в комбинации с большими (150–300 мг) дозами АМКР (IIa B) [670–672].

Применение активных диуретиков с ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламидом) позволяет избежать развития алкалоза, в условиях которого ослабевает действие тиазидных и петлевых диуретиков (IIa B) [673].

Ацетазоламид, во-первых, подкисляет мочу, а во-вторых, за счет нарушения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах сохраняет более высокую концентрацию этого иона в первичной моче. Из-за этого восходящая часть петли Генле в большей степени

Таблица 32. Вазодилататоры

Вазодилататор	Показания	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	Застой в МКК, отек легких, САД ≥90 мм рт. ст.	Стартовая 10–20 мкг/мин с увеличением до 200 мкг/мин	Гипотония, головная боль	Возможно развитие толерантности
Изосорбида динитрат	Застой в МКК, отек легких, САД ≥90 мм рт. ст.	Стартовая 1 мг/час с увеличением до 10 мг/час	Гипотония, головная боль	Возможно развитие толерантности
Нитропруссид натрия	Застой в МКК, отек легких, САД ≥90 мм рт. ст.	Стартовая 0,3 мкг/кг/мин с увеличением до 5 мкг/кг/мин	Гипотония	Возможно снижение чувствительности

Таблица 33. Положительные инотропные препараты

Название препарата	Болюс	Скорость инфузии
Добутамин	Нет	2–20 мкг/кг/мин
Допамин	Нет	3–5 мкг/кг/мин – инотропное, >5 мкг/кг/мин – вазопрессорное действие
Левосимендан	12 мкг/кг в течение 10 минут	0,1 мкг/кг/мин, доза может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин или уменьшена до 0,05 мкг/кг/мин
Норадреналин	Нет	0,2–1,0 мкг/кг/мин
Адреналин	1 мг в случае реанимационных мероприятий, возможно повторять через 3–5 мин.	0,05–0,5 мкг/кг/мин

«загружается» ионами натрия и увеличивается субстрат для действия петлевых и тиазидных диуретиков [673]. Дополнительно за счет увеличения доставки натрия к macula densa и активации канальцево-клубочкового механизма обратной связи ацетазоламид защищает клубочки от избыточной гиперфильтрации, нормализуя почечный кровоток. В настоящее время проводится исследование DIURESIS-CHF с целью проверки этой тактики ведения.

При неэффективности других способов дегидратации возможно применение ультрафильтрации (IIb B) [465].

13.4.3. Вазодилататоры

Вазодилататоры показаны при лечении ОДСН, поскольку за счет венодилатации снижают преднагрузку и давление в малом круге кровообращения, купируя симптомы отека легких. Одновременно за счет дилатации артериол и снижения посленагрузки вазодилататоры облегчают опорожнение скомпрометированного ЛЖ.

Применение нитроглицерина, изосорбида динитрата, нитропруссида натрия может быть рассмотрено только у пациентов с САД ≥100 мм рт. ст. (IIa B) [674–676].

При назначении вазодилататоров следует основываться на рекомендациях, представленных в таблице 32.

13.4.4. Препараты с положительным инотропным действием

В настоящий момент в арсенале врачей нет «чистых» препаратов с положительным инотропным эффектом. Препараты условно можно разделить на дериваты катехоламинов (допамин, добутамин), положительные инотропные с вазодилатирующим эффектом (левосимендан, милринон) и сердечные гликозиды, каждый из которых имеет свои особенности действия.

Препараты показаны пациентам с низким сердечным выбросом, сохраняющимися явлениями застоя, гипоперфузии, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков (IIb C).

Применение препаратов с положительным инотропным эффектом нецелесообразно у пациентов без симптомной гипотонии и/или гипоперфузии (III A) [677–680].

Длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом (за исключением дигоксина) отрицательно влияет на прогноз пациентов с ХСН [609, 681], поэтому их применение должно ограничиваться лишь острым периодом гипоперфузии и симптомной гипотонии, не корригируемой препаратами других классов (IIb C).

Препараты этой группы не следует использовать в случаях, когда артериальная гипотония вызвана гиповолемией и другими потенциально обратимыми причинами (по крайней мере, до тех пор, пока эти причины не будут устранены). Введение негликозидных инотропных препаратов следует начинать с относительно низких доз, постепенно повышая дозу при условии тщательного мониторирования ЭКГ и АД.

Применение положительных инотропных препаратов без вазодилатирующего эффекта (предпочтительно норадреналина) может рассматриваться у пациентов с кардиогенным шоком, сохраняющимся на фоне внутривенной инфузии негликозидных инотропных препаратов, для повышения АД и улучшения перфузии жизненноважных органов (IIb B) [682]. При использовании этой группы препаратов возможно возникновение тахикардии, аритмий и ишемии миокарда, поэтому во время их введения необходимо мониторирование ЭКГ и АД (I C). У больных с шоком возможно определение АД с использованием внутриартериального катетера (IIb C).

При назначении положительных инотропных препаратов следует основываться на рекомендациях, представленных в таблице 33.

Допамин в малых дозах (1–3 мкг/кг/мин) оказывает допаминэргический эффект и стимулирует диурез, а в больших (>5 мкг/кг/мин) стимулирует бета- и альфа-рецепторы, что приводит к увеличению ЧСС и вазоконтрикции и используется так же, как и добутамин у пациентов с крайне низким АД и выраженной гипоперфузией. При гипотонии и рефрактерном отечном синдроме применение низких доз допамина не приводит к улучшению функции почек и увеличению эффективности диуретиков, но при длительном наблюдении допа-

мин не оказывал негативного влияния на прогноз (IIa A) [437, 683, 684].

Применение левосимендана не показало преимуществ по сравнению с добутамином в исследовании SURVIVE [680], а в исследовании REVIVE I–II был отмечен одинаковый риск смерти у пациентов в группах левосимендана и плацебо. При этом субанализ работы показал бóльший риск смерти у пациентов в группе лечения левосименданом, имеющих исходное САД <100 мм рт. ст., что диктует осторожное применение этого препарата при ОДСН (IIb B) [685].

13.5. Коррекция основной терапии у пациентов с ОДСН

В большинстве случаев терапия ХСН должна быть продолжена с возможной корректировкой доз препаратов.

Прием иАПФ и АРА или АРНИ должен продолжаться, кроме случаев выраженной гипотонии (<85/60 мм рт. ст. для иАПФ и АРА и 100/60 мм рт. ст. для АРНИ) (I C); если пациент ранее не принимал препарат, назначение иАПФ/АРА должно быть произведено сразу же после стабилизации уровня АД пациента (I A) [686].

Прием БАБ должен продолжаться при ОДСН, кроме случаев выраженной гипотонии (<85/60 мм рт. ст.) или брадикардии <50 уд. в мин (IIa B) [687]. Если пациент не принимал ранее БАБ, то они должны быть назначены только после стабилизации состояния. Терапия начинается с малых доз (1/8 терапевтической) и постепенным (раз в 2 недели) повышением до максимально переносимой (I A) [383, 384, 393].

Прием АМКР должен быть продолжен, а если они не применялись ранее, их назначение может быть сделано в первые часы после наступления ОДСН (I C).

Дигоксин должен быть назначен с соблюдением мер предосторожности (см. раздел 12.2.8). У больных, ранее не принимавших дигоксин, его назначение должно быть рассмотрено при тахисистолической форме ФП (IIa C) и при синусовом ритме в случае наличия нескольких эпизодов ОДСН в течение года, низкой ФВ ЛЖ ≤25%, дилатации ЛЖ и высокого ФК (III–IV) вне эпизода ОДСН (IIb B) [481].

Продолжение приема ивабрадина во время эпизода ОДСН возможно. Доказательств его эффективности при острой СН нет, однако его длительное применение может предотвращать новые обострения СН (IIa B) [486].

Гепарин (или НМГ, или фондапаринукс) следует назначать в соответствии с показаниями к ним (ТЭЛА в анамнезе, внутрисердечные тромбы, тромбы иных локализаций или при длительном постельном режиме больного) для профилактики тромбоэмболических осложнений (I B) [688].

Перед выпиской из стационара необходимо добиться клинически стабильного состояния больного с максимально возможным уменьшением выраженности отечного синдрома при оптимальных (индивидуальных для каждого) показателях гемодинамики и отсутствии выраженных изменений функции почек на фоне подобранной терапии препаратами внутрь, в течение минимум последних суток.

Перед выпиской из стационара также необходимо организовать программу дальнейшего ведения больного. Наилучший способ амбулаторного ведения больных ХСН – организация специализированной структуры, включающей врачей разных специальностей (клиники сердечной недостаточности) [288]. Высокую эффективность по предотвращению повторных госпитализаций и снижению сердечно-сосудистой смертности у пациентов II–IV ФК показала методика структурированного обучения и активного амбулаторного контроля, использованная в исследовании ШАНС [234, 689]. Обучение проводилось в стационаре после стабилизации состояния, с последующим активным амбулаторным контролем с помощью телефонных звонков, использованием опросника и назначением дополнительных визитов в случае подозрения на декомпенсацию.

После купирования эпизода ОДСН лечение должно быть продолжено по общим правилам ХСН. Наличие частых повторных госпитализаций у пациента говорит о возможных проблемах с соблюдением рекомендаций по образу жизни, приверженностью к медикаментозной терапии, полноценностью доз основной медикаментозной терапии, адекватностью диуретической терапии. Наличие повторных госпитализаций у пациента, не принимавшего дигоксин – повод обсудить введение этого препарата в схему лечения как у пациентов с синусовым ритмом (IIb B) [475], так и с ФП (IIa C) [478, 479].

Глава 14. Электрофизиологические методы лечения СНнФВ

Электрофизиологические методы лечения СНнФВ, имеющие сегодня полноценную доказательную базу, сводятся к 3 процедурам: имплантация обычных (правожелудочковых) ЭКС; имплантация бивентрикулярных ЭКС (БВЭКС) для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ); имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов.

Следует отметить, что применение всех электрофизиологических методов лечения СНнФВ должно начинаться только на фоне ОМТ, поскольку при ее недостаточной эффективности они являются не альтернативой, а лишь дополнением к комплексной и максимально активной терапии больных. Имплантация устройств СРТ и ИКД рекомендуется больным с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года.

14.1. Имплантация обычных (правожелудочковых) электрокардиостимуляторов

Постановка (имплантация) обычных ЭКС актуальна для пациентов с синдромом слабости синусового узла

и АВ блокадами. Показания к имплантации ЭКС в РФ подробно разработаны Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции[3] [690].

Кроме коррекции ритма сердца, это позволяет более эффективно и безопасно проводить медикаментозную терапию СН. При этом оптимальным является использование ЭКС не с фиксированной, а с адаптируемой частотой стимуляции. У пациентов с синусовым ритмом необходима имплантация двухкамерных ЭКС или однокамерных с предсердным электродом (при слабости синусового узла и нормальной функции АВ узла).

При этом не рекомендуется имплантация ЭКС с целью титрации БАБ у пациентов, не имеющих прямых показаний к имплантации ЭКС (III C).

Длительная стимуляция ПЖ сама по себе является причиной асинхронии сокращения желудочков и чревата снижением сократительной способности и/или усугублением течения СНнФВ. Так, исследование DAVID показало, что у пациентов с выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <40%), у которых стимуляция ПЖ длится больше 40% времени, возрастает риск комбинированной точки – смерть и госпитализация из-за СНнФВ [691]. Затем было подтверждено, что изолированная правожелудочковая стимуляция даже у пациентов с исходно нормальной ФВ ЛЖ приводит к диссинхронии и ремоделированию сердца с увеличением объемов ЛЖ и снижением сократимости [692]. В исследовании BLOCK HF было показано, что правожелудочковая стимуляция у больных, требующих постановки ЭКС, с исходной ФВ ЛЖ <50% в сравнении с бивентрикулярной стимуляцией сопровождалась достоверным увеличением риска смерти, госпитализации в связи с обострением СНнФВ или увеличением объемов ЛЖ более чем на 15% [693]. Таким образом, бивентрикулярная стимуляция предпочтительней правожелудочковой стимуляции у пациентов с СНнФВ и исходной СИСТОЛИЧЕСКОЙ дисфункцией ФВ ЛЖ (I A) [693–695]. У пациентов с имплантированными ЭКС должно быть рассмотрено использование алгоритмов по минимизации желудочковой стимуляции (IIa C).

14.1.1. Имплантация ЭКС у пациентов с бессимптомными паузами

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о показаниях к имплантации ЭКС у пациентов с бессимптомными паузами. Ряд проведенных ретроспективных анализов не вывил опасности для жизни пауз, в том числе – длительностью более 3 сек [696, 697]. К выводам всех этих работ следует относиться с осторожностью в связи с небольшим контингентом пациентов и тем фактом, что некоторым из них в ходе наблюдения имплантировались ЭКС [697].

В отсутствие данных РКИ показания для имплантации ЭКС у пациентов с бессимптомными паузами во всех профессиональных рекомендациях имеют уровень доказанности С (мнение экспертов), при этом длительность пауз, которая рассматривается, как основание для принятия решения об имплантации, колеблется от 3 до 6 секунд [4, 690, 698, 699]. У пациентов с наличием пауз длительностью более 3 секунд можно попытаться уменьшить дозу и/или отменить препараты, снижающие ЧСС, с последующим направлением пациента на консультацию к специалисту по лечению нарушений ритма и проводимости сердца (электрофизиологу) при сохраняющихся паузах.

14.2. Бивентрикулярная стимуляция – сердечная ресинхронизирующая терапия

Доказательства несинхронной работы желудочков сердца при СНнФВ и дисфункции ЛЖ, особенно при наличии блокад ножек пучка Гиса и широкого комплекса QRS, а также недостаточная эффективность изолированной правожелудочковой стимуляции обусловили разработку и внедрение метода так называемой СРТ – БВЭКС. При этой методике используется схема трехкамерной стимуляции сердца: 1-й электрод располагается в ПП, 2-й – в ПЖ и 3-й вводится (через коронарный синус, реже эпикардиально) в ЛЖ. Такая система позволяет установить оптимальную для каждого больного АВ задержку (паузу между навязанным сокращением предсердий и желудочков) и устранить асинхронию в работе желудочков (путем их одновременной или последовательной стимуляции).

Сердечная ресинхронизирующая терапия – метод лечения пациентов с выраженной систолической дисфункцией и расширенным комплексом QRS. Показания к проведению СРТ основаны на результатах ряда проведенных МРКИ. Для отбора пациентов на СРТ используется комбинация из 4 параметров: длительности QRS, ФК СНнФВ, ФВ ЛЖ и основного ритма сердца (синусовый или ФП). Во всех случаях БВЭКС должна выполняться комплаентным пациентам, находящимся не менее 3 месяцев на подобранной ОМТ СНнФВ и при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года. СРТ проводится при помощи БВЭКС без функции дефибрилляции (СРТ) или с функцией дефибрилляции (СРТ Д).

Длительность и морфология QRS. В то время как критерием включения в основные исследования по применению СРТ использовался QRS > 120–130 мс, средний QRS пациентов, включаемых в МРКИ, был

[3] – Ревишвили А.Ш., С.А. Бойцов, К.В. Давтян, С.А. Зенин, В.А. Кузнецов, В.В. Купцов, Д.С. Лебедев, А.В. Певзнер, Н.Н. Ломидзе, М.М. Медведев, А.В. Недоступ, Н.М. Неминущий, Т. В. Тюрина, Е.А. Покушалов, Ф. Г. Рзаев, Б.А. Татарский, С.А. Термосесов, С.М. Яшин, Ю.В. Шубик. 2017. «Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств». https://vnoa.ru/upload/Recomendation_2017_30_10_2017_HR.pdf

>150 мс [700]. Более того, мета-анализ 12 проведенных МРКИ [701], в которых обследовался 6501 пациент, показал, что лишь в группе пациентов с QRS >150 мс применение СРТ достоверно на 42% снижало риск смерти или госпитализации из-за СНнФВ. В группе пациентов с QRS <150 мс достоверного влияния на заболеваемость и смертность больных СНнФВ отмечено не было. Другой мета-анализ 2012 г. (5356 пациентов, включенных в 4 МРКИ) [702] продемонстрировал, что СРТ снижает комбинированную клиническую точку (общая смерть плюс госпитализации из-за обострения СНнФВ) у пациентов с наличием БЛНПГ, а у больных с другой морфологией комплекса QRS применение БВЭКС не влияло на динамику заболеваемости и смертности [702].

В 2013 г. вышел новый мета-анализ [703], в котором, в отличие от предыдущих мета-анализов, проводилось не сравнение подгрупп пациентов, а анализ индивидуальных карт каждого из включенных пациентов (individual patient meta-analysis). По данным этого мета-анализа, длительность, а не морфология комплекса QRS определяет влияние СРТ на риск смерти и риск комбинированной точки смерть и госпитализация из-за СНнФВ. Мета-анализ показал, что СРТ оказывает положительное влияние на прогноз у пациентов с шириной комплекса QRS >140 мс и есть тенденция к тому, что СРТ отрицательно влияет на прогноз у пациентов с QRS <126 мс. Пациенты с продолжительностью QRS 126–140 мс находятся в «серой зоне». Выводы мета-анализа о том, что СРТ может оказывать отрицательное влияние на прогноз у пациентов с QRS <126 мс, были подтверждены в опубликованном в том же году исследовании EchoCRT, показавшем, что СРТ увеличивает риск смерти пациентов с СНнФВ и QRS <130 мс [704]. Следует отметить, что EchoCRT – не первое исследование, показавшее отсутствие положительного эффекта от СРТ у пациентов с узким комплексом QRS, и оно только подтвердило ранее полученные данные [705–707].

Таким образом, можно выделить группу пациентов с максимальным доказанным эффектом от применения СРТ – это больные с БЛНПГ и QRS >130 мс. Данные об эффективности СРТ у пациентов с БПНПГ и с неспецифическими блокадами внутрижелудочкового проведения противоречивы, при этом есть данные, показывающие, что СРТ может быть эффективна у пациентов с БПНПГ и QRS >140–160 мс [701, 703, 708, 709].

ФВ ЛЖ. В большинстве исследований по применению СРТ в качестве границы «сниженной систолической функции сердца» использовалась величина ФВ ЛЖ ≤35%, хотя в 2 МРКИ (MADIT CRT и RAFT) обследовались пациенты с ФВ ЛЖ ≤30% [710, 711], а в исследовании REVERSE – с ФВ ЛЖ <40% [712]. Таким образом, диапазон «сниженной» ФВ ЛЖ колебался от 30 до 40%, и все же наиболее обоснованно рекомендовать применение СРТ с СНнФВ и ФВ ЛЖ ≤35%, хотя чем ниже величина ФВ ЛЖ, тем бóльший эффект оказывает выполненная по показаниям БВЭКС.

Функциональный класс СНнФВ. В начале применение СРТ исследовалось у пациентов с СНнФВ III и IV ФК [713, 714]. После получения позитивных результатов у таких пациентов положительные эффекты БВЭКС были продемонстрированы и при СНнФВ II ФК [710–712]. Но использование СРТ у пациентов с СНнФВ I ФК, по данным 2 исследований, не влияло на заболеваемость и смертность [710, 712]. Таким образом, чем тяжелее ФК СНнФВ, тем большего эффекта от СРТ можно ожидать у больных СНнФВ.

Характер ритма сердца. В основные МРКИ, изучающие эффекты СРТ, за исключением исследования RAFT, не включали пациентов с постоянной формой ФП, так что основные доказательства эффективности этого метода лечения получены для больных с синусовым ритмом. Подгрупповой анализ пациентов с постоянной формой ФП из исследования RAFT (n=229) [715] не вывил зависимости положительного влияния на прогноз от применения СРТ. Следует отметить, что в этом субанализе только 47,1% пациентов имели процент навязанных бивентрикулярных комплексов ≥90%. При этом данные наблюдательных исследований показывают, что для максимизации эффекта проведения СРТ процент навязанных комплексов должен быть выше 92% [716], а по данным одной из работ – даже выше 98% [717].

Наблюдательные работы и регистры показали сходный эффект от СРТ и сравнимую смертность у пациентов с ФП и синусовым ритмом. Ряд работ показал, что эффект от СРТ на фоне ФП был сравним с эффектом от СРТ на фоне синусового ритма только у пациентов, которым выполнялась РЧА АВ узла, проведение которой гарантировало высокий процент бивентрикулярных комплексов [718, 719]. В то же время в других работах была показана высокая эффективность применения СРТ у пациентов с постоянной формой ФП и строгим контролем ЧСС фармакологическими препаратами [720, 721]. При этом есть данные, что если не проводится РЧА АВ узла, контроль за процентом навязанных комплексов следует проводить не только путем анализа телеметрических данных СРТ, но и с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ, так как телеметрические данные могут некорректно оценивать количество навязанных комплексов [722, 723].

Таким образом, несмотря на лучшую изученность СРТ у больных с синусовым ритмом, есть данные о возможности успешного применения БВЭКС при обеспече-

нии высокого процента навязанных комплексов и у пациентов на фоне ФП.

Отдельную категорию пациентов с ФП представляют пациенты с постоянной формой ФП и с высокой частотой желудочковых сокращений, не корригируемой фармакологической терапией. Таким пациентам может быть проведена РЧА АВ узла и имплантирован искусственный водитель ритма. В двух небольших исследованиях было показано преимущество БВЭКС перед изолированной правожелудочковой стимуляцией по влиянию на клинику и количество госпитализаций у таких пациентов [694, 695, 724].

Таким образом, у пациентов с СНнФВ и ФП при неэффективном фармакологическом контроле частоты желудочковых сокращений, а также при невозможности удержания синусового ритма на фоне терапии и/или катетерной аблации ФП, может быть рассмотрен вопрос об РЧА АВ узла с параллельной имплантацией БВЭКС с целью уменьшения риска прогрессирования СНнФВ (IIb B) [694, 695].

Основные рекомендации по применению СРТ у пациентов с СНнФВ II–IV ФК, сохраняющейся несмотря на ОМТ, и ФВ ЛЖ ≤35% сводятся к следующему:

А. Имплантация СРТ/СРТ-Д показана больным с синусовым ритмом, имеющим СНнФВ II–IV ФК с ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ОМТ при наличии БЛНПГ и длительности комплекса QRS ≥150 мс с целью улучшения клинического течения СН и уменьшения смертности (I A) [702, 703, 725].

Б. Имплантация СРТ/СРТ-Д показана пациентам с синусовым ритмом, имеющим СНнФВ II–IV ФК с ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ОМТ при наличии БЛНПГ и длительности комплекса QRS 130–149 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности (I B) [702, 703, 725].

В. Имплантация СРТ/СРТ-Д может быть рассмотрена у пациентов с СНнФВ II–IV ФК, ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ОМТ при наличии у них БПНПГ или неспецифического нарушения проводимости и длительности QRS ≥150 мс (IIb B) [702, 703, 709].

Г. Имплантация СРТ/СРТ-Д не показана пациентам с СНнФВ II–IV ФК при наличии у них БПНПГ или неспецифического нарушении проводимости при длительности QRS <150 мс (III B) [702, 703, 709].

Д. Имплантация СРТ/СРТ-Д должна быть рассмотрена у пациентов с СНнФВ II–IV ФК, с постоянной формой ФП при ФВ ЛЖ ≤35%, на фоне ОМТ, при длительности QRS >130 мс, наличии БЛНПГ и планируемой радиочастотной катетерной аблации АВ узла (IIa B) [718, 719], или при фармакологическом контроле ЧСС, который обеспечивает более 95% навязанных комплексов (IIb C) [721, 723] с целью снижения риска смерти и улучшения клинического течения СН.

Е. Имплантация СРТ/СРТ-Д противопоказана у пациентов с СНнФВ II–IV ФК при продолжительности QRS <130 мс (III A) [705–707, 726].

Для решения вопроса о постановке СРТ/СРТ-Д у пациентов с БПНПГ и неспецифическим нарушением внутрижелудочковой проводимости необходима консультация электрофизиолога (специалиста по лечению нарушений ритма и проводимости сердца).

14.3. Имплантация СРТ у пациентов с показаниями к имплантации ЭКС

Даже с учетом меньшего числа МРКИ для этой группы пациентов также можно сформулировать основные показания к СРТ:

А. У больных СНнФВ, несмотря на ОМТ, имеющих ФВ ЛЖ ≤35%, при наличии прямых показаний к проведению постоянной ЭКС (при прогнозируемом значительном проценте желудочковой стимуляции – >40%), должна применяться СРТ/СРТ-Д с целью улучшения клинического состояния и уменьшения риска смерти или числа госпитализаций (I B) [693, 694, 724].

Б. У больных СНнФВ, несмотря на ОМТ, имеющих ФВ ЛЖ ≤35% и имплантированный ЭКС с электродом в правом желудочке, в случае высокого процента правожелудочковой стимуляции (>40%) и невозможности снижения этого процента путем перепрограммирования можно рассматривать замену ЭКС на СРТ/СРТ-Д с целью улучшения клинического состояния и уменьшения риска смерти или числа госпитализаций (IIb C).

В. У пациентов с СНнФВ и СНпФВ, несмотря на ОМТ, и умеренной систолической дисфункцией ФВ ЛЖ 36–49%, имеющих прямые показания к постоянной ЭКС из-за АВ блокады III или II степени и прогнозируемом значительном проценте желудочковой стимуляции (более 90%), имплантация СРТ без функции дефибриллятора может быть рассмотрена для уменьшения риска дальнейшего снижения ФВ ЛЖ и госпитализации из-за СНнФВ и СНпФВ (IIb B) [693].

14.4. Постановка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора

Постановка ИКД больным СНнФВ предполагает срабатывания устройства (электрическая кардиоверсия или частая желудочковая стимуляция) при появлении фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии для предотвращения внезапной сердечной смерти (ВСС).

В то же время нет доказательств положительного влияния ИКД на прогрессирование собственно СНнФВ

и сердечно-сосудистую (не внезапную) смертность. Кроме того, постановка ИКД с 1 правожелудочковым электродом (используемым и для ЭКС) при продолжительной изолированной правожелудочковой стимуляции приводит к диссинхронии и ухудшению прогноза больных СНнФВ [691, 727].

В прошлой версии российских [728], как и в европейских [4] рекомендациях по ХСН, постановка ИКД с целью первичной профилактики ВСС показана (I класс рекомендаций) пациентам с ХСН II–III ФК с ФВ ЛЖ ≤35% независимо от этиологии поражения миокарда. Тем не менее в 2016 г. были опубликованы данные исследования DANISH [729], в котором сравнивалось применение ИКД и оптимальной терапии у пациентов, не имеющих ИБС (проводилось сравнение ОМТ и ИКД у пациентов без показаний к СРТ и СРТ без функции дефибриллятора с СРТ с функцией дефибриллятора у пациентов, имеющих показания к СРТ). По данным этой работы, имплантация ИКД с целью первичной профилактики ВСС при симптомной ХСН, вызванной не ИБС, не ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин (и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов, получающих современное лечение ХСН. В 2017 г. было проведено несколько мета-анализов [730, 731], в которые вошли как данные DANISH, так и данные пациентов, не имевших ИБС из других работ, изучавших применение ИКД. Мета-анализы показали, что применение ИКД у пациентов без ИБС снижает риск смерти, но эффект в большей степени проявлялся в ранних работах, проведенных до широкого внедрения в клиническую практику АМКР и СРТ, которые, так же как ИКД, способны снижать риск ВСС и смерти от всех причин [732]. В связи с этим в настоящее время запланировано новое исследование RESET SCD, в котором будет проведено сравнение оптимальной терапии и ИКД у пациентов с СНнФВ, имеющих ИБС. До проведения этой работы класс рекомендаций к применению ИКД у пациентов с СНнФВ, имеющих ИБС, остается прежним (I класс); в то же время класс рекомендаций к применению ИКД у пациентов с СНнФВ, не имеющих ИБС, целесообразно, по мнению экспертов ОССН, снизить с I до IIa. При этом, по всей видимости, во время принятия решения об имплантации ИКД у этих пациентов следует учитывать возраст, так как, по данным DANISH, ИКД снижает риск смерти у пациентов моложе 59 лет. Таким образом, у этой группы пациентов следует оценивать риски и пользу имплантации ИКД индивидуально.

Показания к постановке ИКД у пациентов с СНнФВ и ожидаемой продолжительностью жизни более года базируются на проведении ряда МРКИ и сводятся к следующему:

А. Постановка ИКД рекомендуется больным с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года для вторичной профилактики ВСС, пережившим фибрилляцию желудочков или желудочковую тахикардию с нестабильной гемодинамикой либо с потерей сознания, в том случае, если нет обратимых причин возникновения этих нарушений ритма сердца или они возникли не в первые 48 часов после ОИМ (I A) [733].

Б. Постановка ИКД рекомендуется всем больным СНнФВ II–III ФК с ишемической дисфункцией ЛЖ (за исключением пациентов с давностью ОИМ менее 40 дней) при ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ОМТ с целью первичной профилактики ВСС (I A) [443, 734].

В. Постановка ИКД должна быть рассмотрена у пациентов с СНнФВ II–III ФК неишемической этиологии при ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ОМТ с целью профилактики ВСС (IIa B) [443, 729–731].

Г. Постановка ИКД рекомендована больным СНнФВ I ФК при ФВ ЛЖ ≤30% на фоне ОМТ с ишемической дисфункцией ЛЖ (за исключением пациентов с давностью ОИМ менее 40 дней) для предотвращения риска ВСС (I B) [734] и может быть рассмотрена при неишемической дисфункции ЛЖ для предотвращения риска ВСС (IIb B) [729, 735].

Д. Постановка ИКД не показана пациентам при IV ФК СНнФВ, сохраняющемся несмотря на ОМТ, у которых невозможно достижение компенсации и благоприятного прогноза и не планируется трансплантация сердца, имплантация искусственного ЛЖ, а также нет показаний к СРТ (III C).

Е. Для пациентов с СНнФВ IV ФК, ожидающих постановку искусственного ЛЖ или трансплантацию сердца, вопрос об имплантации ИКД можно рассмотреть по решению команды, состоящей из кардиолога, электрофизиолога и кардиохирурга (IIb C).

14.5. Программирование ИКД и СРТ

Долгое время программирование ИКД выполнялось по усмотрению имплантирующего кардиолога/кардиохирурга, но проведенные за последние годы исследования позволяют выработать определенные рекомендации в этой области.

А. У пациентов с ИКД без функции СРТ и без показаний к кардиостимуляции рекомендованный режим стимуляции VVI с базовой ЧСС 40 уд./мин (IIa B) [691].

Б. У пациентов с ИКД (как с функцией с СРТ, так и без этой функции) рекомендовано проводить программирование ИКД, направленное на удлинение времени от детекции тахиаритмии до срабатывания. При этом необходимо учитывать рекомендации производителя конкретного устройства (IIa A) [736–738].

В. У пациентов с имплантированными ИКД и СРТ-Д без наличия устойчивых желудочковых тахикардий в анамнезе назначение амиодарона с целью первичной профилактики ВСС не обосновано (III C).

Глава 15. Хирургические методы лечения ХСН

15.1. Стенокардия

При наличии стенокардии (I A) [739–741] или многососудистого поражения у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ при неэффективности ОМТ должна быть выполнена коронарная реваскуляризация – стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование (IIb B) [739–742].

15.2. Клапанные пороки сердца

Возможны ситуации, когда имеются трудно распознаваемые пороки клапанов сердца, приводящие к СН или увеличивающие ее тяжесть. Больные ХСН с поражением клапана (клапанов) сердца являются группой высокого риска [4].

В такой ситуации решение принимается консилиумом при тщательной оценке соотношения риска/пользы с участием специалистов в области лечения пороков клапанов сердца: кардиолога-специалиста в области ХСН, кардиохирурга, специалиста по транскатетерной имплантации искусственных клапанов, специалиста в области визуализационных методов, анестезиолога. При необходимости в состав консилиума включаются геронтолог и реаниматолог. Особенно важно выявлять больных, которым может помочь транскатетерная имплантация аортального клапана ТИАК или транскатетерное вмешательство на митральном клапане.

Больные с низкой ФВ ЛЖ с измененными клапанами должны получать ОМТ ХСН (I C), однако необходимо помнить, что у больных с гемодинамически значимым аортальным стенозом вазодилататоры (иАПФ, АРА, БМКК, нитраты) могут вызвать артериальную гипотонию и должны применяться с осторожностью.

15.2.1. Больные с аортальным стенозом и ХСН

Если средний перепад давления (градиент) на АК у такого пациента превышает 40 мм рт. ст., при наличии симптомов должен быть рассмотрен вопрос об оперативном лечении (I B). Больным с тяжелым аортальным стенозом и тяжелой ХСН, которые не смогут перенести операцию на открытом сердце, рекомендуется ТИАК (I B). Консилиум должен определить вероятность, по крайней мере, годичной выживаемости после этой процедуры. Возможность применения ТИАК также следует рассмотреть консилиумом у больных с тяжелым изолированным стенозом аортального клапана, которые могли быть прооперированы на открытом сердце, но риск этой операции чрезвычайно высок (IIa A).

Крайне важно определить, является ли именно аортальный стеноз причиной СН или же кальцификация клапана возникла на фоне уже имеющейся ХСН. В последнем случае коррекция порока не принесет облегчения пациенту. Трудности такого определения связаны с тем, что у части пациентов с низкой систолической функцией ЛЖ средний градиент давления на АК не превышает 40 мм рт. ст. Такой перепад давления может объясняться тем, что у больного имеется умеренный аортальный стеноз. При тяжелом аортальном стенозе градиент давления на клапане не возникает из-за низкой систолической функции ЛЖ («low-flow, low-gradient»). В таком случае предлагается проводить пробу с добутамином: если при введении добутамина ударный объем повышается и площадь клапана, рассчитанная с помощью допплеровских методик, увеличивается более чем на 0,2 см^2 и при этом не повышается градиент, то речь идет об умеренном стенозе. Напротив, при тяжелом аортальном стенозе с введением препарата и увеличением ударного объема площадь клапана не изменяется, но возрастает перепад давления на клапане (II C). В последнем случае обычно ожидаются хорошие результаты кардиохирургического лечения. Если в ответ на введение добутамина ударный объем не повышается более чем на 20%, то это является признаком, что у больного отсутствует резерв сократимости и прогноз расценивается как плохой независимо от лечения [743].

15.2.2. Вторичная аортальная регургитация (недостаточность)

Больным с тяжелой аортальной регургитацией при наличии симптомов показано кардиохирургическое лечение (чаще замена клапана на искусственный протез, реже возможны клапан-сохраняющие операции). При бессимптомном течении следует проводить операцию только при ФВ ЛЖ ≤50% в состоянии покоя (I C).

15.2.3. Больные с хронической митральной регургитацией. Первичная (органическая) митральная регургитация (недостаточность)

Больным с тяжелой симптомной органической митральной регургитацией показано кардиохирургическое лечение при отсутствии противопоказаний (I C). Решение о протезировании клапана или его реконструкции зависит от анатомии пораженного клапанного аппарата, подготовленности кардиохирурга, состояния больного. Надежная кардиохирургическая реконструкция клапана, проведенная у больного с низкой ФВ ЛЖ (менее 30%), может улучшить его состояние, хотя ее влияние на продолжительность жизни неизвестно. В этом случае при выборе лечебной тактики учитывается ответ пациента на ОМТ и возмож-

ность выполнения клапан-сохраняющей операции, а не протезирования.

15.2.4. Больные с хронической митральной регургитацией. Вторичная митральная регургитация (недостаточность)

Вторичная митральная регургитация возникает из-за расширения ЛЖ, вследствие чего створки МК оказываются неспособны полноценно закрываться. Эффективная медикаментозная и ресинхронизирующая терапия (при наличии показаний) приводят к обратному ремоделированию ЛЖ и уменьшению степени митральной регургитации, поэтому перед принятием решения о хирургической операции должны быть предприняты все усилия для оптимизации консервативной терапии таких больных.

У пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<30%) и подходящей анатомией коронарных сосудов при наличии жизнеспособного миокарда ЛЖ (IIa C) следует рассмотреть выполнение комбинированного кардиохирургического вмешательства: коррекция МК и реваскуляризация.

Хирургическую коррекцию тяжелой митральной регургитации следует рекомендовать больным с низкой систолической функцией ЛЖ, которым выполняется операция АКШ (IIa C). Однако к настоящему времени не удалось доказать, что коррекция умеренной вторичной митральной регургитации в ходе проведения АКШ улучшает обратное ремоделирование ЛЖ. Также не удалось показать преимущества клапан-сохраняющих операций перед протезированием клапанов. При наличии ФП желательно перед операцией на МК провести аблацию и закрытие ушка ЛП (IIa C).

Остается неясной эффективность изолированной хирургической коррекции функциональной митральной регургитации при тяжелой систолической дисфункции (ФВ ЛЖ <30%) у больных, у которых невозможна реваскуляризация миокарда или имеется ХСН неишемического генеза. Такие больные должны получать ОМТ. В отдельных случаях реконструктивная операция на митральном клапане может быть произведена для того, чтобы избежать или отложить ТС (IIb C). Решение в таких случаях принимает консилиум после применения высокотехнологичных методов обследования больного (исследования глобальной продольной деформации ЛЖ, МРТ сердца и т. д.). У неоперабельных больных с ХСН или высоким операционным риском и умеренной или тяжелой вторичной митральной недостаточностью может быть принято решение об эндоваскулярном вмешательстве на митральном клапане, хотя рандомизированных исследований, доказывающих улучшение качества жизни после этих процедур у больных ХСН, нет (IIb C).

15.2.5. Трикуспидальная (трехстворчатая) регургитация (недостаточность)

Вторичная (функциональная) трикуспидальная недостаточность часто осложняет естественное течение ХСН вследствие дилатации фиброзного кольца ТК и повышенного тетеринга створок ТК в условиях перегрузки ПЖ сердца давлением и/или объемом. Тяжелая трикуспидальная регургитация приводит к появлению или к утяжелению симптомов и признаков правожелудочковой недостаточности, к необходимости применения больших доз мочегонных. В таких случаях застой в печени приводит к еще большему гиперальдостеронизму, и только добавление АМКР в диуретических дозах может уменьшить застой в большом круге.

Показания к хирургической коррекции вторичной трехстворчатой трикуспидальной недостаточности при ХСН четко не установлены. Необходимость выполнения коррекции ТК выявляется в ходе кардиохирургических операций на клапанах левых отделов сердца. Недавно показана возможность транскатетерной коррекции трикуспидальной недостаточности [744].

15.3. Механическая поддержка кровообращения у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью

В настоящее время у потенциальных реципиентов сердца с острой и быстро прогрессирующей СН, рефрактерной к медикаментозной терапии, используются имплантируемые системы длительного левожелудочкового (осевые и центрифужные насосы) и бивентрикулярного обхода («искусственное сердце»), а также устройства временной МПК, позволяющие обеспечить сохранение жизнеспособности организма и подготовить больного к ТС. В нашей стране разработан отечественный аппарат вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса (АВК-Н), первый случай его успешной имплантации был описан в 2013 г. [745], и сегодня он широко используется, демонстрируя хорошие клинические результаты.

Для кратковременной механической поддержки кровообращения в настоящее время используют методы внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), внутриаортального левожелудочкового обхода (ЛЖО) с помощью осевого насоса, экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и экстракорпорального левожелудочкового обхода.

Вено-артериальная ЭКМО (ВА ЭКМО) может использоваться у больных с нарушениями системной гемодинамики, развившимися после кардиохирургических вмешательств, на фоне острого миокардита в качестве средства сердечно-легочной реанимации, а также у больных терминальной СН, ожидающих ТС или у больных с дис-

функцией сердечного трансплантата [746]. Кроме того, опубликованы данные о применении ВА ЭКМО с целью гемодинамической поддержки при кондиционировании мультиорганных доноров, включая случаи, когда производился забор донорского сердца [747].

Периферическая ВА ЭКМО, преимуществами которой являются меньшая травматичность процедуры имплантации, относительно низкие риски геморрагических и инфекционных осложнений, а также сохранение целостности грудной клетки и возможность ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде, может рассматриваться в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца с быстро прогрессирующей, жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности при необходимости неотложного выполнения им пересадки сердца. Продолжительность предтрансплантационного применения ЭКМО может варьировать от нескольких часов до нескольких недель и зависит от клинического статуса потенциального реципиента и наличия донорского сердца.

Имплантируемые устройства МПК у больных с терминальной СН могут использоваться в качестве «моста» при двухэтапной ТС, либо в качестве альтернативы ТС у больных с противопоказаниями (возраст, сопутствующие заболевания) или у больных с потенциально обратимыми заболеваниями миокарда (например, послеродовая кардиомиопатия) с высокой вероятностью обратного ремоделирования сердца с восстановлением сократительной способности миокарда (IIa C) [748–750].

15.4. Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения

Ортотопическая ТС является эффективным методом лечения терминальной СН, позволяющим значительно улучшить выживаемость, качество жизни, переносимость физической нагрузки и восстановить трудоспособность больных. В настоящее время, несмотря на эффективность современной медикаментозной терапии, а также методов реваскуляризации и ресинхронизации миокарда, примерно 5% больных тяжелой СН нуждаются в ТС [4].

Несмотря на значительное увеличение количества проводимых операций, более тяжелый клинический статус реципиентов сердца и расширение критериев органного донорства, в последнее время отмечается значительное снижение периоперационной смертности и улучшение отдаленного прогноза у реципиентов трансплантированного сердца, что обусловлено совершенствованием организации донорства, улучшением качества оперативного лечения, а также изменением протоколов иммуносупрессии и модернизацией протоколов ведения пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

Результаты клинического применения имплантируемых устройств ЛЖО в последние годы значительно улучшились, что связано с применением насосов постоянного потока (центробежных и осевых). Выживаемость пациентов с ЛЖО постоянного потока составляет в среднем 80% в первый год после имплантации и 70% во второй год. Для систем с использованием пульсирующих насосов аналогичные показатели составляют 60 и 40% соответственно [751].

15.4.1. Показания к ТС

Основным показанием к ТС и имплантации устройств МПК является критическая острая или декомпенсированная хроническая СН, развившаяся у больных кардиомиопатией, ИБС, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), миокардитами, врожденными пороками сердца, а также другими заболеваниями сердца, которые существенно ограничивают физическую активность и сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50% (табл. 1) [15, 16, 17].

Данные рекомендации применимы для больных с первичным или вторичным поражением сердца, определяющим прогноз жизни при отсутствии сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на риск развития периоперационных осложнений или значимо ухудшить прогноз выживаемости в послеоперационном периоде (табл. 34).

15.4.1.1. Абсолютные показания к ТС

1. Трансплантация сердца выполняется у больных кардиомиопатией, ИБС, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), миокардитами, врожденными пороками серд-

Таблица 34. Коды диагнозов заболеваний по МКБ-10, на фоне которых может развиться критическая СН, требующая хирургических методов лечения

I42 Кардиомиопатия
O90.3 Кардиомиопатия в послеродовом периоде
I25.3 Аневризма сердца
I25.5 Ишемическая кардиомиопатия
I34 Неревматические поражения митрального клапана
I35 Неревматические поражения аортального клапана
I36 Неревматические поражения трехстворчатого клапана
I50 Сердечная недостаточность
R57.0 Кардиогенный шок
T86.2 Отмирание и отторжение трансплантата сердца
I97.1 Другие функциональные нарушения после операций на сердце
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца

ца, а также другими заболеваниями сердца, которые существенно ограничивают физическую активность и сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50% (I C).

2. Трансплантация сердца показана больным с конечной стадией СН (IIБ-III стадии по классификации Василенко-Стражеско) с выраженным ограничением физической активности (III–IV ФК) при неэффективности медикаментозной терапии и наличии показаний к постоянной поддержке кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического лечения, но с потенциалом для достижения ремиссии после трансплантации донорского сердца (I C).
3. Больные, госпитализированные с острой или декомпенсированной СН, требующие непрерывной инфузии катехоламинов или МПК, находятся в приоритетном листе ожидания ТС. Больные, включенные в лист ожидания и не нуждающиеся в постоянной медикаментозной инотропной или МПК, наблюдаемые амбулаторно, должны проходить регулярные обследования для оценки статуса (I C).
4. Объективные критерии неблагоприятного прогноза у больных СН (I C):
   a) ФВ ЛЖ <20%;
   b) давление заклинивания в легочной артерии >20 мм рт. ст.;
   c) содержание норадреналина в плазме крови >600 пкг/мл;
   d) снижение максимального VO2 <12 мл/кг/мин у больных, не получающих БАБ и VO2 <14 мл/кг/мин на фоне приема максимально переносимой дозы БАБ;
   e) признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ИБС, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами АКШ или ЧКВ;
   f) рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и/или ИКД).

15.4.1.2. Относительные противопоказания (все пункты, перечисленные в этом подразделе, имеют IIb C):

1. Возраст >65 лет при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития нежелательных событий в периоперационном периоде. В настоящее время фактором, определяющим возможность выполнения ТС, является не столько возраст, сколько наличие сопутствующих заболеваний и способность больного к достижению ремиссии после перенесенного оперативного вмешательства. Имеются сообщения о выполнении ТС лицам старше 80 лет [753, 754]. У лиц старшего возраста используются расширенные критерии для органного донорства (IIb C) [755].
2. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений (IIb C):
   a) язвенная болезнь в стадии обострения;
   b) СД с повреждением органов-мишеней (нейропатия, нефропатия или ретинопатия). Относительными противопоказаниями для ТС у больных СД являются наличие поражения органов-мишеней (за исключением непролиферативной ретинопатии) и невозможность достижения адекватного контроля гликемии (уровень гликозилированного гемоглобина >7,5% или 58 ммоль/л);
   c) наличие гемодинамически значимого атеросклероза артерий головы и шеи, артерий нижних конечностей, почечных артерий, значимый атеросклероз и кальциноз восходящего отдела аорты являются относительными противопоказаниями для ТС и имплантации устройств МПК;
   d) острые инфекционные заболевания (за исключением инфекционных осложнений, связанных с устройствами МПК);
   e) ожирение (ИМТ >35 кг/м^2) [755] или кахексия (ИМТ <18 кг/м^2) [752];
   f) ХПН с уровнем креатинина >2,5 мг/дл (> мкмоль/л) или КлКр <30 мл/мин/1,73 м^2 расценивается, как относительное противопоказание для ТС [752]. Однако в настоящее время имеется опыт сочетанной ТС и почки, в том числе и в России [756];
   g) печеночная недостаточность с уровнем билирубина >2,5 мг/дл (> мколь/л), повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, МНО >1,5 без варфарина;
   h) нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся величиной показателя ОФВ1 <40%;
   i) коагулопатии;
   j) инфарктная пневмония, перенесенная в течение предыдущих 6–8 недель;
   k) тяжелые неврологические или нервно-мышечные расстройства;
3. Состояния и заболевания, которые могут сопровождаться нарушением режима приема лекарственных средств в послеоперационном периоде (IIb C):
   a) неблагоприятный социальный статус или психические заболевания, при которых возможно достижение ремиссии;
   b) недавно перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения;

d) эпизоды злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение последних 6 месяцев;
e) неспособность отказаться от курения табака.

4. Хронические инфекционные заболевания (IIb C).

15.4.2. Абсолютные противопоказания

1. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений (III C):

a) выраженные нарушения функции внешнего дыхания (например, тяжелая обструктивная болезнь легких с ОФВ1 <1 л/мин);
b) легочная гипертензия с транспульмональным градиентом >15 мм рт. ст. или легочно-сосудистым сопротивлением >5 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (NO, силденафил) и/или МПК;
c) выраженные нарушения функции печени и/или почек;
d) аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз или системный амилоидоз);
e) выраженный атеросклероз сонных, мозговых и периферических артерий, сопровождающийся ишемией органов и тканей при невозможности хирургического лечения.

2. Наличие острой вирусной инфекции, в том числе фульминантных форм гепатитов В и С, является противопоказанием для ТС.
3. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся риском смерти в течение 5 лет, превышающим 50% (например, онкологические заболевания с неблагоприятным прогнозом жизни) (III C).

15.4.3. Ведение реципиентов трансплантированного сердца в послеоперационном периоде

Особенности ведения больных после ТС определяются рядом специфических факторов, которые включают:

- взаимодействие организма реципиента и сердечного трансплантата;
- необходимость в пожизненном приеме иммуносупрессивной терапии;
- особенность течения основного заболевания, приведшего к терминальной СН в дотрансплантационном периоде;
- специфические аспекты психологической, физической и социальной адаптации.

Следует учитывать и особенности физиологии трансплантированного сердца, являющегося денервированным органом, а именно отсутствие болевых ощущений при развитии ишемии миокарда, отсутствие вагусного влияния и зависимость сократительной функции миокарда ЛЖ от объема притекающей крови.

Отдаленный прогноз больных после ТС в первую очередь определяется особенностями взаимодействия организма реципиента и трансплантированного органа, проявляющимися отторжением трансплантата [756]. Риск развития отторжения трансплантата сердца является максимальным в первые месяцы после операции. Спустя год после операции он снижается, однако в целом сохраняется пожизненно, что определяет необходимость в постоянном приеме иммуносупрессивной терапии. Побочные эффекты действия иммуносупрессивной терапии оказывают негативное влияние на прогноз и качество жизни (табл. 35) [757].

Таблица 35. Наиболее значимые осложнения иммуносупрессивной терапии и сопутствующие заболевания у реципиентов сердца

Инфекционные осложнения
Злокачественные новообразования
Нефропатия
Сахарный диабет
Артериальная гипертония
Неврологические нарушения
Подагра
Остеопороз

Для поддержания баланса между адекватной иммуносупрессивной терапией и профилактики ее побочных действий необходимы мониторинг иммуносупрессивной терапии и выявление ранних признаков отторжения трансплантата. У большинства больных отторжение сердечного трансплантата на ранних стадиях не имеет клинических проявлений [756, 757].

Больные, перенесшие ТС, нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на лечение и профилактику депрессивных расстройств, социализацию, развитие дисциплинированности в соблюдении врачебных рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни, а также стимулирование самостоятельности и независимости. Все больные, перенесшие ТС, должны пожизненно наблюдаться в центре трансплантации мультидисциплинарной командой с участием врачей-хирургов, кардиологов, физиологов, диетологов, психотерапевтов и др. (I C).

Местные органы здравоохранения должны проинформировать центр трансплантации в следующих случаях (I C):

А. Любая госпитализации больного в лечебное учреждение.
Б. Изменениие медикаментозной терапии, включая назначение любых антибактериальных, противогрибковых или противовирусных лекарственных средств.
В. Развитие артериальной гипотонии или снижение уровней систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. по сравнению с прежними уровнями.
Г. Увеличение ЧСС более чем на 10 уд/мин.
Д. Повышение температуры тела до 38°С в течение 2 суток.

Е. Снижение веса более чем на 0,9–1,0 кг в неделю или на 2,0–2,5 кг в течение неопределенного периода времени.
Ж. Выполнение любых хирургических вмешательств.
З. Появление жалоб на одышку.
И. Пневмония или любые инфекционные заболевания органов дыхания.
К. Появление болей в грудной клетке.
Л. Снижение показателя ОФВ1 более чем на 10%.
М. Боли в животе.
Н. Появление тошноты, рвоты или диареи.
О. Клинические признаки нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменений когнитивного (ментального) статуса.

15.4.4. Отторжение сердечного трансплантата

Отторжение сердечного трансплантата на сегодняшний день является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз реципиентов сердца.

15.4.4.1. Клинические признаки отторжения сердечного трансплантата

Отсутствие клинических проявлений на ранних стадиях отторжения сердечного трансплантата обусловливает необходимость проведения регулярных плановых биопсий миокарда с целью раннего выявления признаков отторжения и своевременного начала лечения [756, 758].

Воспаление и гибель клеток, сопровождающие острое отторжение трансплантата, сначала приводят к интерстициальному отеку и снижению эластичности миокарда, что, в свою очередь, проявляется нарушением диастолической функции. В дальнейшем при отсутствии адекватного лечения и прогрессировании патологического процесса развивается нарушение систолической функции и развитие СН со снижением ФВ ЛЖ.

Вначале острое отторжение может проявляться неспецифическими симптомами – общим недомоганием, утомляемостью, слабостью, тошнотой, рвотой, повышением температуры тела. Далее появляются признаки, характерные для СН.

Синкопальные состояния у больных с острым отторжением трансплантата могут быть следствием артериальной гипотонии, развивающейся на фоне нарушений ритма сердца (фибрилляция желудочков) или на фоне острой ишемии миокарда. У ряда больных первым клиническим проявлением отторжения может быть внезапная смерть.

Острое отторжение трансплантата может также проявляться развитием брадиаритмий и атрио-вентрикулярной блокады, перикардита.

На фоне прогрессирования отторжения появляются клинические признаки низкого сердечного выброса или кардиогенного шока.

15.4.5. Васкулопатия сердечного трансплантата

Васкулопатия трансплантата сердца является одним из основных факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз. Вследствие того, что сердечный трансплантат является деневрированным органом, ишемия миокарда не сопровождается болевыми ощущениями и больные обращаются за помощью лишь в тех случаях, когда ишемия миокарда приводит к СН. Как правило, это бывает уже при значительных изменениях в коронарных артериях пересаженного сердца. В связи с этим важное значение имеет раннее выявление изменений в сосудах трансплантата [758, 759].

Основным методом исследования для выявления изменений в коронарных артериях пересаженного сердца является ангиографическое исследование. Повторные коронароангиографические исследования проводятся с частотой 1–2 раза в год. При отсутствии прогрессирования изменений в коронарных артериях трансплантата в течение 5 лет после операции, повторные коронароангиографические исследования можно выполнять реже. Это особенно актуально для больных с почечной недостаточностью.

15.4.6. Медикаментозная терапия у реципиентов трансплантированного сердца

В настоящее время наиболее безопасным и эффективным протоколом иммуносупрессии у реципиентов сердца является комбинированная терапия такролимусом, препаратами микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидами.

Учитывая высокий риск развития герпетической инфекции и других оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная, цитомегаловирусная, аспергилезная и нокардиозная инфекции, в течение первых 6 месяцев, всем реципиентам трансплантированного сердца дополнительно назначаются ко-тримоксазол и валганцикловир. Дополнительное профилактическое назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [758], а также антитромбоцитарных средств и иАПФ или АРА может способствовать снижению риска развития нежелательных сердечно-сосудистых и атеротромботических событий и улучшению отдаленного прогноза [758, 759].

Реципиенты трансплантированного сердца при необходимости могут получать медикаментозную терапию с целью профилактики и лечения различных заболеваний, однако во всех случаях следует учитывать, что получаемая ими иммуносупрессивная терапия включает средства с узким терапевтическим диапазоном действия, что предполагает необходимость мониторирования их концентрации в крови и контроля возможных лекарственных взаимодействий.

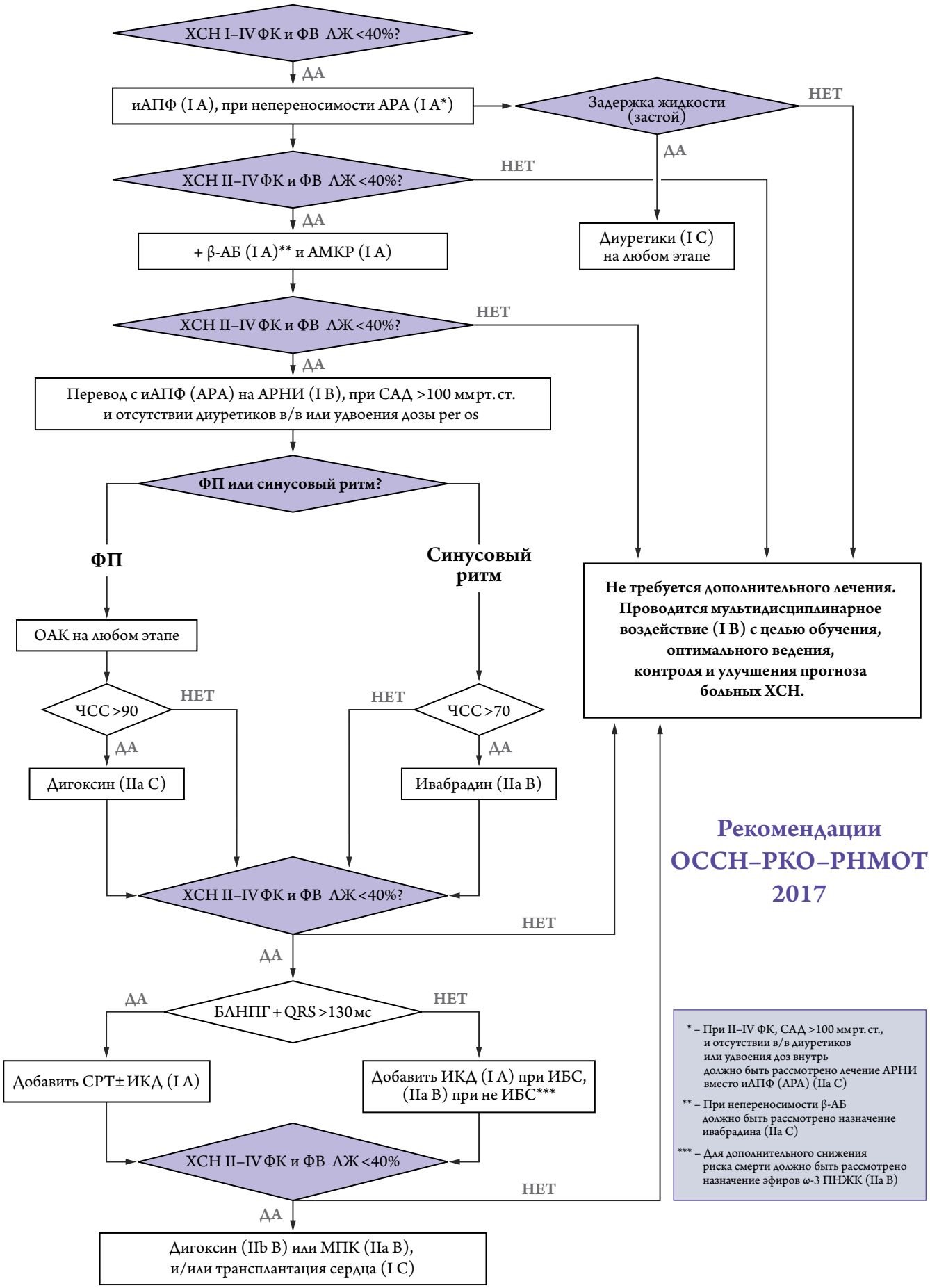


Рисунок 9. Алгоритм лечения пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40%

Глава 16. Алгоритм лечения ХСН

Обобщенное схематическое руководство по стратегии выбора лечебной тактики (как медикаментозной, так и немедикаментозной) для больных СНнФВ представлено на рисунке 9.

Ингибиторы АПФ являются обязательными препаратами, начиная с I ст. ХСН, и их назначение является необходимым на всех этапах прогрессирования болезни (I A). Предпочтительным выбором можно считать каптоприл, эналаприл, периндоприл и фозиноприл. При сохранной функции почек можно использовать и лизиноприл.

При непереносимости иАПФ терапия может начинаться и с АРА, предпочтительно с наиболее изученного именно при ХСН кандесартана (I B). Также возможно назначение лозартана или валсартана.

При I ФК можно ограничиться назначением только блокатора РААС.

При наличии застойных явлений на любом этапе лечения к терапии должны быть присоединены диуретические средства, наиболее эффективным и безопасным из которых является торасемид (I C). При более выраженной задержке жидкости возможно сочетание петлевых (торасемид), ингибиторов карбоангидразы (ацетозоламид) и АМКР (спиронолактон или эплеренон).

Начиная со II ФК, целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады (блокатор РААС + БАБ + АМКР) (I A). Причем при ХСН II–III ФК, с систолической дисфункцией, САД >100 мм Hg, и отсутствии необходимости применения внутривенных диуретиков или удвоения их доз внутрь должно быть рассмотрено лечение АРНИ (Юперио), вместо иАПФ (АРА) для большего снижения риска заболеваемрсти и смертности (IIa C).

Из БАБ к применению в лечении ХСН рекомендованы: бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного выведения и небиволол (I A).

Эффективность лечения зависит от степени снижения ЧСС.

При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин и непереносимости БАБ вместо них может использоваться ивабрадин (IIa C).

Из АМКР применение спиронолактона должно быть ограничено ХСН III–IV ФК и периодами обострения декомпенсации. Применение эплеренона показано пациентам II–IV ФК и является оптимальным при длительном лечении больных (I A).

На этой стадии всем больным с систолической дисфункцией с II–III ФК, уровнем САД более 100 мм рт. ст и при отсутствии необходимости применения внутривенных диуретиков или удвоения их доз внутрь, должен был выполнен перевод с иАПФ (или АРА) на АРНИ для дополнительного снижения риска смерти и обострения ХСН (I A).

Если подобная терапия не позволяет достигать состояния компенсации, должна быть проведена оценка систолической функции ЛЖ. При сохраненной ФВ ЛЖ (>50%) в настоящее время нет доказательств, что какое-либо дополнительное лечение может положительно влиять на прогноз больных ХСН.

У больных с любой степенью систолической дисфункции (СНнФВ и СНпФВ) ЛЖ следующим критерием оценки является определение характера основного ритма и ЧСС.

При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин, несмотря на терапию БАБ (при невозможности безопасного увеличения их дозировок), целесообразно дополнительное назначение ивабрадина (IIa B).

При ФП и ЧСС, по крайней мере, более 90 уд/мин рекомендовано назначение невысоких доз дигоксина (концентрация в плазме не должна превышать 1,0 нг/мл) (IIa C).

При ФП назначение антикоагулянтов является обязательной процедурой независимо от стадии болезни и ЧСС (IA). При синусовом ритме даже при наличии внутрисердечного тромбоза эффективность антикоагулянтов доказана не полностью (IIa C). Антиагреганты не могут адекватно заменить антикоагулянты в предотвращении риска тромбоэмболических осложнений.

Если и при этом не достигается состояние компенсации, следующим критерием оценки является определение морфологии и ширины комплекса QRS.

При наличии БЛНПГ и широком комплексе QRS (≥130 мс) у больных СНнФВ II–IV ФК при ФВ ЛЖ ≤35% применяется метод СРТ (трехкамерная стимуляция сердца) (I A). Эффективность СРТ выше при синусовом ритме и более тяжелой ХСН III–IV ФК. При ФП необходима либо дополнительная РЧА аблация атрио-вентрикулярного соединения или оптимальный медикаментозный контроль ЧСС, позволяющий добиваться не менее 95% навязанных комплексов.

Постановка ИКД показана для первичной профилактики ВСС у больных ХСН II–III ФК с ФВ ЛЖ ≤35% ишемической (I A) и не ишемической (IIa B) этиологией, вне зависимости от ширины комплекса QRS.

Для снижения риска общей и внезапной смерти на этом этапе возможно применение «подготовленной» формы эфиров омега-3 ПНЖК (IIa B).

Если и в этом случае не удается добиться состояния компенсации, дополнительно может быть использован дигоксин, который при синусовом ритме наиболее эффективен у больных ХСН III–IV ФК с увеличенными размерами сердца (КТИ >0,55) и низкой ФВ ЛЖ (<30%),

что позволяет на ⅓ снижать риск обострения ХСН и повторных госпитализаций (IIb B).

Пересадка сердца может быть последним шансом спасения жизни больных с терминальной ХСН (I C). Ограничениями являются: недостаток донорского материала, необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии и необходимость постоянного мониторирования состояния больных с пересаженными сердцами, что требует существенных финансовых затрат. В качестве альтернативы возможно использование искусственных желудочков сердца (IIa C), в том числе при неэффективности медикаментозной терапии, у больных, не находящихся на листе ожидания трансплантации сердца (IIa B).

Эффективность и безопасность других хирургических методов лечения требует дальнейших исследований.

Следует помнить, что на всех этапах развития болезни необходимо сохранять преемственность госпитального и амбулаторного лечения больных ХСН и пропагандировать здоровый образ жизни.

Глава 17. Гендерные аспекты СН

Суммарно особенности СН, связанные с гендерным фактором, можно сформулировать следующим образом [178, 760–763]:

- Женщины с СН старше, чем мужчины
- В качестве этиологического фактора СН у женщин чаще выступает АГ и СД, в то время как у мужчин на первом месте стоит ИБС
- Среди пациентов с СНсФВ женщин существенно больше, чем мужчин
- Клинические проявления (особенно одышка) у женщин более выражены
- У женщин ХСН чаще сочетается с депрессией
- Женщины чаще имеют ФП, анемию и другие сопутствующие заболевания (ЖКТ, артриты)
- Женщины чаще используют НПВП, что может ухудшать течение СН и препятствовать действию основных препаратов, используемых для лечения СН
- Женщины чаще госпитализируются
- Качество жизни снижено в большей степени, чем у мужчин
- Прогноз лучше, чем у мужчин

17.1. Диагностика

Не существует каких-либо достоверных данных о том, что подходы к диагностике СН должны сколь-либо различаться у людей разного пола. Тем не менее, по данным регистра Euro Heart Survey on Heart Failure (EHS HF), у женщин с СН реже проводят оценку функции ЛЖ (59% против 74%), и с учетом возраста ОШ того, что такая диагностика будет проведена, составляет 0,67, 95% ДИ 0,61–0,74 [764].

17.2. Прогноз

Многие исследования указывают на то, что при СН у женщин выживаемость лучше, чем у мужчин. Так, по данным Фрамингемского исследования, медиана выживаемости при СН составляет у мужчин 1,7 года, у женщин – 3,2 года. Только 25% мужчин и 38% женщин выживают в течение 5 лет [765]. Предикторами 5-летней смертности у женщин с СН при мультивариантном анализе являются пожилой возраст, СД, онкологические заболевания, инсульт, почечная недостаточность, низкий уровень натрия [766]. У женщин даже при далекозашедших стадиях СН и низкой ФВ (18±4,9%) выживаемость лучше. По данным исследования FIRST, ОР смерти составил для мужчин по сравнению с женщинами 2,18 (95% ДИ 1,39–3,41; p<0,001). Однако когда результаты были проанализированы в зависимости от этиологии СН, то оказалось, что лучшая выживаемость у женщин была отчетливо выражена при неишемической этиологии (ОР 3,08, 95% ДИ 1,56–6,09; p=0,001), в то время как при ишемической этиологии риск смерти между мужчинами и женщинами достоверно не различался (ОР 1,64, 95% ДИ 0,87–3,09; p=0,127) [767]. Аналогично и в другом исследовании, касающемся далекозашедших случаев СН (сердечный выброс 1,7±0,4 л/мин/м^2, давление в легочных капиллярах 26±9 мм рт. ст.) было показано, что при неишемической этиологии СН выживаемость у женщин была существенно лучше, чем у мужчин (ОР 0,40, 95% ДИ 0,17–0,96; p=0,01), но при ишемической этиологии – хуже (ОР 1,95, 95% ДИ 0,98–3,90; p=0,05) [768].

Улучшение прогноза у больных СН в последние годы связывают с введением в клиническую практику современных методов лечения. Однако при проведении анализа по полу выясняется, что такая тенденция отмечается в основном у мужчин. У женщин она выражена в меньшей степени или даже вообще отсутствует [769]. По данным Kaiser Permanente Center for Health Research, 5-летний риск смерти снизился достоверно с 1970 по 1994 гг. на 33% (95% ДИ 14–48%) у мужчин и лишь на 24% (95% ДИ 1–43%) среди женщин [770].

17.3. Особенности медикаментозного лечения СН

Данные Европейского регистра EHS-HF показали, что женщинам с ХСН чаще назначают терапию, направленную на уменьшение клинической симптоматики и существенно реже используют препараты, улучшающие прогноз. Так, ОШ назначения иАПФ у женщин составляет 0,72 (95% ДИ 0,61–0,86), БАБ – 0,76 (95% ДИ 0,65–0,89) [764]. Важно, что эта неблагоприятная тенденция сохраняется [763, 771, 772].

В то же время нет никаких доказательств того, что разработанные подходы для лечения ХСН, особенно СНнФВ,

должны как-то отличаться у мужчин и женщин. Таким образом, все рекомендованные классы препаратов (иАПФ, АРА, БАБ, диуретики, сердечные гликозиды, АМКР и др.) могут быть использованы для лечения ХСН у женщин.

Еще одна проблема, на которую следует обратить внимание, заключается в том, что многие препараты (в частности, иАПФ и БАБ) назначаются в более низких дозах, чем у мужчин, а диуретики используют в более высоких дозах [773].

С другой стороны, имеются и некоторые особенности в применении лекарственной терапии у женщин.

По данным основных исследований с использованием иАПФ, отмечено, что у женщин могут развиваться побочные эффекты (в частности, кашель в 3 раза чаще, чем у мужчин) [774]. Это требует использования иАПФ, вызывающих кашель в меньшей степени. Следует обратить внимание на то, что иАПФ не столь выраженно снижают смертность у женщин с СНнФВ, как у мужчин [292, 775].

Нет различий в эффективности применения АРА [117, 352], ивабрадина (SHIFT) [486], АМКР (RALES, EMPHASIS-HF) [422, 432].

Нет данных, свидетельствующих о наличии гендерных различий в эффективности тиазидных и петлевых диуретиков при СН. Однако у женщин при использовании диуретиков быстрее развивается гипокалиемия и гипонатриемия, что требует более тщательного контроля электролитного баланса [776].

В 2002 г. появились данные о том, что дигоксин увеличивает риск смерти у женщин с СН [777]. Однако это сообщение было опровергнуто после того, как анализ результатов исследования DIG был проведен с учетом концентраций дигоксина в крови. При концентрациях от 0,5 до 0,9 нг/мл дигоксин у женщин, как и у мужчин, достоверно снижал частоту госпитализаций и смерти по сравнению с плацебо [474].

Таким образом, лишь правильное дозирование и применение соответствующих препаратов в определенных клинических ситуациях обеспечивает эффективное и безопасное лечение.

С учетом часто встречающейся при ХСН ФП многим женщинам требуется применение антикоагулянтов. Следует учитывать, что женский пол, впрочем, как и сама СН, являются факторами, затрудняющими достижение целевого МНО при лечении антагонистами витамина К, в связи с чем целесообразно рассмотреть вопрос о назначении женщинам для профилактики тромбоэмболических осложнений НОАК. Анализ трех основных исследований (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE) свидетельствует о том, что эффективность и безопасность НОАК у женщин принципиально не отличается от мужчин [778].

17.4. Немедикаментозные методы лечения

Правильное питание является мощным фактором, снижающим риск развития СН у женщин. Так, приверженность к диете типа DASH снижает риск развития СН у женщин примерно на 40% [779, 780].

Существует большое число исследований, в которых показано, что результаты применения СРТ у женщин такие же [781] или даже лучше, чем у мужчин. Это касается и улучшения клинической картины заболевания, и функционального состояния сердца, и прогноза [782–784]. Однако, по данным многих регистров и исследований, у женщин этот тип терапии используется гораздо реже [785].

В ряде случаев проводят сочетанную СРТ с установкой дефибриллятора. У части пациентов ответ на такой вид лечения превосходит средние результаты, в частности, по влиянию на ФВ (повышение ФВ ≥14,5%). В исследовании MADIT-CRT установлены шесть предикторов «суперответа»: женский пол (ОШ 1,96; p=0,001), отсутствие в анамнезе ИМ (ОШ 1,80; p=0,005), длительность QRS ≥150 мс (ОШ 1,79; p=0,007), наличие блокады левой ножки пучка Гиса (ОШ 2,05; p=0, 006), ИМТ <30 кг/м^2 (ОШ 1,51; p=0,035) и меньший исходный объем левого предсердия (ОШ 1,47; p<0,001). Важно, что у людей с лучшим ответом на СРТ смертность по всем причинам или от СН была низкой и за 2 года составила 4%, при положительном эффекте – 11%, а у лиц, не ответивших на терапию – 26%. Таким образом, у людей, не «отвечающих» должным образом на СРТ, по сравнению с суперответчиками, риск смерти был выше в 5,25 раза (95% ДИ 2,01–13,74; p=0,001) [786].

По данным исследования SCD-HeFT, не было получено различий в положительном эффекте имплантации кардиовертеров дефибрилляторов [36, 37]

Полагают, что лучшая выживаемость у женщин при проведении СРТ обусловлена чаще неишемической этиологией СН [784].

При химиотерапевтическом лечении (например, рака груди у женщин) может развиваться ХСН, которая служит причиной смерти почти у половины больных (см. подробнее раздел кардиоонкологии) [789]. В связи с этим важную роль отводят методам профилактики развития ХСН [790]. Основные классы препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, снижают риск развития ХСН на 70–80%. Имеются также данные, что триметазидин может оказывать благоприятный эффект, так как в основе кардиотоксичности при лечении противоопухолевыми препаратами лежит нарушение энергетического обмена. Лечение же ХСН проводят в соответствии с общепринятыми рекомендациями [791].

Перипартальная кардиомиопатия – форма дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), для которой характерно

Таблица 36. Стадии острого повреждения почек

Стадия	Критерии креатинина сыворотки*	Критерии диуреза*
1	Повышение креатинина в 1,5–1,9 раза от исходного уровня или на >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	Повышение креатинина в 2,0–2,9 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение >12 часов
3	Повышение креатинина в 3,0 раза от исходного уровня или на >4,0 мг/дл (>353,6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или снижение СКФ <35 (мл/мин/1,73 м^2) у пациентов младше 18 лет	<0,3 мл/кг/час за >24 часа или анурия >12 часов

* ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев.

развитие признаков СН в течение последнего месяца беременности или первых 5 мес после родов. Перипартальная кардиомиопатия – редко встречающаяся патология (примерно 1 случай на 1000 и даже 15000 родов). Риск развития перипартальной кардиомиопатии увеличен у беременных старшего возраста (свыше 30 лет), у многорожавших женщин, при многоплодной беременности, у женщин с гестационной АГ, преэклампсией. Этиология остается не до конца понятной. Диагноз устанавливается методом исключения при наличии признаков СНнФВ при отсутствии явных предшествующих заболеваний, которые могут привести к развитию СН. Поскольку установлено, что фрагмент пролактина с молекулярной массой 16 кД может вызывать повреждение миокарда, в стандартную схему лечения целесообразно включение бромокриптина в дозе 2,5 мг на 6-й день после родов. Повышенное значение тропонинов, NT-pro-BNP является неблагоприятным прогностическим признаком [41].

Глава 18. Дисфункция почек (кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек)

Заболевания сердца и почек имеют общие факторы риска, а их сочетание приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов [792–795]. Различные варианты кардиоренальных взаимоотношений описываются термином «кардиоренальный синдром» (КРС), под которым подразумевается патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного органа ведет к острой или хронической дисфункции другого. Согласно классификации Ronco C. (2008 г.) выделяют 5 типов КРС (острый и хронический кардиоренальный/ренокардиальный синдромы и одновременное поражение сердца и почек при другом заболевании), которые описывают варианты клинической

Таблица 37. Факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Неизменяемые	**Изменяемые**
• Возраст >65 лет • Мужской пол* • Черная раса	• Ятрогенная гипоперфузия почек • Гиповолемия • Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты • Артериальная гипотония • Прием иАПФ и АРА • Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов золендроновой кислоты • Применение рентгеноконтрастных средств • Злоупотребление алкоголем

*Примечание: * – при кардиохирургических вмешательствах и рентгенконтрастных процедурах – женский пол*

Ассоциированные состояния

ХБП ст. 3–5, анемия, диабетическая нефропатия, АГ, ХСН II–IV ФК, билатеральный стеноз почечных артерий, сепсис, системные васкулиты и заболевания соединительной ткани, множественная миелома, заболевания и состояния с нарушением выделения мочи (рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь, рак шейки матки, рак толстой кишки), оперативные вмешательства, тяжелые заболевания печени, трансплантация органов и тканей.

Таблица 38. Стратификация риска развития ОПП

Факторы риска	Нет ХБП	ХБП С1–2 ст.	ХБП С3–5 ст.
Нет факторов риска и ассоциированных состояний	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
3 и более факторов риска	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Ассоциированные состояния	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

манифестации сочетанного поражения сердца и почек, взяв за основу хронологию событий [796].

Патофизиологические процессы, лежащие в основе развития КРС, представляют собой сложное сочетание гемодинамических и нейрогормональных механизмов, приводящих к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани. В недавно предложенной новой классификации сделана попытка выделить 7 вариантов развития КРС с учетом клинической картины и ведущих патофизиологических нарушений, что позволяет выбрать оптимальный алгоритм ведения каждого конкретного пациента [797].

Распространенность нарушения функции почек при СН, по данным различных исследований, колеблется от 25 до 60% [798–800] Чаще всего в этой популяции пациентов с первичным поражением сердца встречаются КРС 1 и 2 типов, которые соответствуют гемодинамическому варианту развития этого синдрома по новой классификации и описываются терминами «острое повреждение почек» и «хроническая болезнь почек» [801–803].

Диагностическими критериями ОПП являются повышение уровня сывороточного креатинина хотя бы на >0,3 мл/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов или в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней, и/или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов [804]. Стадия ОПП определяется на основании уровня креатинина и/или диуреза (табл. 36).

Риск развития ОПП повышается как в присутствии факторов риска ОПП, так и при наличии состояний, повышающих восприимчивость пациента к факторам риска ОПП (табл. 37, 38). Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. Профилактика ОПП должна быть основана на своевременном выявлении, минимизации или устранении факторов риска и ассоциированных состояний (I A); пациентам с риском развития ОПП показана консультация нефролога (II B).

Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев для оценки степени восстановления функции почек и выявления повторных эпизодов ОПП или ухудшения течения прежде имевшей место ХБП.

ХБП – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции (табл. 39) [804]. Введение понятия ХБП не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек.

Таблица 39. Диагностические критерии ХБП*

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	• Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥30 мг/г (≥3 мг/ммоль)] • Изменения мочевого осадка • Канальцевая дисфункция • Гистологические изменения • Структурные изменения при визуализирующих методах исследования • Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (категории СКФ 3а-5)

*Примечание: * – если они сохраняются более 3 месяцев; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин*

Таблица 40. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии

				Альбуминурия**		
				A1	**A2**	**A3**
				Оптимальная или незначительно повышенная	**Высокая**	**Очень высокая**
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3б	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

*Примечание: * – низкий риск – как в общей популяции, при отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** – альбуминурия – определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле CKD-EPI.*

Таблица 41. Формула CKD-EPI, 2009 г. (модификация 2011 г.)

Раса*	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}7)^{-0{,}328}$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}7)^{-1{,}21}$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}9)^{-0{,}412}$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}9)^{-1{,}21}$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}7)^{-0{,}328}$
Азиаты	Женский	>0,7	$151^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}7)^{-1{,}21}$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}9)^{-0{,}412}$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149^{*}\ (0{,}993)^{Возраст^{*}}Кр/0{,}9)^{-1{,}21}$

* – не приведены формулы для негроидной расы, испано-американцев и индейцев.
Примечание. Для расчета СКФ по формуле CKD-EPI можно также воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index. htm), специальными приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator). Клиренсовый метод определения СКФ с использованием 24-часовой пробы Реберга–Тареева остается единственно возможным для оценки СКФ в следующих ситуациях: беременность, нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек, определения безопасной дозы нефротоксичных препаратов при почечной недостаточности.

В случае оптимальной или повышенной СКФ (≥90 мл/мин/1,73 м^2), а также у больных с ее начальным снижением (60≤ СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2) для диагноза ХБП необходимо наличие признаков повреждения почек. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 ХБП диагностируется даже в отсутствие маркеров повреждения почек.

На основании категорий СКФ и уровня альбуминурии больных ХБП стратифицируют по риску сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов, поскольку СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение (табл. 40) [800, 805–808].

Рекомендуется рассчитывать СКФ по формуле CKD-EPI, кроме особых ситуаций (табл. 41, 42), а количественное определение уровня альбуминурии в разовой или утренней моче проводить с поправкой на уровень креатинина мочи. Если отношение альбумина к креатинину в моче (Ал/Кр) >30 мг/г (>3 мг/ммоль), результат необходимо подтвердить повторными анализами через 3 месяца или ранее. Если признаки ХБП отсутствуют, рекомендуется ежегодный контроль вышеназванных показателей.

У пациентов с ХБП необходимо оценивать уровни СКФ и альбуминурии не реже одного раза в год, чаще следует мониторировать функцию почек у больных с высоким риском прогрессирования и в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии (табл. 43).

Под прогрессированием ХБП понимают снижение уровня СКФ на категорию или больше. Пациентам с прогрессирующим течением ХБП необходима коррекция проводимой терапии, а также дополнительное обследование для выявления обратимых причин ухудшения функции почек.

Больные СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С1-3) в большинстве случаев должны находиться под наблюдением терапевтов, а наблюдение нефролога показано всем больным СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП С4-5).

Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных ХСН наравне с тяжестью ХСН и ФВ ЛЖ. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизмененной систолической функции – в 2,9 раза. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера – увеличения плазменной концентрации НУП [656, 809]. У трети больных с ОСН и в 25–70% случаев ОДСН развивается ОПП, которое ассоциируется с более продолжительной госпитализацией и большей частотой повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, прогрессированием ХБП, повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности [804].

У пациентов с СН, особенно при уже имеющихся признаках почечной дисфункции, прогрессирующее нарастание уровня креатинина сыворотки нередко наблюдают после назначения блокаторов РААС на фоне диуретической терапии, а также в сочетании с рентгеноконтрастными препаратами, нефротоксичными антибиотиками, НПВП. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает применение этих классов препаратов у больных ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. В то же время следует учитывать, что у большинства пациентов с СН ухуд-

Таблица 42. Номограмма определения стадии хронической болезни почек по формуле CKD-EPI (http://medpro.ru/groups/khronicheskaya_bolezn_pochek_prilozhenie)

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
Женщины, европеоидная раса								
40	144	135	125	117	109	102	95	1
50	134	125	117	109	101	94	88	2
60	126	118	110	102	95	89	83	
70	108	100	94	87	81	76	71	
80	92	85	80	74	69	65	60	
90	80	74	69	64	60	56	52	3а
100	70	65	61	57	53	49	46	
110	62	58	54	51	47	44	41	3б
120	56	52	49	45	42	40	37	
130	51	48	44	41	38	36	33	
140	47	43	40	38	35	33	31	
150	43	40	37	35	32	30	28	4
160	40	37	34	32	30	28	26	
170	37	34	32	30	28	26	24	
180	34	32	30	28	26	24	23	
190	32	30	28	26	24	23	21	
200	30	28	26	25	23	21	20	
210	29	27	25	23	22	20	19	
220	27	25	23	22	20	19	18	
230	26	24	22	21	19	18	17	
240	24	23	21	20	18	17	16	
250	23	22	20	19	17	16	15	
260	22	21	19	18	17	16	14	5
270	21	20	18	17	16	15	14	
280	20	19	18	16	15	14	13	
290	19	18	17	16	15	14	13	
300	19	17	16	15	14	13	12	
310	18	17	15	14	13	13	12	
320	17	16	15	14	13	12	11	
330	17	15	14	13	12	12	11	
340	16	15	14	13	12	11	10	
350	15	14	13	12	12	11	10	
360	15	14	13	12	11	10	10	
370	14	13	12	12	11	10	9	
380	14	13	12	11	11	10	9	
390	13	13	12	11	10	9	9	
400	13	12	11	11	10	9	9	
410	13	12	11	10	10	9	8	
420	12	11	11	10	9	9	8	
430	12	11	10	10	9	8	8	

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
Мужчины, европеоидная раса								
40	163	152	141	132	123	114	107	1
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	2
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	3а
120	75	69	65	60	56	52	49	
130	68	63	59	55	51	48	44	3б
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	4
200	40	37	35	33	30	28	26	
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	
330	22	20	19	18	17	15	14	5
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
Женщины, монголоидная раса								
40	151	141	132	123	114	107	99	1
50	141	131	122	114	106	99	92	
60	133	124	115	107	100	93	87	2
70	113	105	98	92	85	80	74	
80	96	90	84	78	73	68	63	
90	83	78	72	68	63	59	55	3а
100	73	68	64	59	55	52	48	
110	65	61	57	53	49	46	43	3б
120	59	55	51	48	44	41	39	
130	53	50	46	43	40	38	35	
140	49	46	42	40	37	34	32	
150	45	42	39	36	34	32	29	4
160	42	39	36	34	31	29	27	
170	39	36	34	31	29	27	25	
180	36	34	31	29	27	25	24	
190	34	31	29	27	25	24	22	
200	32	30	28	26	24	22	21	
210	30	28	26	24	23	21	20	
220	28	26	25	23	21	20	19	
230	27	25	23	22	20	19	18	
240	25	24	22	21	19	18	17	
250	24	23	21	20	18	17	16	
260	23	22	20	19	17	16	15	
270	22	21	19	18	17	16	14	5
280	21	20	18	17	16	15	14	
290	20	19	18	16	15	14	13	
300	19	18	17	16	15	14	13	
310	19	17	16	15	14	13	12	
320	18	17	16	15	14	13	12	
330	17	16	15	14	13	12	11	
340	17	16	15	14	13	12	11	
350	16	15	14	13	12	11	11	
360	16	15	14	13	12	11	10	
370	15	14	13	12	11	11	10	
380	15	14	13	12	11	10	10	
390	14	13	12	11	11	10	9	
400	14	13	12	11	10	10	9	
410	13	12	12	11	10	9	9	
420	13	12	11	10	10	9	8	
430	13	12	11	10	9	9	8	

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
Мужчины, монголоидная раса								
40	172	160	149	139	130	121	113	1
50	157	146	136	127	118	110	103	
60	145	136	126	118	110	102	95	
70	136	127	119	111	103	96	90	
80	129	120	112	105	98	91	85	2
90	112	104	97	90	84	78	73	
100	98	92	85	80	74	69	64	
110	87	82	76	71	66	62	57	3а
120	79	73	68	64	59	55	52	
130	71	67	62	58	54	50	47	
140	65	61	57	53	49	46	43	3б
150	60	56	52	49	45	42	39	
160	56	52	48	45	42	39	36	
170	52	48	45	42	39	36	34	
180	48	45	42	39	36	34	32	
190	45	42	39	37	34	32	30	
200	42	40	37	34	32	30	28	4
210	40	37	35	32	30	28	26	
220	38	35	33	31	29	27	25	
230	36	33	31	29	27	25	24	
240	34	32	30	28	26	24	22	
250	32	30	28	26	24	23	21	
260	31	29	27	25	23	22	20	
270	30	28	26	24	22	21	19	
280	28	26	25	23	21	20	19	
290	27	25	24	22	20	19	18	
300	26	24	23	21	20	18	17	
310	25	23	22	20	19	18	16	
320	24	22	21	19	18	17	16	
330	23	22	20	19	17	16	15	
340	22	21	19	18	17	16	15	
350	22	20	19	17	16	15	14	5
360	21	19	18	17	16	15	14	
370	20	19	18	16	15	14	13	
380	20	18	17	16	15	14	13	
390	19	18	16	15	14	13	12	
400	18	17	16	15	14	13	12	
410	18	17	15	14	13	13	12	
420	17	16	15	14	13	12	11	
430	17	16	15	14	13	12	11	
440	16	15	14	13	12	12	11	
450	16	15	14	13	12	11	10	
460	15	14	13	13	12	11	10	
470	15	14	13	12	11	11	10	
480	15	14	13	12	11	10	10	
490	14	13	12	12	11	10	9	
500	14	13	12	11	11	10	9	

Таблица 43. Частота обследований в год в зависимости от степени риска прогрессирования хронической болезни почек (снижения СКФ и выраженности альбуминурии)

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г (<3 мг/ммоль)	30-300 мг/г (3–30 мг/ммоль)	>300 мг/г (>30 мг/ммоль)
СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60–89	1 при наличии ХБП	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45–59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30–44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15–29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

* – альбуминурия определяется отношением альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле CKD-EPI.
Комментарии. Окраска ячеек: зеленый – низкий риск (в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый – умеренный, оранжевый – высокий риск, красный – очень высокий риск.
Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год.

шение функции почек на фоне начала терапии иАПФ или АРА ожидаемо, обычно незначительно и в большинстве случаев не должно рассматриваться как повод для отмены [810].

Кроме того, многие препараты с почечным путем экскреции (дигоксин, инсулин, низкомолекулярный гепарин и др.) могут накапливаться у пациентов со сниженной функцией почек, в связи с чем необходимы коррекция дозы этих препаратов с учетом уровня СКФ и иногда контроль их концентрации в плазме крови.

Пациенты с СН находятся в группе риска развития контраст-индуцированного ОПП при проведении им контрастной ангиографии, что требует назначения с целью профилактики пероральной терапии N-ацетилцистеином в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов, но не является основанием для отказа от исследования [804].

Обструкция мочевыводящих путей у пациентов с аденомой простаты может привести к ухудшению функции почек у пожилых пациентов, а на фоне терапии α-адреноблокаторами часто развивается гипотония и задержка натрия и жидкости, что небезопасно при СНнФВ.

Глава 19. Сердечная недостаточность у больных хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой

Согласно результатам многочисленных исследований около 25–30% пациентов с ХСН имеют ХОБЛ. ХОБЛ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза при СН. Сопутствующая ХОБЛ часто способствует декомпенсации СН [811–813].

Так, анализ данных 1020 больных ХСН, наблюдавшихся в специализированной клинике (Италия), показал, что у пациентов с СН и сопутствующей ХОБЛ в течение 12 месяцев смертность была выше на 42% (p=0,01), а число госпитализаций в связи с декомпенсацией СН – на 35% (p=0,05), чем у пациентов без ХОБЛ [814].

Более частое развитие ОДСН у пациентов с ХОБЛ (p<0,001) отмечалось и по результатам ретроспективного наблюдательного многоцентрового исследования, включавшего 4953 пациента с СН [815]. Распространенность ХОБЛ среди больных СН в этом исследовании составила 24,8%, чаще встречалась у мужчин (p<0,001).

Ретроспективный анализ клинических особенностей и исходов у больных (n=48612), госпитализированных по поводу СН с систолической дисфункцией ЛЖ (регистр OPTIMIZE-HF), позволил выявить ХОБЛ в 25% случаев. У больных с СН и ХОБЛ определялось больше сопутствующих заболеваний, они реже получали препараты, рекомендованные для лечения СНнФВ – иАПФ и БАБ во время госпитализации и при выписке (p<0,001). У таких больных отмечалось более длительное пребывание в стационаре (p<0,0001), были выше показатели смертности в стационаре от всех причин (p=0,01) и показатели несердечно-сосудистой смертности (p=0,01) [816]. Аналогичные данные получены и по результатам исследования EVEREST Trial, в котором участвовали 4133 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации СН с ФВ ≤40% [817].

Сердечная недостаточность у больных ХОБЛ может развиваться как вследствие прогрессирования легочной гипертонии (хроническое легочное сердце с правожелудочковой СН), так и в связи с сопутствующими

ИБС и АГ, нередко имеет место СН смешанного генеза [818, 819].

В ряде исследований показано, что у больных ХОБЛ чаще развивается СНсФВ. Так, по данным систематического скрининга в 11 центрах, среди пациентов с СН III–IV ФК (n=532) ХОБЛ встречалась в 35% случаев, при этом распространенность ХОБЛ у пациентов с сохраненной ФВ была значительно выше, чем у больных с низкой ФВ ЛЖ (41% против 31%, p=0,03) [820].

Определенные трудности представляет диагностика СН у больных ХОБЛ и/или БА, что обусловлено прежде всего сходными клиническими симптомами. Так, одышка при физической нагрузке, с одной стороны, является ранним симптомом СН, а с другой – занимает ведущее место в клинике ХОБЛ (БА). Учитывая сложности оценки клинических симптомов, для своевременной диагностики СН у больных ХОБЛ (БА) особую значимость приобретают определение уровня биохимического маркера СН – НУП (BNP или NT-proBNP) и проведение ЭхоКГ исследования [821–823]. Показано выполнение спирометрии в динамике, т. к. известно, что прогрессирование СН приводит к усилению тяжести ХОБЛ. Отмечена отрицательная корреляционная связь между показателями ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких и КДР, КДО правого желудочка (p<0,05) у больных ХОБЛ, госпитализированных по поводу СН [820]. Снижение ОФВ1 является предиктором смертности у больных СН.

Лечение СН у пациентов с ХОБЛ и/или БА должно проводиться в соответствии с национальными и международными рекомендациями.

В ряде исследований продемонстрировано, что иАПФ и АРА у больных с ХОБЛ и СН способны улучшать альвеолярный газообмен, уменьшать вазоконстрикцию и снижать давление в легочных сосудах. Показано благоприятное влияние иАПФ и АРА не только на кардиальные конечные точки, но и на частоту обострений ХОБЛ, госпитализаций и респираторную смертность [824, 825]. Вместе с тем определенную проблему могут представлять сложности в клинической оценке кашля у больных с сочетанием ХСН и ХОБЛ при приеме иАПФ. Учитывая важность иАПФ для лечения пациентов с СН и ФВ <40%, необходимо добиваться правильной оценки самой природы кашля.

У пациентов с БА (или с ХОБЛ и сопутствующей БА) применение иАПФ может приводить к развитию бронхоспазма и одышки из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р). В механизме развития бронхоспазма на прием иАПФ важную роль играет гиперреактивность бронхов [826], в связи с этим при лечении СН у больных БА можно рассмотреть назначение АРА.

Наличие ХОБЛ – самая частая причина отказа от назначения БАБ пациентам с СН. Однако результаты многочисленных исследований доказывают, что лечение селективными БАБ является безопасным для больных ХОБЛ, приводит к незначительному снижению ОФВ1 без отрицательного воздействия на симптомы и качество жизни [827, 828]. Преимущества кардиоселективных БАБ при СН явно превосходят любые потенциальные риски, связанные с ХОБЛ [829, 830].

Результаты мета-анализа 15 наблюдательных исследований с участием 121 956 пациентов с ХОБЛ и ССЗ показали, что применение БАБ приводит к снижению риска не только общей смертности на 28% (p<0,05), но и обострений ХОБЛ на 38% (p<0,05). В подгруппе пациентов с ХОБЛ и СН, получавших БАБ, относительный риск общей смертности составил 0,74 (0,58–0,93), т. е. снижался на 26% [831]. Более низкая частота обострений ХОБЛ у пациентов, принимавших БАБ, продемонстрирована в ряде наблюдательных исследований и их мета-анализах [832].

Однако в настоящее время нет убедительных данных о безопасности применения БАБ при любой тяжести ХОБЛ, их назначение требует контрольной спирометрии и оценки риска для пациентов [833].

Бронхиальная астма является относительным противопоказанием для назначения БАБ.

При невозможности назначения БАБ (БА, крайне тяжелая ХОБЛ) у больных ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40%, имеющих синусовый ритм с ЧСС >70 уд./мин, должен применяться ивабрадин для снижения риска суммы смертей от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций из-за ХСН (IIa C). Учитывая важность контроля ЧСС у больных ХСН для улучшения прогноза, с одной стороны, и высокий процент развития синусовой тахикардии у больных ХОБЛ в условиях длительного приема бронходилататоров, с другой, использование, как правило, БАБ в низких и средних дозах, при сохранении симптомов СН, синусовом ритме и ЧСС >70 уд./мин в дополнение к терапии БАБ следует назначать ивабрадин (IIa B). Ретроспективный анализ результатов исследования SHIFT, в котором участвовали пациенты (n=6500) с ишемической и неишемической этиологией СН с ФВ<35%, показал, что в подгруппе больных ХОБЛ (n=730) применение ивабрадина сопровождалось достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций в связи с ухудшением СН на 14% (p<0,05), при этом ивабрадин не оказывал негативного влияния на показатели функции внешнего дыхания (ОФВ1) [834].

Диуретики больным ХОБЛ следует назначать осторожно, начиная с небольших доз, так как при развитии правожелудочковой СН выброс больше зависит от преднагрузки, а чрезмерное сокращение внутрисосудистого

объема жидкости может сопровождаться уменьшением наполнения ПЖ и снижением сердечного выброса. Кроме того, активная диуретическая терапия может привести к повышению вязкости крови.

При лечении ХОБЛ у пациентов с СН необходимо учитывать побочные эффекты бронходилататоров, в частности, β^2-агонистов, к которым относятся: тахикардия, экстрасистолия, гипокалиемия и гипомагниемия, увеличение риска внезапной сердечной смерти. В одном из наблюдательных исследований показан повышенный риск смерти и госпитализаций у больных СН с систолической дисфункцией, принимавших ингаляционные β^2-агонисты [835]. В связи с этим следует на время прекратить применение β^2-агонистов у пациентов с тяжелой СН, которые их используют для лечения ХОБЛ. Антихолинергические препараты длительного действия остаются препаратами первого выбора при лечении ХОБЛ в сочетании с ССЗ.

Прием пероральных кортикостероидов у больных ХОБЛ вызывает реабсорбцию натрия и воды, что может приводить к декомпенсации СН, однако эта проблема нивелируется при приеме ингаляционных кортикостероидов.

Таким образом, трудности диагностики и лечения ХСН у больных ХОБЛ и/или БА определяют необходимость совместных усилий кардиолога и пульмонолога, особенно в случаях декомпенсации СН и обострения ХОБЛ (БА).

Глава 20. ХСН и сахарный диабет

Наличие СД и даже просто инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН, причем в максимальной степени увеличение риска отмечается у женщин [179, 836]. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов [180–182]. Поэтому успешное лечение пациентов с СД и его осложнениями позволяет существенно уменьшать риск развития ХСН (IIa A) [148, 183–186].

Прием инсулина и препаратов сульфанилмочевины не улучшает течения ХСН, и их назначение у пациентов с СД 2 типа рекомендуется лишь при невозможности контролировать уровень глюкозы другими способами (IIb B).

Первым выбором для больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа является назначение метформина, способного замедлять прогрессирование ХСН, в том числе и при низкой ФВ ЛЖ и сочетании ХСН с нарушением функции почек (IIa B) [837, 838].

Другие инсулиносенситайзеры, в том числе тиазолидиндионы (пиоглитазон и росиглитазон), усугубляют декомпенсацию и повышают риск задержки жидкости, поэтому они не могут быть рекомендованы при сочетании ХСН и СД 2 типа (III A) [204, 839].

Ингибиторы фермента ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин и ситаглиптин) в лучшем случае не ухудшают течение ХСН и не могут считаться приоритетными при сочетании декомпенсации и СД 2 типа (IIb B) [198–200]. Агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, албиглутид, семаглутид, ликсисенатид), несмотря на умеренное снижение сердечно-сосудистого риска, также не оказали значимого влияния на риск ХСН (IIb B) [201–203, 840].

Наибольшее внимание в настоящее время уделяется препаратам класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT-2), которые, кроме умеренного снижения уровня глюкозы, обладают натрий- и диуретическим свойствами, снижают уровень АД (дополнительно к иАПФ, АРА), уменьшают массу тела и предотвращают риск развития ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включая саму ХСН. Эмпаглифлозин в проспективном рандомизированном клиническом исследовании доказал способность на 39% снижать риск развития ХСН [187]. Сходные результаты были продемонстрированы в мета-анализе исследований с дапаглифлозином [210]. Таким образом, необходимо рассмотреть назначение препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT-2 ингибиторы), предпочтительнее эмпаглифлозина, для снижения риска смерти и развития новых случаев ХСН при минимуме побочных реакций и отсутствии гипогликемии (IIa B).

Алгоритм стратификации выбора инициирующей сахароснижающей терапии у больных ХСН и СД 2 типа при учете вышеизложенных особенностей должен соответствовать общим принципам оказания специализированной помощи больным СД 2 типа, принятым в Российской Федерации [2].

Среди основных средств лечения ХСН у пациентов с СД преимущество имеют иАПФ и АРА, которые, с одной стороны, уменьшают риск развития диабета, а с другой, уменьшают шансы на развитие ХСН у больных СД [837]. В то же время применение БАБ и диуретиков может ухудшать течение СД (IIb B) [148, 841]. Учитывая, что положительные эффекты БАБ при СД сохраняются, отказываться от такой терапии у больных, перенесших ОИМ и имеющих симптомы ХСН, нецелесообразно [842]. В данном случае выбор должен быть сделан в пользу бисопролола, не ухудшающего чувствительность тканей к инсулину [843], или БАБ с вазодилатирующими свойствами – карведилола, снижающего инсулинорезистентность [844], или небиволола, предупреждающего развитие инсулинорезистентности и новых случаев СД [386, 845].

Карведилол имеет достоверное преимущество перед метопрололом по контролю уровня гликемии, а также по снижению риска прогрессирования диабета и появле-

ния новых случаев диабета у больных с уже развившейся ХСН (IIa B) [846, 847].

С появлением в клинической практике нового класса препаратов – АРНИ стали известны их преимущества перед иАПФ и АРА в контроле уровня гликированного гемоглобина и потребности в дополнительном назначении инсулина и других сахароснижающих препаратов, что важно для больных с высоким кардиометаболическим риском [368].

Глава 21. Депрессивные и тревожные расстройства у пациентов с СН

Распространенность симптоматики депрессии и/или тревоги, по данным различных исследований, достигает 14–38% среди пациентов с ХСН [848, 849]. Симптомы депрессии чаще встречаются у женщин. По данным исследования ШАНС, депрессивная симптоматика надпорогового уровня встречалась примерно у 50% женщин, включенных в исследование, и только у 30% мужчин [255]. В мета-анализе Rutledge и соавт. [848] (по данным 16 исследований) средняя встречаемость депрессии у женщин составила 32%, у мужчин – 26% [848, 850].

21.1. Рутинный скрининг на депрессию пациентов с СН и оценка прогностической важности

Во многих клинических исследованиях было показано, что наличие депрессии может существенно ухудшать прогноз пациентов с СН: увеличивать количество госпитализаций и их продолжительность, негативно влиять на качество жизни [851–855]. Наличие депрессии также значительно увеличивает затраты на лечение пациентов с ХСН [856, 857], что неудивительно, так как многие западные экспертные сообщества, например, Американская ассоциация сердца (AHA) [858] и Национальный институт клинической экспертизы в области здравоохранения Великобритании (NICE)[4] рекомендуют рутинный скрининг на наличие депрессии у всех пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а рабочая группа по профилактической медицине США (The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)) [859] рекомендует рутинный скрининг на депрессию всех взрослых, обращающихся за медицинской помощью.

Однако до сих пор не было получено весомых доказательств того, что скрининг и медикаментозное лечение депрессии положительно влияют на прогноз пациентов с СН [860, 861]. В исследовании Faller H. и соавт. у 863 пациентов при наблюдении в течение года оценивался эффект депрессии в качестве независимого прогностического фактора смертности. В данной работе было показано, что симптомы депрессии переставали быть независимыми предикторами смертности после того, как в модель анализа вводились данные Канзасского опросника качества жизни ОР=0,90, (95% ДИ: 0,82–0,99; p=0,025) [862]. Это явление вполне понятно, если учесть, что симптомы депрессии и тревоги в подавляющем большинстве случаев отражают реакцию пациента на симптоматику сердечно-сосудистой патологии, которая угрожает как качеству, так и самой жизни лиц, страдающих СН. Симптомы депрессии и тревоги уменьшаются, если тяжесть СН (а следовательно, и степень угрозы) снижается на фоне лечения [863, 864]. Высока вероятность того, что поголовный скрининг пациентов с сердечно-сосудистой патологией на наличие депрессии может вести к гипердиагностике и, как следствие, к назначению антидепрессантов в ситуации, когда в этом нет необходимости. Тем самым пациенты могут подвергаться необоснованному риску, связанному с побочными эффектами и нежелательными взаимодействиями антидепрессантов, в особенности, если диагностика и назначение психотропных препаратов производится не специалистами в области психического здоровья, а как это принято в большинстве европейских стран и Северной Америке – врачами общей практики.

По данным российских исследований, примерно у 60% больных симптомы тревоги и депрессии по степени выраженности и времени персистирования соответствуют критериям психологических («нормальных») реакций больных на тяжелое соматическое страдание – ХСН. Еще в 40% наблюдений симптоматика весьма вероятно отражает патологическую депрессивную реакцию (F43.2 – расстройство приспособительных реакций МКБ 10). Депрессивная симптоматика у пациентов в подавляющем числе случаев является обратимой и снижается без специфической терапии на фоне улучшения соматического состояния [255, 865]. Так, подавляющее большинство психоэмоциональных нарушений у пациентов в популяции ШАНС носило обратимый характер и уменьшалось параллельно с улучшением клинического состояния. Таким образом, наблюдался соматопсихический параллелизм – феномен, отражающий наличие прямой зависимости динамики клинического состояния пациентов и выраженности симптомов депрессии и тревоги [255].

В этом же исследовании, изучавшем прогностическую значимость депрессии и тревоги и включавшем в модели показатели, отражающие реакцию больного на соматическое заболевание (Канзасский опросник качества жизни) или тяжесть симптоматики (ШОКС), тревога и депрессия не показали независимого влияния на госпитализации и смертность у пациентов

[4] – Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management NICE guidelines [CG91].

с ХСН. Было показано, что увеличение суммы баллов по ШОКС является независимым (от других показателей ХСН, а также пола и возраста) и модифицируемым (с помощью лечения) фактором, влияющим на депрессию и/или тревогу у больных ХСН [255]. Соответственно, подавляющему большинству больных ХСН с впервые выявленными симптомами депрессии и тревоги слабой и умеренной степени выраженности не требуется консультация психиатра и назначение антидепрессантов. Однако все вышеизложенное отнюдь не означает, что тревожно-депрессивная симптоматика у пациентов с СН должна оставляться без внимания. Известно, что пациенты с депрессией имеют более выраженное снижение когнитивных функций [852] и влияние депрессии на течение ХСН может проявляться через поведенческие факторы: низкую приверженность к здоровому образу жизни, соблюдению рекомендаций врача и более высокую склонность к бытовому поведению, увеличивающему сердечно-сосудистый риск, такому как курение, малоподвижный образ жизни, несбалансированная диета и употребление алкоголя [256].

21.2. Диагностика депрессии в условиях общесоматического стационара и амбулаторно кардиологами, терапевтами и врачами общей практики

Медицинские работники, которые лечат пациентов с ХСН, должны быть насторожены в отношении возможности развития у них депрессивных и/или тревожных расстройств. При наличии жалоб на плохое настроение, необоснованную усталость, апатию, отсутствие интереса к делам, которые раньше вызывали интерес, необъяснимый болевой синдром следует провести диагностику с помощью одной из рекомендованных шкал, а затем составить план лечения в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 10.

Для использования у пациентов с СН валидирована шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI) [866] и «Cardiac Depression Scale» (не переведена на русский язык) [867]. Также в исследованиях, изучающих депрессию у пациентов с СН, активно используются гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale), шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Scale) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) [866, 868–870].

21.3. Немедикаментозное лечение депрессии и тревоги у пациентов с СН.

При выборе метода лечения депрессии и тревоги предпочтение должно отдаваться немедикаментозным методам ведения пациентов.

К таким воздействиям, показавшим эффективность в отношении снижения симптоматики депрессии и тревоги, относятся обучение и активный амбулаторный контроль (I A) [234, 237, 871–874]. По данным исследования ШАНС [234, 875], программа обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с выраженной СН (III–IV ФК) и депрессией и/или тревогой положительно влияла на психоэмоциональное состояние пациентов. Это влияние было связано как с ее кардио-психическим (нормализацией психоэмоционального состояния за счет снижения тяжести СН), так и у части больных (женщин), прямым психотерапевтическим эффектом. У пациентов из группы воздействия увеличивалась вероятность снижения уровня тревоги (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,542–2,998; p<0,0001) и депрессии (ОШ=2,3595% ДИ: 1,69–3,26; p<0,0001) [876].

Обучение больных навыкам самоконтроля и самопомощи может выполнять роль психотерапевтического воздействия – когнитивно-поведенческой психотерапии, в ходе которой добиваются большей адекватности переживаний и эмоций пациентов, правильной оценки угрозы, сопряженной с заболеванием. Также в рамках мультидисциплинарных программ ведения пациентов с СН (Программы управления заболеванием) хорошую эффективность в отношении снижения симптоматики депрессии и тревоги показали когнитивно-поведенческая терапия (IIa B) [877, 878] и физические тренировки (I A) [878, 879].

21.4. Медикаментозное лечение депрессии и тревоги у пациентов с СН

В настоящее время не существует убедительных данных о положительном влиянии лечения психотропными препаратами на прогноз пациентов с СН. Результаты 2 крупных проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, изучавших влияние антидепрессантов, не продемонстрировали статистически значимого влияния ни на течение СН, ни на динамику депрессивной и тревожной симптоматики по сравнению с плацебо. Так, в исследовании SADHEART–HF 469 пациентов в течение 12 недель наблюдения получали сертралин или плацебо. После 12 недель терапии сертралином не было получено достоверной разницы с плацебо по влиянию на депрессию (ОШ=1,3; 95% ДИ: – 3,5–6,1; p=0,59), а также на комбинированный показатель – сердечно-сосудистый статус. Пропорция пациентов, у которых этот комбинированный показатель ухудшился, улучшился или не изменился, составил для группы сертралина 29,9, 40,6, 29,5% и 31,1, 43,8, 25,1% соответственно в группе плацебо (p=0,78). При последующем наблюдении в течение 24 недель также не было получено разницы в выживаемости пациентов из группы сертрали-

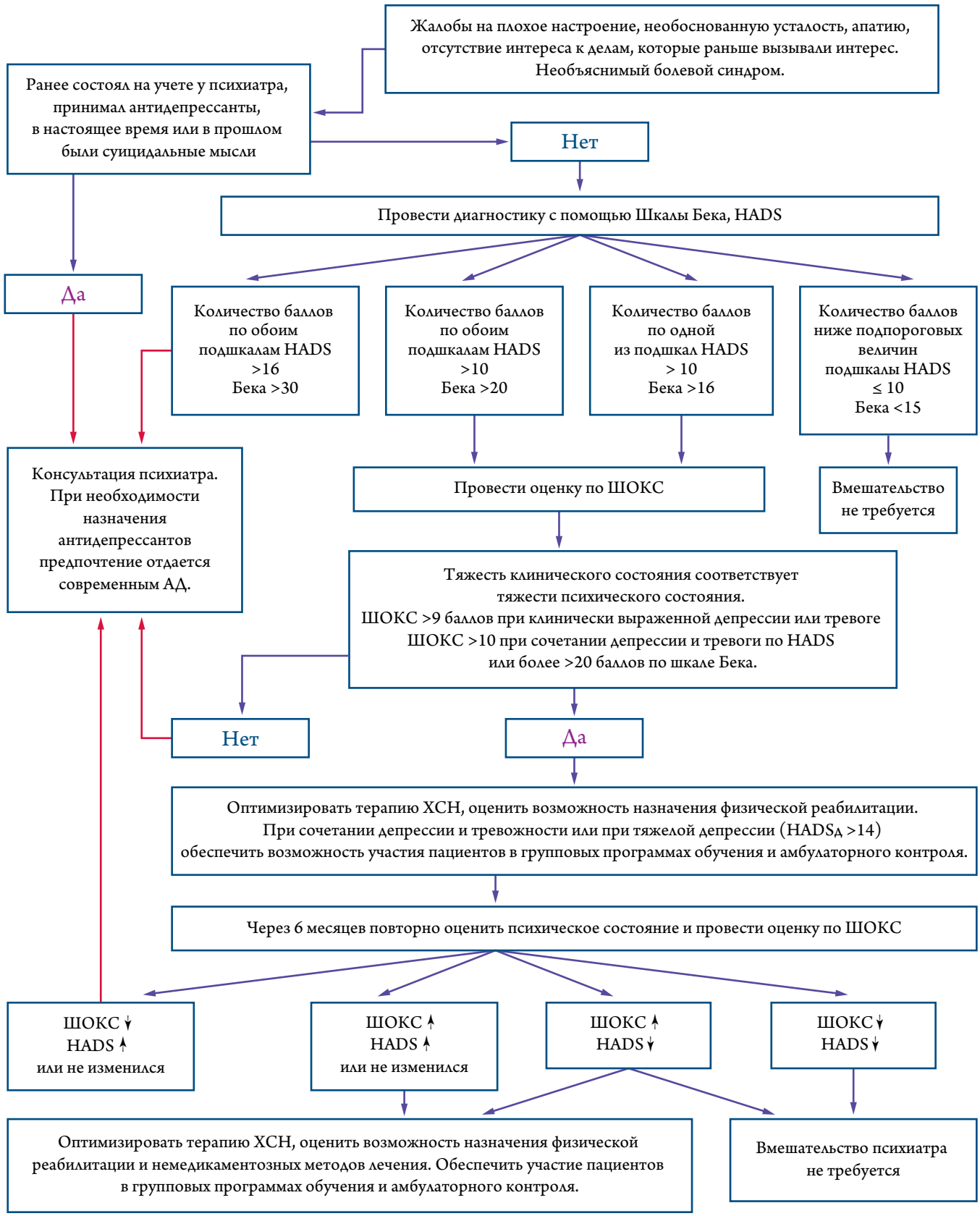


Рисунок 10. Алгоритм ведения пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой

на по сравнению с группой плацебо (ОР=1,3; 95% ДИ: 0,66–2,58; p=0,45) [880].

В исследовании MOOD-HF продолжительность терапии антидепрессантом составила уже 2 года. В дополнение к оптимальной терапии СН пациенты были рандомизированы на прием эсциталопрама (185 пациентов) или плацебо (187 пациентов). Скорректированный относительный риск составил для первичной комбинирован-

ной конечной точки (общая смертность и госпитализации) 0,99 (95% ДИ: 0,77–1,28; p=0,95). Межгрупповая разница по вторичной конечной точке (изменение баллов по шкале оценки депрессии (MADRS)) составила – 0,9 (95% ДИ: – 2,6–0,7; p=0,26) [881].

Если назначение антидепрессантов все же требуется, предпочтение должно отдаваться сертралину и эсциталопраму, безопасность которых была продемонстрирована у пациентов с СН (IIb B) [880, 881]. Пациентам с СН противопоказано назначение трициклических антидепрессантов (имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, кломипрамин) и нейролептиков (галоперидол, дроперидол, тиоридазин, пимозид и др.), обладающих доказанным кардиотоксическим эффектом, так как они могут вызывать снижение АД, ухудшение течения СН и аритмии (III A) [882–886].

Глава 22. Саркопения

Согласно Европейскому консенсусу по саркопении (2010) это заболевание связано со старением организма – потерей мышечной массы, сопровождающейся снижением ее силы и производительности [887]. Различают первичную (связанную со старением) и вторичную (связанную с хроническими заболеваниями, образом жизни или недостатком питания) саркопении.

В зависимости от используемого метода диагностики распространенность саркопении в популяции оценивается от 9 до 18% [888]. Показано, что у пациентов с ХСН заболеваемость саркопенией в среднем на 20% выше, чем у здоровых лиц того же возраста [889]. Недавние исследования показывают еще более высокую распространенность саркопении у молодых лиц, страдающих ДКМП – 47% [890].

Саркопения диагностируется при снижении мышечной массы более 2 стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и этнической принадлежности. Наиболее распространенным методом диагностики для определения объема мышечной массы является денситометрия[5]. Снижение мышечной массы должно сочетаться со снижением скорости ходьбы (менее 0,8 м/с при выполнении 4-метрового теста) [887]. Для диагностики выраженности саркопении может также применяться оценка силы мышц. В клинической практике для этого обычно оценивается сила сжатия динамометра. Для лиц старше 70 лет нормальные показатели соответствуют 33 кг для мужчин (правая рука) и 20 кг для женщин (правая рука) [891].

Изменения мышечного аппарата при саркопении характеризуются снижением массы мышечной ткани, инфильтрацией мышц жировой и соединительной тканью. Патологическое увеличение катаболизма мышечной ткани приводит к нарушению толерантности к физической нагрузке, дыхательной недостаточности и нарушениям хронотропной функции, а также к резистентности к инсулину. При этом ИМТ может оставаться относительно стабильным. Саркопения может развиваться и у пациентов с повышенным весом. Механизмы развития саркопении при ХСН включают снижение концентрации анаболических гормонов (тестостерона, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста), увеличение апоптоза миоцитов, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, снижение функции митохондрий.

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения саркопении. Самым эффективным методом лечения саркопении являются физические тренировки, направленные на увеличение силы мышц (I B) [892–895]. Они положительным образом влияют на все патогенетические факторы, принимающие участие в развитии этого состояния. Более выраженные результаты достигаются при совместном назначении физических тренировок и нутритивной поддержки [896–901].

Саркопения у пациентов с ХСН может прогрессировать до состояния кахексии [902], которая ассоциирована с резким ухудшением прогноза [903, 904].

Глава 23. Кахексия

Кахексия – это генерализованный процесс потери мышечной, жировой и костной ткани. Кахексия диагностируется в случае документированной непреднамеренной потери массы тела на 5 и более кг или более чем на 7,5% от исходной (вес без отеков, т. е. вес пациента в компенсированном состоянии) массы тела за 6 месяцев. Распространенность кахексии у пациентов с ХСН достигает 10%. Распространенность кахексии увеличивается с продолжительностью течения ХСН, возрастом и более продвинутыми стадиями ХСН. Показано, что 18-летняя смертность пациентов с кахексией достигает 50% даже при применении самых современных методов лечения [904].

Причины кахексии носят комплексный характер и включают в себя увеличение системного воспаления, нейрогуморальный дисбаланс и недостаточное питание. У пациентов с ХСН может страдать и усвоение питательных веществ из-за отека стенки кишечника, приводящего к мальабсорбции жирорастворимых витаминов и неэффективной клеточной абсорбции, снижению секретор-

[5] – Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. Методические рекомендации. Второе издание, дополненное (ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ Федеральный научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии Министерства здравоохранения Российской Федерации). https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod.rekomendacii_densitometria.pdf

ной активности пищеварительной системы, атрофии ворсинок в тонкой кишке, ишемии кишечной стенки, а также к потере альбумина из лимфатических сосудов кишечной стенки [243]. Лечение кахексии может включать, в зависимости от потребностей пациента, стимуляторы аппетита, физические тренировки, анаболические гормоны (тестотерон), пищевые добавки (питательные смеси, мультивитамины, витамин D) (IIb B) [887, 901, 905]. В исследовании COPERNICUS было показано замедление прогрессирования кахексии у пациентов, получавших карведилол. Пациенты в группе карведилола имели на 33% меньше шансов на дальнейшую потерю веса (>6%) (95% ДИ: 14–48%, p=0,002) и имели на 37% выше шанс набора веса (≥5%) (95% ДИ: 12–66%, p=0,002) [906].

Глава 24. Анемии и дефицит железа у пациентов с СН

Анемия является независимым фактором плохого прогноза у пациентов с СН [907–909].

В различных исследованиях встречаемость анемии в зависимости от тяжести СН и использованных критериев анемии оценивалась от 10 до 50%. Анемия чаще встречается у женщин, пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек. Этиология анемий у пациентов СН разнообразна и включает несколько патогенетических механизмов. К ним относятся дефицит алиментарного железа; нарушение его всасывания, связанное с хроническим воспалением; снижение выработки эритропоэтина и нарушение чувствительности к эритропоэтину. При этом среди всех случаев анемии у пациентов с ХСН 75% относятся к железодефицитным состояниям [910]. Однако у пациентов с продвинутыми стадиями ХСН может также наблюдаться анемия хронических болезней. В ее основе лежит несколько механизмов: нарушения метаболизма железа (реутилизации железа из макрофагов), супрессия эритропоэза провоспалительными цитокинами, подавляющими действие эритропоэтина, неадекватная продукция эритропоэтина [911–913].

Анемия диагностируется при концентрации гемоглобина менее 110 г/л. Диагноз железодефицитной анемии (ЖДА) устанавливается на основании комплекса лабораторных показателей, включающих, помимо сниженной концентрации гемоглобина, и нарушение морфологии эритроцитов (гипохромию, микроцитоз), а также доказанный дефицит железа (ДЖ) (уровень сывороточного железа <12,5 мкмоль/л, ферритин сыворотки <30 мкг/л, коэффициент насыщения трансферрина <17%)[6].

В мета-анализе, включившем 153180 пациентов и 111 исследований, было показано, что наличие анемии приводило к увеличению летальности: скорректированное ОР=1,46 (95% ДИ: 1,26–1,69; p<0,001) [914].

Тем не менее эритропоэтин-стимулирующий агент – дарбэпоэтин-альфа не улучшал клинические исходы (количество госпитализаций и смертность) у пациентов с СНнФВ. При этом достоверно в 3,5 раза увеличивался риск тромбозов и эмболий и в 1,7 раза –мозговых инсультов [915]. Эритропоэтин не должен применяться в лечении больных ХСН даже при сниженном уровне гемоглобина (III A). Тем самым при лечении анемии необходимо ликвидировать причины, приводящие к ней, в том числе ДЖ.

В настоящее время ДЖ рассматривается как самостоятельное важное коморбидное состояние у пациентов с СН.

Распространенность ДЖ у пациентов с ХСН составляет 24–78% [916]. Он более характерен для женщин и встречается чаще у пациентов с III–IV ФК и у пациентов с высокими уровнями С-реактивного белка и МНУП [917]. При этом ДЖ не всегда сочетается с анемией.

Было показано, что ДЖ приводит к нарушению функции митохондриального дыхания, вносит вклад в снижение контрактильности и релаксации миокарда [918].

У пациентов с ХСН ДЖ может быть связан с нарушениями питания, характерными для пациентов с ХСН (см. главу «Немедикаментозные методы лечения и образ жизни пациентов с ХСН»), потерями в результате недиагностированных кровотечений из ЖКТ и с нарушением реутилизации из ретикулоэндотелиальной системы.

Дефицит железа вне связи с развитием анемии является неблагоприятным прогностическим фактором, определяющим высокую смертность, частые повторные госпитализации, снижение функциональной способности пациентов [578, 917]. В исследованиях, изучавших ДЖ у госпитализированных пациентов, было показано, что наличие ДЖ связано с увеличением частоты повторных госпитализаций, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и общей смертности [578, 919]. ДЖ при ХСН диагностируется при снижении уровня ферритина <100 мкг/л или при уровне ферритина 100–299 мкг/л при условии, что сатурация трансферрина <20% [4].

Мета-анализ исследований с применением препаратов в/в железа в течение года показал снижение количества госпитализаций, уменьшение симптомов СН, улучшение функциональных возможностей и качества жизни пациентов с СНнФВ [915].

Хотя пероральные препараты железа кажутся удобнее парентеральных, они оказывают медленное действие, неэффективны при синдроме нарушенного всасывания и часто вызывают нежелательные реакции со сто-

[6] – Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. http://nodgo.org/

роны ЖКТ (10–40% пациентов), которые снижают приверженность к лечению. Контролируемые исследования также подтвердили неэффективность использования препаратов железа внутрь в лечении больных ХСН [920]. При СН наибольшую эффективность в лечении ДЖ и ДЖ в сочетании с ЖДА показали внутривенные препараты железа. В 2 крупных исследованиях CONFIRM-HF [921] и FAIR-HF [922] были продемонстрированы уменьшение явлений анемии и улучшение клинического состояния у пациентов с ХСН [923–925]. В наиболее крупном РКИ (FAIR – HF) с участием и российских центров использовался препарат феринжект (железа карбоксимальтозат) [926]. Это вещество является стабильным мононуклеарным комплексом железа, не вызывающим гиперчувствительность, что позволяет быстро (в течение 15 минут) ввести высокую дозу железа (1000 мг), которое медленно высвобождается, что позволяет проводить инъекции 1 раз в неделю. При этом железо оптимально распределяется в организме, включая печень, селезенку и костный мозг [927].

В исследовании FAIR–HF введение феринжекта в сравнении с контролем приводило к достоверному улучшению клинического состояния уже после 2-й инъекции. Суммарно 50% пациентов, получавших феринжект, и лишь 28% в контроле отметили значительное улучшение клинического состояния, а 47% достигли I ФК ХСН (против 30% в контроле). Увеличение дистанции 6-мин ходьбы составило 39 метров (против 8 метров в контроле), и СКФ увеличилась на 4 мл/мин/1,73 м^2, что свидетельствует об улучшении функции почек. При этом не отмечались серьезные побочные эффекты, что позволяет рекомендовать подобное лечение больным ХСН с ЖДА [926] (IIa B).

Ни в одном из описанных исследований не изучалось влияние в/в препаратов железа на смертность, также нет данных о сравнительной эффективности данного вида лечения у пациентов с ДЖ и ДЖ + ЖДА. Отсутствуют данные об эффективности и безопасности терапии в/в препаратами железа у пациентов с СНпФВ и СНсФВ.

В связи с недостаточностью данных рекомендуется активно выявлять и корригировать причины, приводящие к ДЖ у пациентов с ХСН (алиментарные нарушения, приводящие к дефициту макро- и микронутриентов, желудочно-кишечные кровотечения).

Глава 25. Хроническая сердечная недостаточность после химио-лучевой терапии онкологических заболеваний

В последнее время кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения, уделяется все большее внимание. Это объясняется тем, что в настоящее время в связи с усовершенствованием методов лечения увеличиваются продолжительность жизни и безрецидивная выживаемость онкологических больных. Некоторые онкогематологические заболевания в определенной стадии могут быть полностью излечимы (например, лимфома Ходжкина), при многих других онкологических заболеваниях достигаются длительные ремиссии (например, при раке молочной железы). В основе достижений современной онкологии лежит применение эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. В то же время некоторые из этих средств, а также лучевая терапия у части больных приводят к развитию различных осложнений. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений полихимиотерапии и лучевого лечения. Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития кардиомиопатии токсического характера или лучевого поражения сердца, а зачастую и оба состояния, что нередко оказывается причиной не только снижения качества жизни больных, но и уменьшения ее продолжительности. В современной онкологии используются новые, более агрессивные схемы лечения, что увеличивает риск развития побочных эффектов, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Кардиотоксическим эффектом, который может выражаться и бессимптомными изменениями на ЭКГ, и ИМ, и развитием токсической кардиомиопатии с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов (табл. 44).

В таблице 44 представлены далеко не все известные кардиотоксические воздействия современных противоопухолевых препаратов. При появлении новых лекарств, предназначенных для лечения опухолей, выявляются их новые побочные воздействия на сердечно-сосудистую систему. Все сказанное выше ставит перед терапевтами и кардиологами новые задачи: проведение мероприятий по профилактике таких осложнений, своевременное выявление и лечение кардиотоксичности, развивающейся на фоне или после окончания терапии онкологических заболеваний. Это определяет необходимость совместного наблюдения за такими пациентами онкологов и кардиологов. Самая трудная задача, возникающая перед ними, это решение о возможности или невозможности начала, а также продолжения или прекращения эффективного лечения онкологического заболевания при возникновении признаков дисфункции ЛЖ и/или ХСН.

В настоящее время выделяют 2 «классических» типа кардиотоксичности: I типа – необратимая, в основном

Таблица 44. Нежелательные сердечно-сосудистые эффекты препаратов, применяемых в онкологии

Фармакологическая группа	Представители группы	Область применения в онкологии	Кардиотоксические эффекты
1	2	3	4
Антрациклиновые антибиотики	Даунорубицин, Доксорубицин (Адриамицин), Эпирубицин (Фарморубицин), Идарубицин (Заведос), Митоксантрон	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, проявляющаяся в виде злокачественных новообразований. Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; поджелудочной железы; бронхов и легкого; вилочковой железы (тимуса); костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); молочной железы; шейки матки; эндометрия; яичника; плаценты; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки; головного мозга; надпочечника. Печеночно-клеточный рак. Гепатобластома. Саркома Капоши. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз и другие лейкозы	Нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT и эктопическая активность на ЭКГ. Бессимптомное снижение фракции изгнания (ФИ) ЛЖ. Острый миокардит, перикардит. Транзиторная СН. Внезапная сердечная смерть. ИМ. Токсическая кардиомиопатия с клинической картиной ХСН.
Антиметаболиты: антагонисты пиримидина	5-фторурацил	Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; ободочной кишки; ректосигмоидного соединения; прямой кишки; заднего прохода (ануса) и анального канала; печени и внутрипеченочных желчных протоков; поджелудочной железы; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря.	Бессимптомные и обратимые ишемические изменения на ЭКГ, в том числе желудочковая и наджелудочковая эктопическая активность. Кардиалгии, стенокардия, ИМ, очень редко кардиогенный шок.
	Цитозар	Острый миелобластный лейкоз. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический миелолейкоз (бластный криз). Неходжкинская лимфома	Аритмии. Перикардит. ХСН
Алкалоиды растительного происхождения	Подофиллотоксины. Этопозид.	Злокачественные новообразования желудка; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); яичника; яичка; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома.	Стенокардия, ИМ.
	Таксаны: Доцетаксел, Паклитаксел	Острый миелоидный лейкоз. Злокачественные новообразования: пищевода; желудка; бронхов и легкого; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; мочевого пузыря; головы, лица и шеи. Саркома Капоши. Лейкоз неуточненного клеточного типа	Обратимая брадикардия, нарушение проведения через атриовентрикулярное соединение, предсердные, реже жизнеугрожающие желудочковые аритмии. Стенокардия, ИМ. В сочетании с антрациклинами возможно развитие кардиомиопатии с клинической картиной ХСН.
Алкалоиды растительного происхождения	Алкалоиды Барвинка (Vinca Alkaloid): Винкристин, Винбластин, Виндезин, Винорелбин	Злокачественные новообразования: губы, полости рта и глотки; прямой кишки; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; периферических нервов и вегетативной нервной системы; молочной железы; шейки матки; яичника; плаценты; яичка; почки; мочеточника; мочевого пузыря; надпочечника. Саркома Капоши. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Острый лимфобластный лейкоз. Миелоидный лейкоз. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Доброкачественное новообразование головного мозга и его оболочек.	Стенокардия, ИМ

1	2	3	4
Алкилирующие препараты: хлорэтиламины	Циклофосфамид, Ифосфамид	Злокачественные новообразования: бронхов и легкого; костей и суставных хрящей; молочной железы; шейки матки; яичника; предстательной железы; яичка; почки, кроме почечной лоханки; мочевого пузыря; сетчатки глаза. Болезнь Ходжкина. Диффузная неходжкинская лимфома. Крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Лимфосаркома. Множественная миелома. Острый лимфобластный лейкоз. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Острый миелоидный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	В стандартных схемах химиотерапии может потенцировать кардиотоксический эффект антрациклинов. При проведении высокодозовой химиотерапии возможно снижение амплитуды QRS-комплекса, неспецифические изменения зубца Т на ЭКГ, тахиаритмии. Бессимптомное снижение ФИ ЛЖ. Острый перикардит (чаще геморрагический), редко осложняющийся тампонадой сердца.
Цитостатики	Производные платины: Цисплатин	Злокачественные новообразования миндалины; ротоглотки; носоглотки; желудка; тонкой кишки; прямой кишки; полости носа и среднего уха; придаточных пазух; гортани; бронхов и легкого; костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный); мезотелиальных и мягких тканей; молочной железы; шейки и тела матки; яичника; плаценты; полового члена; предстательной железы; яичка; почечных лоханок; мочевого пузыря; головного мозга; надпочечника. Меланома. Болезнь Ходжкина. Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома. Диффузная неходжкинская лимфома. Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы. Множественная миелома.	Повышает риск тромбообразования. Возможно развитие синусовой брадикардии, блокады левой ветви пучка Гиса, в редких случаях появляются ангинозные боли вплоть до клинической картины ИМ. В отдаленном периоде возможно развитие артериальной гипертензии.
	Другие цитостатики, Амсакрин	Острый лимфобластный лейкоз. Острый миелобластный лейкоз.	Неспецифические изменения на ЭКГ, тахиаритмии, ХСН
Моноклональные антитела	Трастузумаб (Герцептин) Ритуксимаб (Мабтера)	Злокачественное новообразование молочной железы, рак желудка. Крупноклеточная неходжкинская лимфома.	Дилатационная кардиомиопатия с формированием тяжелой ХСН. Потенцируют развитие кардиотоксических осложнений при совместном применении с паклитакселом и антрациклинами. Аритмии, иногда жизнеугрожающие. Стенокардия, ИМ, кардиогенный шок. Клинические проявления ХСН.
Цитокины	Интерфероны: Интерферон-α	Саркома Капоши. Злокачественное новообразование прямой кишки; кожи; женских половых органов; почек, кроме почечной лоханки. Диффузная неходжкинская лимфома. Грибовидный микоз. Волосатоклеточный лейкоз. Хронический миелоидный лейкоз.	Аритмии. Стенокардия, ИМ. Кардиомиопатия с развитием ХСН.
Интерлейкины	Интерлейкин-2	Злокачественное новообразование почки; мочевого пузыря; головного мозга; шейки матки. Меланома.	Аритмии. Стенокардия, ИМ. Кардиомиопатия с развитием ХСН.

связана с применением АА (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют «доксорубициновой кардиотоксичностью»), и II типа – обратимая, примером которой является поражение сердца, развивающееся при применении трастузумаба (герцептина).

25.1. Антрациклиновая кардиотоксичность

К настоящему времени описано большое количество случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения АА, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также с широким их применением в различных схемах химиотерапевтического лечения[7] [928–931].

Недавно было показано, – ключевым медиатором индуцированной АА кардиотоксичности является топоизомераза 2beta. Ингибирование топоизомеразы 2beta антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Кроме того, факторами возникновения доксорубициновой кардиотоксичности также являются активация транскрипци-

[7] – Регистр лекарственных средств (РЛС). Доступно на: https://www.rlsnet.ru/

онного фактора, регулирующего клеточный цикл (p53), и снижение экспрессии разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию активных форм кислорода митохондриями. Следует также сказать, что АА используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, но не как монотерапия. Так, например, для лечения лимфомы Ходжкина применяют циклы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (циклофосфамид, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин), в которых антрациклинами являются только адриамицин и адриабластин[8]. Поэтому об «антрациклиновой кардиотоксичности» при появлении кардиологических осложнений можно говорить, но также необходимо учитывать действие остальных препаратов, входящих в схемы. Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов может развиться в различные сроки от начала лечения. Для антрациклиновой кардиотоксичности принято разделение по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) 2012 г. представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

Острая – возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима.

Остро начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6–2,1% случаев во время химиотерапии или в 1-й год после нее.

Поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6–5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии.

Отдаленная (поздно возникающая) – через 20–30 лет после окончания химиотерапии.

Факторами риска кардиологических осложнений при применении АА считаются: суммарная доза препарата; общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии; скорость и порядок введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст (<15 и >65 лет); женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств; предшествующая терапия АА; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы; гипокалиемия, гипомагниемия [9, 10] [930, 932–934].

В большинстве работ антрациклиновая кардиомиопатия представлена в виде дилатационной или рестриктивной. При этом у взрослых пациентов ремоделирование сердца чаще носит дилатационный характер, а у пациентов, которые получали лечение в детском возрасте – рестриктивный и дилатационный [933, 935]. Выделяют 3 типа ремоделирования сердца под действием АА:

1. Кардиомиопатия с маленькой полостью и нормальной ФВ ЛЖ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких пациентов в дальнейшем симптомы ХСН исчезают).
2. Кардиомиопатия с большой полостью ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ с типичным течением ХСН.
3. Кардиомиопатия с маленькой полостью и низкой ФВ ЛЖ. Эта форма протекает с самым тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, если не проводится трансплантация сердца [936].

С учетом сказанного выше все больные онкологическими заболеваниями, получающие химио-лучевое лечение, могут рассматриваться, как пациенты ХСН стадии А по классификации ACCF/AHA [7], часть из которых пройдут и все остальные стадии.

Таким образом, все лица с онкологическими заболеваниями, получающие химио-лучевое лечение, представляют собой группу пациентов без структурных изменений сердца и/или без симптомов ХСН с высоким риском развития СН – стадия А. У части таких больных умеренно снижается ФВ ЛЖ или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют – стадия В.

Также есть группа пациентов со сниженной или низкой ФВ ЛЖ вследствие кардиотоксичности с симптоматикой ХСН I–IV ФК – стадия С.

И, наконец, часть таких больных с ХСН IV ФК и резистентностью к стандартной лекарственной терапии, которым требуется интервенционное лечение, относится к стадии D.

Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на 2 стратегиях:

1. Снижение потенциальной кардиотоксичности – использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (например, эпирубицина или идарубицина);

[8] – Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. Коллектив авторов под руководством академика РАН В. Г. Савченко, профессора И. В. Поддубной. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина. 2014. Доступно на: http://blood.ru/documents/clinical guidelines/18. klinicheskie-rekomendacii-2014-lx. pdf

[9] – Национальное гематологическое общество. Российское профессиональное общество онкогематологов. Коллектив авторов под руководством академика РАН В. Г. Савченко, профессора И. В. Поддубной. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина. 2014. Доступно на: http://blood.ru/documents/clinical guidelines/18. klinicheskie-rekomendacii-2014-lx. pdf

[10] – Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Кардиологическая токсичность химиотерапевтических препаратов и заболевания сердца, обусловленные проведением лучевой терапии. – М., 2010. – С. 423–33. ISBN 5-9534-0037-3. Доступно на: https://rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010. pdf

Таблица 45. Принципы профилактики антрациклиновой кардиомиопатии

Клиническая ситуация	Профилактика	Ур. доказ.	Класс
Первичная профилактика			
Высокий риск по генотипу больного: высокий уровень Top2b в лейкоцитах, гена гемохроматоза C282Y и т.д.	Дексразоксан, пегилированный липосомальный доксорубицин, длительная инфузия	C	II b
Метастазы рака молочной железы (доза доксорубицина > 300 мг/м^2)	Дексразоксан	A	I
Саркома	Дексразоксан, длительная инфузия	A	II a
ОЛЛ высокого риска у детей	Дексразоксан	A	II a
Все больные, получающие антрациклины	ББ, иАПФ, АРА II	C	II b
Вторичная профилактика			
ЭхоКГ: ФИЛЖ, показатели продольной деформации ЛЖ, тропонин, NT-proBNP патологически изменены	ББ, иАПФ, АРА II	B	II a

2. Использование кардиопротективных агентов – дексразоксана, ББ, иАПФ, АРА на фоне полихимиотерапии [932].

В качестве кардиопротективного препарата, предупреждающего воздействие антрациклинов на миокард, в настоящее время утвержден только дексразоксан (ICRF – 187, Кардиоксан) [932]. Этот препарат является железо-хелатирующим агентом. Продукты его гидролиза способны хелатировать свободное и связанное внутриклеточное железо в миокарде, что ведет к снижению количества ионов железа, которые могут образовывать комплексы с антрациклинами, тем самым уменьшая образование свободных радикалов.

В одном из исследований была также продемонстрирована возможность снижения противоопухолевой эффективности антрациклинов при сопутствующем приеме дексразоксана, которая затем опровергалась многими другими исследованиями [932]. Другим нежелательным, не вполне доказанным эффектом дексразоксана оказался потенциальный риск вторичных злокачественных заболеваний. Так, в одном исследовании было продемонстрировано, что его добавление к стандартной терапии лимфомы Ходжкина у 8 детей через 4 года привело к возникновению острого миелобластного лейкоза или миелодиспластическому синдрому (у 6 детей), раку щитовидной железы (у 1 ребенка), остеосаркоме (1 случай) [937]. Однако 2 других больших исследования применения дексразоксана у подростков и детей с острым лимфобластным лейкозом на терапии антрациклинами опровергают эти результаты [938, 939].

Тем не менее с 2011 года FDA и EMA опубликовали дополнение к инструкции по использованию дексразоксана, который в настоящее время рекомендуется использовать только у женщин с прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы при продолжении химиотерапии с включением АА, а также при получении их ранее в кумулятивной дозе (для доксорубицина – 300 мг/м^2, эпирубицина – 540 мг/м^2) [932]. Что же касается применения для кардиопротекции препаратов, обычно используемых для лечения ХСН, то, как правило, исследований, показавших их положительный эффект, немного и проведены они с участием небольшой группы пациентов. Так, в 2006 году были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии ФВ ЛЖ оставалась на прежнем уровне. При этом в контрольной группе было отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходной, кроме того, в этой группе было отмечено достоверное снижение показателей диастолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантой активностью, блокированием апоптоза, также обсуждалась возможность восстановления работы Ca^{2+}-АТФазы. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получали карведилол, 25 – плацебо) [940]. В работе по изучению профилактики кардиотоксического действия АА был использован периндоприл у 26 больных с лимфопролиферативными заболеваниями в момент проведения химиотерапии. В группе больных, которые не получали иАПФ, после химиотерапии отмечено достоверное снижение ЧСС, минутного объема сердца и сердечного индекса, а также выявлено достоверное снижение диастолической функции. В группе больных, которые получали периндоприл, осложнений было статистически значимо меньше [941]. В 2013 году было проведено РКИ эффективности эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при лечении антрациклин-индуцированной кардиомиопатии у больных после химиотерапевтического лечения гематологических онкологических заболеваний. Из 90 пациентов 36 были с недавно диагностированными острыми лейкоза-

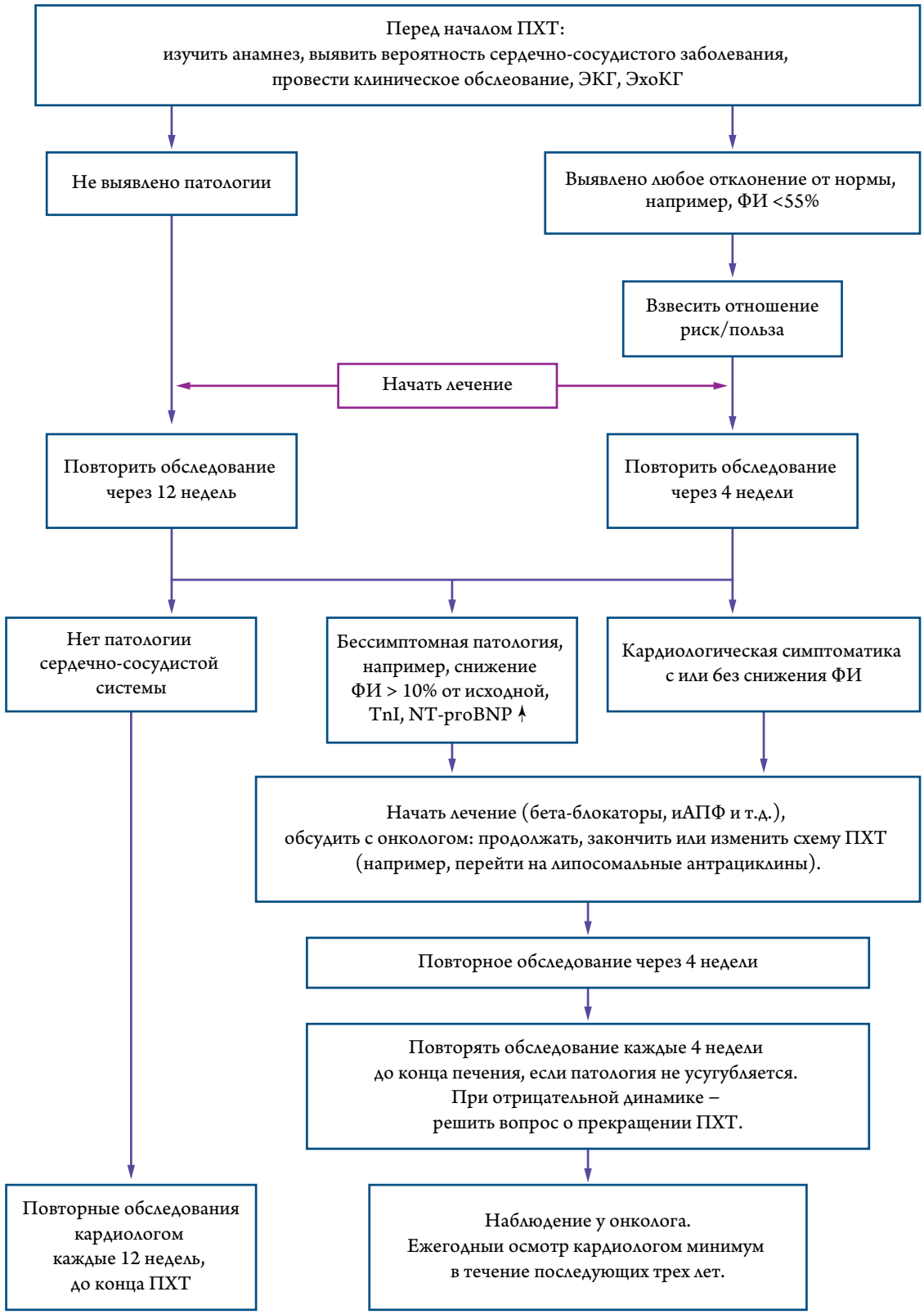


Рисунок 11. Подход к профилактике и лечению кардиотоксичности при лечении онкологического заболевания [30]

ми, 54 больных подверглись аутологичной трансплантации стволовых клеток по поводу резистентных к лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Все больные получали интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами. Статистически значимые результаты были достигнуты в следующих показателях: преждевременное окончание лечения из-за ХСН – 3 человека в группе эналаприл + карведилол, в группе плацебо – 11 (p=0,02), смерть или ХСН – 3 и 10 больных соответственно (p=0,036), смерть, ХСН или ФВ ЛЖ <45% – 3 и 11 пациентов соответственно (p=0,02). Не было получено статистиче-

ски значимых различий в таких показателях, как общая смертность (p=0,11), число больных со снижением ФВ ЛЖ >10% (p=0,90), ХСН или снижение ФВ ЛЖ >10% (p=0,22), количество тяжелых нежелательных явлений (p=0,15). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает дисфункцию ЛЖ [942].

Вторичная профилактика начинается при появлении признаков дисфункции ЛЖ, т.е. при снижении ФВ ЛЖ, снижении показателей его продольной деформации, повышении концентрации тропонина I или T, NT-proBNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения ХСН. Все сказанное выше суммировано в таблице 43. Лечение возникшей или выявленной антрациклиновой кардиотоксичности проводится по общим правилам лечения ХСН.

Следует отметить, что выживаемость пациентов с тяжелой доксорубициновой кардиомиопатией чрезвычайно мала. Она ниже, чем продолжительность жизни больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и ХСН ишемического генеза [943]. С учетом низкой эффективности лекарственной терапии и высокой смертности больных антрациклин-индуцированной кардиомиопатией, на сегодня единственным путем спасения остается трансплантация сердца.

25.2. Кардиомиопатия при лечении трастузумабом (герцептином)

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, избирательно связывающиеся с внеклеточными доменами рецепторов HER2/neu и подавляющие рост только раковых клеток. Показано, что Трастузумаб обладает умеренной эффективностью при монотерапии метастатического рака молочной железы, но его эффективность значительно увеличивается при совместном применении с многими другими противоопухолевыми препаратами: антрациклинами, таксанами, винорельбином, капецитабином, препаратами платины и гемцитабином [944]. FDA рекомендует тщательную предварительную оценку, включающую изучение анамнеза, осмотр больных, определение ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии или радионуклидной вентрикулографии перед назначением этого препарата. При этом необходимо измерить ФВ непосредственно перед назначением препарата, а также каждые 3 месяца во время лечения им и через 3 месяца после окончания. При снижении ФВ и продолжении лечения следует повторять измерения ФВ каждые 4 недели. Предлагается мониторировать систолическую функцию ЛЖ каждые 6 месяцев в течение 2 лет после окончания лечения трастузумабом в составе адъювантной терапии [11].

25.3. Профилактика и лечение кардиотоксичности

Понимание тяжести и необратимости антрациклиновой кардиомиопатии привело к разработке комплексного подхода к профилактике и лечению этого состояния при взаимодействии кардиолога и онколога/химиотерапевта (рис. 11). В то же время подобная схема может и должна применяться при лечении любыми кардиотоксичными препаратами. Кардиолог перед назначением полихимиотерапии должен изучить анамнез пациента, выявить возможные заболевания или нарушения функции сердца. Минимальное клиническое обследование до лечения обязательно должно включать ЭКГ и ЭхоКГ. В период лечения должны исследоваться уровни тропонина I или T, NT-proBNP. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться. Этим больным после окончания химиотерапии и излечения от онкологического заболевания или благоприятно протекающей ремиссии требуется постоянное наблюдение у кардиолога (рис. 11).

Кроме того, необходимо помнить о том, что существуют противоопухолевые препараты, побочным действием которых является сосудистая патология, приводящая к ХСН и сосудистым катастрофам. Так, например, побочным действием препаратов ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (ингибиторы VEGF) является развитие АГ вследствие повышения при их применении сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации. Повышение периферического сосудистого сопротивления при этом способствует дальнейшему поражению эндотелия, его слущиванию и дисфункции, рарефикации капилляров. Это большая группа препаратов, применяемая при многих онкологических заболеваниях, состоящая из двух подгрупп, оказывающих близкий эффект: моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб [945]. Для лечения АГ, вызванной этими препаратам, применяют обычные антигипертензивные средства с учетом межлекарственных взаимодействий. Повышение АД может возникать и при применении других противоопухолевых препаратов: алкилирующих (циклофосфамид, ифофосфамид), иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус) и т. д.

[11] – U. S. BL 103792 Supplement: Trastuzumab-Genentech, Inc. 4 of 32/Regional (First-Line AGC): Herceptin Final Labeling (sBLA 1037925250 In Approval Letter). doc. Доступно на: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl. pdf

При обследовании больных старше 35–40 лет должны использоваться методы выявления ИБС, в том числе исследование с ФН. Особенно это касается пациентов, которым назначены противоопухолевые препараты, провоцирующие вазоспазм, поражение коронарных артерий с развитием стенокардии и ОКС, а также связанных с ними тяжелых жизнеугрожающих аритмий. Причем такие препараты, как 5-фторурацил и капецитобин, могут привести к этим тяжелым последствиям сразу после начала лечения. Появление приступов стенокардии может вызвать и применение ингибиторов VEGF и некоторых использующихся в онкологии лекарств, представленных в таблице 42. В этом случае должны быть использованы все возможные действия для исключения стенозов коронарных артерий: радионуклидные методы, мультиспиральная компьютерная томография и коронароангиография.

25.4. Лучевая терапия

Изменения сердечно-сосудистой системы в результате лучевой терапии часто проявляются в виде поражения листков перикарда с развитием фиброза, генез которого до конца не ясен. Помимо поражения перикарда, осложнением лучевой терапии может быть развитие диффузного фиброза миокарда. Также страдают крупные коронарные артерии, расположенные субэпикардиально под жировым слоем. Сужение устьев коронарных артерий является типичным для лучевой болезни сердца. Было показано, что в отдаленном периоде (более 7 лет) после облучения средостения и химиотерапии у пациентов с тяжелой болезнью Ходжкина имеет место высокий риск смерти от ИМ. В связи с этим патология венечных артерий в таких случаях требует обязательной хирургической реваскуляризации миокарда. Радиация поражает также водители ритма с появлением блокад сердца. Облучение средостения нередко приводит к изменениям сердечных клапанов, которые чаще всего становятся клинически явными приблизительно через 5 лет после воздействия. В основе лучевого поражения клапанов лежит кальцификация створок и фиброзного скелета сердца. Чаще всего возникает комбинация стеноза и недостаточности АК, но нередко и митральная, и/или трикуспидальная регургитация. Лечение таких больных крайне затруднительно в связи с тем, что поражение клапанов возникает одновременно с множественными сердечными и несердечными проявлениями, вызываемыми облучением. Клапанная дисфункция чаще всего проявляется клинической картиной застойной СН и одышки, при этом трудно выделить относительный вклад клапанного поражения и рестриктивной кардиомиопатии. В дополнение к этому нередко достаточно выражен рецидивирующий плевральный выпот, который может вместе с нарушением функции легких играть важную роль в возникновении одышки. Таким образом, одышка у этих больных чаще всего является многофакторной проблемой. Назначение кардиохирургического лечения больным с поражением клапанов вследствие облучения должно проводиться с осторожностью, прежде всего потому, что обратимость симптоматики может быть неполной из-за наличия рестриктивной кардиомиопатии и застойной СН, а также нарушения функции легких. Периоперационный риск у этих больных резко возрастает из-за поражения сердца и внекардиальных поражений, включающих кальцификацию аорты и повреждение других органов. Поэтому показанием к кардиохирургической операции должно быть очень тяжелое поражение клапана (или клапанов), значительно снижающее качество жизни и создающее угрозу преждевременной смерти пациента [24]. Профилактикой этих осложнений является назначение невысокой лучевой нагрузки – не выше 20–30 Гр при облучении лимфоузлов средостения [946].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). European Heart Journal. 2005;26 (11):1115–40. DOI:10.1093/eurheartj/ehi204
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal. 2008;29 (19):2388–442. DOI:10.1093/eurheartj/ehn309
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaborati. European Journal of Heart Failure. 2012;14 (8):803–69. DOI:10.1093/eurjhf/hfs105
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46 (6):e1–82. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.08.022

6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119 (14):1977–2016. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62 (16):e147–239. DOI:10.1016/j. jacc. 2013.05.019
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2016;134 (13):e282–93. DOI:10.1161/CIR.0000000000000435
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136 (6):e137–61. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000509
10. Heart Failure Society Of America null. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2006;12 (1):e1–2. DOI:10.1016/j. cardfail. 2005.11.005
11. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure. 2010;16 (6):e1–194. DOI:10.1016/j. cardfail. 2010.04.004
12. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; (8):7–13. [Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13.] DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
13. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (3):112–5. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation – Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7 (1):112–5.]
14. Фомин И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. -М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. с. 7–77. [Fomin I. V. Epidemiologiya hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Rossijskoj Federacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. – M.: GEOTAR-Media; 2010. p. 7–77.] ISBN: 978-5-9704-1472-9
15. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА – ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА – Д – ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (5):299–305. [Polyakov D. S., Fomin I. V., Valikulova F. Yu., Vaysberg A. R., Kraiem N., Badin Yu. V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D–CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (5):299–305] DOI:10.18087/rhfj. 2016.5.2239
16. Козиолова Н. А., Никонова Ю. Н., Шилова Я. Э., Агафонов А. В., Полянская Е. А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (1):14–21. [Koziolova N. A., Nikonova Yu. N., Shilova Ya. E., Agafonov A. V., Polianskaya E. A. Description of chronic heart failure against the background of permanent atrial fibrillation. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (1):14–21.] DOI:10.18087/rhfj. 2013.1.1806
17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93 (9):1137–46. DOI:10.1136/hrt. 2003.025270
18. Артемьева Е. Г., Маленкова В. Ю., Фролова Е. В. Распространен ность артериальной гипертензии при хронической сердечной недостаточности в Чувашской Республике. Медицинский альманах. 2011; (16):51–4. [Artemieva E. G., Malenkova V. Yu., Frolova E. V. The prevalence of arterial hypertension at chronic cardiac insufficiency in Chuvash Republic. Medical almanac. 2011;16:51–4.]
19. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. А., Мищенко Т. А., Кузьмина Ю. С., Раемгулов Р. А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16 (4):32–4. [Sergeeva E. M., Malishevsky M. V., Vasina A. A., Mishchenko T. A., Kuzmina Y. S., Raemgulov R. A. Chronic heart failure treatment in primary municipal health services in Tyumen. Medical science and education of the Ural. 2015;16 (4):32–4.]
20. Шакирова Р. М., Галявич А. С., Камалов Г. М. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в Республике Татарстан и их взаимосвязь с симптомами хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6 (2):72–3. [Shakirova R. M., Galyavich A. S., Kamalov G. M. Prevalence of cardiovascular diseasesand diabetes mellitus and their relationshipwith symptoms of chronic heart failurein the Republic of Tatarstan. Russian Heart Failure Journal. 2005;6 (2):72–3.]
21. Смирнова Е. А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Российский кардиологический журнал. 2010; (2):78–83. [Smirnova E. A. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan Region. Russian journal of cardiology. 2010;2:78–83.]
22. Бабанская Е. Б., Меньшикова Л. В., Дац Л. С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; (5–1):25–8. [Babanskaya E. B., Menshikova L. V., Dats L. S. Epidemiology of chronic heart failure in Irkutsk. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. 2012;5–1:25–8.]
23. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Internal Medicine. 2015;175 (6):996. DOI:10.1001/jamainternmed. 2015.0924
24. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2006;355 (3):251–9. DOI:10.1056/NEJMoa052256
25. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Современные технологии в медицине. 2013;5 (2):38–46. [Fomin I. V., Badin Y. V., Polyakov D. S., Belenkov Y. N., Mareev V. Y., Ageev F. T. et al. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AH, 2002–2007). Sovremennye tehnologii v medicine 2013; 5 (2): 38–46]
26. Троицкая Е. А., Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Прогностическое значение высокой межвизитной вариабельности систолического артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Материалы IV всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». MICE Partner; 2015. с. 138. [Troickaya E. A., Kotovskaya Yu. V., Kobalava Zh. D . Prognosticheskoe znachenie vysokoj mezhvizitnoj variabel'nosti sistolicheskogo arterial'nogo davleniya u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu so snizhennoj frakciej vybrosa. Materialy IV vserossijskoj konferencii "Protivorechiya sovremennoj kardiologii: spornye i nereshennye voprosy." MISE Partner; 2015. p. 138.]
27. Капанадзе Л. Г., Герасимова В. В., Мареев Ю. В., Рогоза А. Н., Мареев В. Ю. Факторы, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных легкой и умеренной ХСН: роль уровня офисного АД

и показателей суточного профиля АД в прогнозе заболевания. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (6):353–61. [Kapanadze L. G., Gerasimova V. V., Mareev Yu. V., Rogoza A. N., Mareev V. Yu. Factors influencing 5-year survival in patients with mild and moderate CHF: Role of office BP and parametersof 24-h BP profile in disease prognosis. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (6):353–61.]

28. Глезер М. Г., Чесникова А. И., Гиляревский С. Р., Перепеч Н. Б., Асташкин Е. И., Лопатин Ю. М. и др. Снижение частоты сердечных сокращений у больных ишемической болезнью с хронической сердечной недостаточностью – цель и средства. Кардиология. 2014;54 (4):109–20. [Glezer M. G., Chesnikova A. I., Gilyarevsky S. R., Perepech N. B., Astashkin E. I., Lopatin Yu. M., Vasyuk Yu. A. Decrease in heart rate in patients with coronary artery disease and chronic heart failure – the purpose and means. Kardiologiia. 2014;54 (4):109–20.]
29. Фомин И. В., Поляков Д. С. β-адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? Системные гипертензии. 2014;11 (1):56–63. [Fomin I. V., Polyakov D. S. β-Blockers: the lack of taskimplementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment? System hypertension. 2014;11 (1):56–63.]
30. Cleland J. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 1: patient characteristics and diagnosis. European Heart Journal. 2003;24 (5):442–63. DOI:10.1016/S0195-668X (02) 00823–0
31. Жиров И. В., Романова Н. В., Терещенко С. Н., Осмоловская Ю. Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2015; (3):91–6. [Zhirov I. V., Romanova N. V., Tereshchenko S. N., Osmolovskaya Yu. F. Epidemiology and management of heart failure patients with atrial fibrillation. Kardiologiia. 2015;55 (3):91–6.] DOI:10.18565/cardio. 2015.3.91–96
32. Козиолова Н. А. Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (3):151–63. [Koziolova N. A., Masalkina O. V., Kozlova E. V. Regularities in development of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease associated with multiple comorbidity. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (3):151–163]
33. Ефремова Е. В., Шутов А. М. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (5):294–300. [Efremova E. V., Shutov A. M. Comorbidity and prognosis in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (5): 294–300]
34. Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57 (S4):20–30. [Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. Kardiologiia. 2017;17 (S4):20–30. DOI:10.18087/cardio. 2433]
35. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (1):23–32. [Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. Registry of hospitalized patients with circulatorydecompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (1):23–32.]
36. Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55 (5):12–21. [Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55 (5):12–21.] DOI:10.18565/cardio. 2015.5.12–21
37. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–71. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Belenkov Yu. N. Comparative characteristicsof patients with CHF in relationto the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. Russian Heart Failure Journal. 2006;7 (4):164–171]
38. Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Салтыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55 (5):22–8. [Oshchepkova E. V., Lazareva N. V., Satlykova D. F., Tereshchenko S. N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. Kardiologiia. 2015;55 (5):22–8.]
39. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (2):67–75. [Arutyunov A. G., Rylova A. K., Arutyunov G. P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation («Pavlov's hospital registr»). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulationRussian Heart Failure Journal. 2014;15 (2):67–75.] DOI:10.18087/rhfj. 2014.2.1934
40. Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aguilar J, Dietz R, Follath F et al. The Euro Heart Failure Survey of the EUROHEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. Eur J Heart Fail. 2000;2 (2):123–32.
41. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5 (1):4–7. [Ageev F. T., Danielyan M. O., Mareev V. Y. et al. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2004;5 (1):4–7.]
42. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. European Heart Journal. 2011;32 (6):670–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehq426
43. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2007;28 (20):2539–50. DOI:10.1093/eurheartj/ehm037
44. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent Developments in Heart Failure Imaging. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3 (4):429–39. DOI:10.1016/j. jcmg. 2010.02.002
45. Paterson DI, OMeara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure: Current Opinion in Cardiology. 2011;26 (2):132–43. DOI:10.1097/HCO. 0b013e32834380e7
46. McMurray JJV. Systolic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2010;362 (3):228–38. DOI:10.1056/NEJMcp0909392
47. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998–2008. JAMA. 2011;306 (15):1669. DOI:10.1001/jama. 2011.1474

48. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54 (18):1695–702. DOI:10.1016/j. jacc. 2009.08.019
49. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA et al. Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: The Enduring Value of Killip Classification. JAMA. 2003;290 (16):2174. DOI:10.1001/jama. 290.16.2174
50. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM. 1997;90 (5):335–9. PMID:9205668
51. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technology Assessment [Internet]. 2009 [cited on Febrary 1, 2018];13 (32). DOI:10.3310/hta13320
52. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. European Journal of Heart Failure. 2011;13 (5):518–27. DOI:10.1093/eurjhf/hfr021
53. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Failure Reviews. 2006;11 (2):95–107. DOI:10.1007/s10741-006-9481-0
54. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. Circulation. 2011;124 (25):2865–73. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 111.019216
55. Rutten FH. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ. 2005;331 (7529):1379–0. DOI:10.1136/bmj. 38664.661181.55
56. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. European Journal of Heart Failure. 2009;11 (2):130–9. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013
57. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. American Heart Journal. 2006;151 (5):999–1005. DOI:10.1016/j. ahj. 2005.10.011
58. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. 266 с. [Belenkov Yu. N., Mareev v. Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. – M.: Media-medika; 2000. – 266p.]
59. Мареев В. Ю., Даниелян М. О. Оптимизация применения БЕталока ЗОК у больных ХСН в повседневной врачебной практикЕ. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6 (6):251–7. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O. Optimizing the use of BEtaloc ZOK in patients with CHF in routine medical practicE. Design and results of the study BEZE. Russian Heart Failure Journal. 2005;6 (6):251–7]
60. Мареев В. Ю. Организация исследования и характеристика больных в исследовании «ФАСОН». Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3 (2):97–8. [Mareev V. Yu. Design and patient characteristics in the study «FASON». Russian Heart Failure Journal. 2002;3 (2):97–8]
61. Мареев Ю. В., Герасимова В. В., Горюнова Т. В., Петрухина А. А., Даниелян М. О., Капанадзе Л. Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13 (5):255–66. [Mareev Yu. V., Gerasimova V. V., Goriunova T. V., Petrukhina A. A., Danielian M. O., Kapanadze L. G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012;13 (5):255–66.]
62. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23 (7):685–713. DOI:10.1016/j. echo. 2010.05.010
63. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. European Journal of Echocardiography. 2011;12 (11):857–64. DOI:10.1093/ejechocard/jer157
64. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (5):381–96. DOI:10.1016/j. jacc. 2007.03.048
65. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). European Journal of Echocardiography. 2010;11 (4):307–32. DOI:10.1093/ejechocard/jeq031
66. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). European Journal of Echocardiography. 2010;11 (3):223–44. DOI:10.1093/ejechocard/jeq030
67. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2009;10 (8):893–905. DOI:10.1093/ejechocard/jep151
68. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K et al. Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Patients With Decompensated Systolic Heart Failure. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2011;4 (3):220–7. DOI:10.1161/CIRCIMAGING. 111.963496
69. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). European Journal of Echocardiography. 2008;9 (4):415–37. DOI:10.1093/ejechocard/jen175
70. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TRD et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ. 1996;312 (7025):222–222. DOI:10.1136/bmj. 312.7025.222
71. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. The American Journal of Medicine. 2002;112 (6):437–45. DOI:10.1016/S0002–9343 (02) 01048–3
72. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2004;6 (5):571–6. DOI:10.1016/j. ejheart. 2004.03.013
73. Madias JE. Why Recording of an Electrocardiogram Should be Required in Every Inpatient and Outpatient Encounter of Patients with Heart Failure: ECG IN HEART FAILURE. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2011;34 (8):963–7. DOI:10.1111/j. 1540–8159.2011.03131. x
74. Schwitter J. Extending the Frontiers of Cardiac Magnetic Resonance. Circulation. 2008;118 (2):109–12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.790139
75. Gebker R, Schwitter J, Fleck E, Nagel E. How We Perform Myocardial Perfusion With Cardiovascular Magnetic Resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2007;9 (3):539–47. DOI:10.1080/10976640600897286
76. Beller GA, Heede RC. SPECT Imaging for Detecting Coronary Artery Disease and Determining Prognosis by Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion and Myocardial Viability. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2011;4 (4):416–24. DOI:10.1007/s12265-011-9290-2
77. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart Failure With Normal Ejection Fraction: The Complementary Roles of Echocardiography and CMR Imaging. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3 (4):409–20. DOI:10.1016/j. jcmg. 2009.12.011

78. Myerson SG. Valvular and Hemodynamic Assessment with CMR. Heart Failure Clinics. 2009;5 (3):389–400. DOI:10.1016/j. hfc. 2009.02.004
79. Raman SV, Simonetti OP. The CMR Examination in Heart Failure. Heart Failure Clinics. 2009;5 (3):283–300. DOI:10.1016/j. hfc. 2009.02.002
80. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. Current Heart Failure Reports. 2008;5 (3):136–42. DOI:10.1007/s11897-008-0022-0
81. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. New England Journal of Medicine. 2008;359 (22):2324–36. DOI:10.1056/NEJMoa0806576
82. Beanlands RSB, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M et al. F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging-Assisted Management of Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Suspected Coronary Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (20):2002–12. DOI:10.1016/j. jacc. 2007.09.006
83. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Internal Medicine Journal. 2008;38 (2):101–13. DOI:10.1111/j. 1445–5994.2007.01454. x
84. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Natriuretic Peptides for Heart Failure. Archives of Internal Medicine. 2004;164 (18):1978. DOI:10.1001/archinte. 164.18.1978
85. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. European Journal of Heart Failure. 2005;7 (4):537–41. DOI:10.1016/j. ejheart. 2005.01.022
86. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. European Journal of Heart Failure. 2008;10 (9):824–39. DOI:10.1016/j. ejheart. 2008.07.014
87. Fuat A, Murphy JJ, Hungin APS, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract. 2006;56 (526):327–33. PMID:16638247
88. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. Journal of Cardiac Failure. 2000;6 (3):194–200. DOI:10.1054/jcaf. 2000.9676
89. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. The Lancet. 1997;350 (9088):1349–53. DOI:10.1016/S0140–6736 (97) 06031–5
90. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. Am J Med. 2001;111 (4):274–9. PMID:11566457
91. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. Heart. 2011;97 (12):959–63. DOI:10.1136/hrt. 2010.220426
92. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical Utility of Three B-Type Natriuretic Peptide Assays for the Initial Diagnostic Assessment of New Slow-Onset Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2011;17 (9):729–34. DOI:10.1016/j. cardfail. 2011.04.013
93. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjær J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2005;11 (5):S15–20. DOI:10.1016/j. cardfail. 2005.04.022
94. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2004;64 (7):619–28. DOI:10.1080/00365510410002878
95. Porapakkham P. B-Type Natriuretic Peptide – Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 2010;170 (6):507. DOI:10.1001/archinternmed. 2010.35
96. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification☆. European Journal of Echocardiography. 2006;7 (2):79–108. DOI:10.1016/j. euje. 2005.12.014
97. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (1):4–7. [Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V., Galyavich A. S. et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2006;7 (1):4–7.]
98. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28 (1):1–39. e14. DOI:10.1016/j. echo. 2014.10.003
99. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2012;13 (1):1–46. DOI:10.1093/ehjci/jer316
100. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2008;10 (2):165–93. DOI:10.1093/ejechocard/jep007
101. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30 (6):1527–33. DOI:10.1016/S0735–1097 (97) 00344–6
102. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29 (4):277–314. DOI:10.1016/j. echo. 2016.01.011
103. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. European Heart Journal. 2011;32 (7):799–809. DOI:10.1093/eurheartj/ehq481
104. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2010;31 (7):794–805. DOI:10.1093/eurheartj/ehp586
105. CMR Update. Schwitter J, редактор. -Zürich: Schwitter; 2008. 239 p. ISBN: 978-3-033-01674-3
106. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sinha A et al. Acute Adverse Reactions to Gadolinium-Based Contrast Agents in CMR. JACC: Cardiovascular Imaging. 2011;4 (11):1171–6. DOI:10.1016/j. jcmg. 2011.06.019
107. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2007;28 (24):3076–93. DOI:10.1093/eurheart j/ehm456
108. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. Congestive Heart Failure. 2011;17 (3):115–9. DOI:10.1111/j. 1751–7133.2011.00216. x
109. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal. 2010;31 (22):2715–26. DOI:10.1093/eurheartj/ehq271

110. Wedel H, McMurray JJV, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. European Journal of Heart Failure. 2009;11 (3):281–91. DOI:10.1093/eurjhf/hfn046
111. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. European Journal of Heart Failure. 2009;11 (2):170–7. DOI:10.1093/eurjhf/hfn031
112. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. The Lancet. 2009;374 (9689):543–50. DOI:10.1016/S0140–6736 (09) 61378–7
113. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (1):40–7. DOI:10.1016/j. jacc. 2007.02.067
114. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJV, Swedberg KB et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. European Heart Journal. 2006;27 (1):65–75. DOI:10.1093/eurheartj/ehi555
115. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A et al. Factors Associated With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). Circulation: Heart Failure. 2011;4 (1):27–35. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 109.932996
116. Ketchum ES, Levy WC. Establishing Prognosis in Heart Failure: A Multimarker Approach. Progress in Cardiovascular Diseases. 2011;54 (2):86–96. DOI:10.1016/j. pcad. 2011.03.003
117. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362 (9386):759–66.
118. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. Circulation. 2010;121 (12):1393–405. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 109.909614
119. Whitman IR, Agarwal V, Nah G, Dukes JW, Vittinghoff E, Dewland TA et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69 (1):13–24. DOI:10.1016/j. jacc. 2016.10.048
120. AlFaleh H, Elasfar AA, Ullah A, AlHabib KF, Hersi A, Mimish L et al. Worsening heart failure in «real-world» clinical practice: predictors and prognostic impact: WHF in «real-world» clinical practice. European Journal of Heart Failure. 2017;19 (8):987–95. DOI:10.1002/ejhf. 515
121. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure: Mortality and hospitalization models in heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19 (5):627–34. DOI:10.1002/ejhf. 785
122. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2 (5):440–6. DOI:10.1016/j. jchf. 2014.04.008
123. Мареев В. Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных сердечной недостаточностью (ФАСОН). ЖСН. 2002;3 (1):38–9. [Mareev V. Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE-I in ambulatory patients with heart failure (FASON). Russian Heart Failure Journal. 2002;3 (1):38–9.]
124. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation. 1993;88 (1):107–15. DOI:10.1161/01. CIR. 88.1.107
125. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004;364 (9438):937–52. DOI:10.1016/S0140–6736 (04) 17018–9
126. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. European Heart Journal. 2015;36 (24):1536–46. DOI:10.1093/eurheartj/ehv072
127. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 1995;333 (20):1301–8. DOI:10.1056/NEJM199511163332001
128. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2016;374 (21):2032–43. DOI:10.1056/NEJMoa1600177
129. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. New England Journal of Medicine. 2008;359 (21):2195–207. DOI:10.1056/NEJMoa0807646
130. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in the HOPE-3 Trial. New England Journal of Medicine. 2016;375 (12):1190–4. DOI:10.1056/NEJMc1608916
131. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2016;374 (21):2009–20. DOI:10.1056/NEJMoa1600175
132. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men – morbidity, risk factors and prognosis. Journal of Internal Medicine. 2001;249 (3):253–61. DOI:10.1046/j. 1365–2796.2001.00801. x
133. Authors/Task Force Members, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. European Heart Journal. 2006;27 (16):1979–2030. DOI:10.1093/eurheartj/ehl176
134. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Первые результаты национального эпидемиологического исследования. Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4 (3):116–20. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Belenkov Yu. N. The first results of the national epidemiological study. Epidemiological Examination of patients with CHF in real practice (on the Marketability) EPOHA-O-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2003;4 (3):116–20.]
135. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1996;275 (20):1571–6. DOI:10.1001/jama. 275.20.1571
136. Effects Morbidity of Treatment on in Hypertension: II. Results in Patients With Diastolic Blood Pressure Averaging 90 Through 114 mm Hg. JAMA. 1970;213 (7):1143. DOI:10.1001/jama. 1970.03170330025003
137. Kostis JB. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1997;278 (3):212–6. DOI:10.1001/jama. 278.3.212
138. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. Journal of Hypertension. 2016;34 (4):613–22. DOI:10.1097/HJH. 0000000000000881
139. Baker DW. Prevention of heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2002;8 (5):333–46. DOI:10.1054/jcaf. 2002.0805333
140. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. New England Journal of Medicine. 2015;373 (22):2103–16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939
141. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APh

A/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71 (19):e127–248. DOI:10.1016/j. jacc. 2017.11.006
142. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2000;283 (15):1967–75. PMID:10789664
143. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. The Lancet. 2004;363 (9426):2022–31. DOI:10.1016/S0140–6736 (04) 16451–9
144. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 2008;359 (12):1225–37. DOI:10.1056/NEJMoa0804593
145. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. The Lancet. 2001;358 (9287):1033–41. DOI:10.1016/S0140–6736 (01) 06178–5
146. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. New England Journal of Medicine. 2008;358 (18):1887–98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369
147. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. The Lancet. 1998;351 (9118):1755–62. DOI:10.1016/S0140–6736 (98) 04311–6
148. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 1998;317 (7160):703–13. PMID:9732337
149. Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, et al. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. Stroke. 2005;36 (10):2164–9. DOI:10.1161/01. STR. 0000181115.59173.42
150. Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. Medical Clinics of North America. 2004;88 (5):1257–71. DOI:10.1016/j. mcna. 2004.06.002
151. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В., Карпов Ю. А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные Гипертензии. 2010; (3):5–26. [Chazova I. E., Ratova L. G., Boitsov S. A., Nebieridze D. V., Karpov Yu. A et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. System hypertension. 2010;3:5–26.]
152. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В., Архипов М. В., Барбараш О. Л., Галявич А.С. и др. Клинические рекомендации Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник. 2015; X (1):3–30. [Chazova I. E., Oshepkova E. V., Zhernakova Yu. V., Karpov Yu. A., Arkhipov M. V., Barbarash O. L. et al. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Cardiology bulletin. 2015; X (1):3–30.]
153. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Хохлов Р. А., Галявич А. С. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4 (1):17–8. [Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N., Ageev F. T., Fomin I. V., Chochlov R. A., Galiavich A. S. et al. The first results of Russian epidemiological studies with CHF (EPOCHA-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2003;4 (1):17–8.]
154. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24 (5):442–63. PMID:12633546
155. Fox KM, EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362 (9386):782–8.
156. Effects of an Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine. 2000;342 (3):145–53. DOI:10.1056/NEJM200001203420301
157. Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine. 2004;351 (20):2058–68. DOI:10.1056/NEJMoa042739
158. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. New England Journal of Medicine. 2008;358 (15):1547–59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317
159. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Lancet. 2008;372 (9644):1174–83. DOI:10.1016/S0140–6736 (08) 61242–8
160. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2008;359 (23):2456–67. DOI:10.1056/NEJMoa0805450
161. The Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-Induced Reduction in Mortality and Reinfarction in Patients Surviving Acute Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 1981;304 (14):801–7. DOI:10.1056/NEJM198104023041401
162. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. Circulation. 1986;73 (3):503–10. DOI:10.1161/01. CIR. 73.3.503
163. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. New England Journal of Medicine. 1992;327 (10):669–77. DOI:10.1056/NEJM199209033271001
164. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet. 1994;343 (8906):1115–22. PMID:7910229
165. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. The Lancet. 1995;345 (8951):669–85. DOI:10.1016/S0140–6736 (95) 90865-X
166. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. New England Journal of Medicine. 2003;349 (20):1893–906. DOI:10.1056/NEJMoa032292
167. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2003;348 (14):1309–21. DOI:10.1056/NEJMoa030207
168. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. J Am Coll Cardiol. 1997;29 (2):229–36. PMID:9014971
169. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. Journal of Cardiac Failure. 1997;3 (4):249–54. DOI:10.1016/S1071–9164 (97) 90022–1
170. Lewis SJ. Effect of Pravastatin on Cardiovascular Events in Older Patients with Myocardial Infarction and Cholesterol Levels in the Average Range: Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. Annals of Internal Medicine. 1998;129 (9):681. DOI:10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00002

171. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. New England Journal of Medicine. 1998;339 (19):1349–57. DO I:10.1056/NEJM199811053391902
172. Jones CG, Cleland JG. Meeting report – the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies: heart outcomes prevention evaluation: the Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. European Journal of Heart Failure. 1999;1:425–431.
173. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JGF, Ezekowitz M et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Wafarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119 (12):1616–24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.801753
174. Homma S, Thompson JLP, Sanford AR, Mann DL, Sacco RL, Levin B et al. Benefit of Warfarin Compared With Aspirin in Patients With Heart Failure in Sinus Rhythm: A Subgroup Analysis of WARCEF, a Randomized Controlled Trial. Circulation: Heart Failure. 2013;6 (5):988–97. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 113.000372
175. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. New England Journal of Medicine. 2012;366 (20):1859–69. DOI:10.1056/NEJMoa1202299
176. Акчурин Р. С., Васюк Ю. А., Карпов Ю. А. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (6 S-4):1–37. [Akchurin R. S., Vasyuk Yu. A., Karpov Yu. A., Lupanov V. P., Marcevich S. Yu., Pozdnyakov Yu. M. et al. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7 (6 S-4):1–37.]
177. Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М., Арабидзе Г. Г., Ахмеджанов Н. М., Бажан С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; (3):5–22. [Ezhov M. V., Sergienko I. V., Aronov D. M., Arabidze G. G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S. S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22.]
178. Levy D. The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1996;275 (20):1557. DOI:10.1001/jama. 1996.03530440037034
179. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность. Терапевтический архив. 2003;75 (10):1–10. [Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N. Chronic heart failure and insulin-dependent diabetes mellitus random relationship or pattern. Therapeutic arkhive. 2003;75 (10):1–10.]
180. Ильина А. В., Мареев В. Ю., Герасимова В. В., Джахангиров Т. Ш., Беленков Ю. Н. Эффективность терапии иАПФ фозиноприлом больных с ХСН в сочетании с СД 2 типа (по материалам исследования ФАСОН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6 (5):181–5. [Iljina A. V., Mareev V. Yu., Gerasimova V. V., Dzhakhangirov T. Sh., Belenkov Yu. N. Efficacy of therapy with the ACEI fosinopril in patients with CHF combined with type 2 DM (by data of FASON study). Russian Heart Failure Journal. 2005;6 (5):181–5.]
181. Krumholz HM, Chen Y-T, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. American Heart Journal. 2000;139 (1):72–7. DOI:10.1016/S0002–8703 (00) 90311–9
182. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials and registry. The American Journal of Cardiology. 1996;77 (11):1017–20. DOI:10.1016/S0002–9149 (97) 89163–1
183. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. New England Journal of Medicine. 1993;329 (20):1456–62. DOI:10.1056 /NEJM199311113292004
184. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000;355 (9200):253–9. PMID:10675071
185. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2001;345 (12):861–9. DOI:10.1056/NEJMoa011161
186. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. Ann Intern Med. 2003;138 (7):542–9. PMID:12667024
187. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373 (22):2117–28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
188. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377 (7):644–57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
189. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering DrugsClinical Perspective: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation. 2017;136 (3):249–59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 117.029190
190. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352 (9131):854–65. PMID:9742977
191. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. 2005;28 (10):2345–51.
192. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. European Journal of Heart Failure. 2008;10 (7):703–8. DOI:10.1016/j. ejheart. 2008.05.013
193. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Annals of Internal Medicine. 2017;166 (3):191. DOI:10.7326/M16–1901
194. Лапина Ю. В., Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю. Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН (РЭМБО – СД ХСН). Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (4):164–70. [Lapina Yu. V., Narusov O. Yu., Mareev V. Yu., Shestakova M. V., Litonova G. N., Baklanova N. A., Belenkov Yu. N. «RAtional, efficient, Multicomponent therapy in a Battle for Overcoming Diabetes Mellitus in patients with CHF» (RAMBO-DM CHF). Chronic heart failure as a risk factor for insulin resistance and disorders of carbohydrate metabolism. Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (4):164–70]
195. Lipska KJ. Metformin Use in Patients With Historical Contraindications. Annals of Internal Medicine. 2017;166 (3):225. DOI:10.7326/M16–2712
196. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ. 2009;339 (dec031):b4731 – b4731. DOI:10.1136/bmj. b4731
197. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3 (5):356–66. DOI:10.1016/S2213–8587 (15) 00044–3
198. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2

Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373 (3):232–42. DOI:10.1056/NEJMoa1501352
199. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2013;369 (14):1327–35. DOI:10.1056/NEJMoa1305889
200. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013;369 (14):1317–26. DOI:10.1056/NEJMoa1307684
201. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375 (4):311–22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
202. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015;373 (23):2247–57. DOI:10.1056/NEJMoa1509225
203. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375 (19):1834–44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
204. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007;298 (10):1180. DOI:10.1001/jama. 298.10.1180
205. Komajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. European Heart Journal. 2010;31 (7):824–31. DOI:10.1093/eurheartj/ehp604
206. Rahman A, Kittikulsuth W, Fujisawa Y, Sufiun A, Rafiq K, Hitomi H, et al. Effects of diuretics on sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in blood pressure in obese rats suffering from the metabolic syndrome: Journal of Hypertension. 2016;34 (5):893–906. DOI:10.1097/HJH. 0000000000000871
207. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2010;33 (10):2217–24. DOI:10.2337/dc10–0612
208. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. Diabetes Care. 2012;35 (7):1473–8. DOI:10.2337/dc11–1693
209. Del Prato S, Nauck M, Durán-Garcia S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015;17 (6):581–90. DOI:10.1111/dom. 12459
210. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2016;15 (1). DOI:10.1186/s12933-016-0356-y
211. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;20 (5):725. DOI:10.4103/2230–8210.183826
212. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. Journal of Diabetes Investigation. 2016;7 (2):135–8. DOI:10.1111/jdi. 12401
213. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. JAMA Cardiology. 2017;2 (9):939. DOI:10.1001/jamacardio. 2017.1891
214. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63 (22):2438–88. DOI:10.1016/j. jacc. 2014.02.537
215. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. New England Journal of Medicine. 2010;363 (17):1597–607. DOI:10.1056/NEJMoa1008232
216. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. New England Journal of Medicine. 2011;364 (23):2187–98. DOI:10.1056/NEJMoa1103510
217. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. New England Journal of Medicine. 2012;366 (18):1686–95. DOI:10.1056/NEJMoa1200384
218. Bach DS, Bolling SF. Improvement Following Correction of Secondary Mitral Regurgitation in End-Stage Cardiomyopathy With Mitral Annuloplasty. The American Journal of Cardiology. 1996;78 (8):966–9. DOI:10.1016/S0002–9149 (96) 00481-X
219. Greenberg B, Massie B, Bristow JD, Cheitlin M, Siemienczuk D, Topic N et al. Long-term vasodilator therapy of chronic aortic insufficiency. A randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Circulation. 1988;78 (1):92–103. DOI:10.1161/01. CIR. 78.1.92
220. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Volta SD. Nifedipine in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Regurgitation and Normal Left Ventricular Function. New England Journal of Medicine. 1994;331 (11):689–94. DOI:10.1056/NEJM199409153311101
221. Мареев В. Ю., Даниелян М. О. Недостаточность митрального клапана в практике терапевта. РМЖ. 1999; (15):706–10. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O. Mitral valve insufficiency in the practice of the therapist. RMJ. 1999;15:706–10.]
222. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. New England Journal of Medicine. 2011;364 (15):1395–406. DOI:10.1056/NEJMoa1009355
223. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2002;347 (5):305–13. DOI:10.1056/NEJMoa020245
224. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, et al. Alcohol Consumption and Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine. 2002;136 (3):181. DOI:10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00005
225. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. JAMA. 2001;285 (15):1971–7. PMID:11308433
226. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Fomin IV, Polyakov DS, Fomin IV, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation et al. Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a municipal center for CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;17 (4):270–8. DOI:10.18087/rhfj. 2017.4.2355
227. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. European Heart Journal. 1997;18 (2):208–25. DOI:10.1093/oxfordjournals. eurheartj. a015223
228. Wolfel EE. Can we predict and prevent the onset of acute decompensated heart failure? Circulation. 2007;116 (14):1526–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 107.729608
229. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal. 2007;154 (2):260–6. DOI:10.1016/j. ahj. 2007.01.041
230. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation. 2007;116 (13):1482–7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 107.696906
231. van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Veeger NJGM, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. European Heart Journal. 2010;31 (12):1486–93. DOI:10.1093/eurheartj/ehq091

232. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, Sokolova AV. Impact of the dosing of basic drugs on the risk of rehospitalization in patients with chronic heart failure. Terapevticheskii arkhiv. 2016;88 (1):29. DOI:10.17116/terarkh201688129–34
233. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. International Journal of Cardiology. 2007;120 (2):237–41. DOI:10.1016/j. ijcard. 2006.10.004
234. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Даниелян М. О., Агеев Ф. Т., Гиляревский С. Р., Беленков Ю. Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (6):383–96. [Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Danielyan M. O. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (6):383–396]
235. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlström U, Dickstein K, Ekman I et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2011;13 (2):115–26. DOI:10.1093/eurjhf/hfq219
236. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Tuxen C, Keller N, Handberg J et al. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). European Heart Journal. 2013;34 (6):432–42. DOI:10.1093/eurheartj/ehs235
237. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer S, Faller H, Prettin C, Heuschmann PU et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study: Effects of structured HF management depend on patients' mood. European Journal of Heart Failure. 2014;16 (10):1133–41. DOI:10.1002/ejhf. 150
238. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. The Lancet. 1997;349 (9058):1050–3. DOI:10.1016/S0140–6736 (96) 07015–8
239. Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart. 2004;90 (4):464–70. DOI:10.1136/hrt. 2002.007005
240. von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. Int J Cardiol. 2002;85 (1):173–83. PMID:12163222
241. Cicoira M, Kalra PR, Anker SD. Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications. Journal of Cardiac Failure. 2003;9 (3):219–26. DOI:10.1054/jcaf. 2003.23
242. Alsafwah S, Laguardia SP, Arroyo M, Dockery BK, Bhattacharya SK, Ahokas RA et al. Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients. Clin Med Res. 2007;5 (4):238–43. DOI:10.3121/cmr. 2007.737
244. Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И., Былова Н. А. Распространенность, клиническая значимость гипотрофии и эффективность нутритивной поддержки у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; (2):22–33. [Arutyunov G. P., Kostyukevich O. I., Bylova N. A. Prevalence, clinical significance of hypotrophy and effectiveness of nutritional support in patients with chronic heart failure. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal. 2009;2:22–33.]
245. Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk H-D, Anker SD et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. European Heart Journal. 2005;26 (21):2238–44. DOI:10.1093/eurheartj/ehi442
246. Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin M-F, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. JACC: Heart Failure. 2016;4 (1):24–35. DOI:10.1016/j. jchf. 2015.08.007
247. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? Clinical Science. 2008;114 (3):221–30. DOI:10.1042/CS20070193
248. Lennie TA, Song EK, Wu J-R, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2011;17 (4):325–30. DOI:10.1016/j. cardfail. 2010.11.008
249. Damgaard M, Norsk P, Gustafsson F, Kanters JK, Christensen NJ, Bie P et al. Hemodynamic and neuroendocrine responses to changes in sodium intake in compensated heart failure. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2006;290 (5):R1294–301. DOI:10.1152/ajpregu. 00738.2005
250. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J et al. The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. Mayo Clinic Proceedings. 2012;87 (8):766–78. DOI:10.1016/j. mayocp. 2012.06.015
251. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL et al. Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference). The American Journal of Cardiology. 2005;96 (2):313–21. DOI:10.1016/j. amjcard. 2005.03.065
252. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of Sildenafil for Safe Improvement of Erectile Function and Quality of Life in Men With New York Heart Association Classes II and III Congestive Heart Failure: A Prospective, Placebo-Controlled, Double-blind Crossover Trial. Archives of Internal Medicine. 2004;164 (5):514. DOI:10.1001/archinte. 164.5.514
253. Freitas D, Athanazio R, Almeida D, Dantas N, Reis F. Sildenafil improves quality of life in men with heart failure and erectile dysfunction. International Journal of Impotence Research. 2006;18 (2):210–2. DOI:10.1038/sj. ijir. 3901385
254. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Purcaro A, Perna G. Effects of short-term moderate exercise training on sexual function in male patients with chronic stable heart failure. International Journal of Cardiology. 2005;101 (1):83–90. DOI:10.1016/j. ijcard. 2004.05.020
255. Беграмбекова Ю. Л., Дробижев М. Ю., Мареев В. Ю., Кикта С. В. Можно ли сказать что-то новое о депрессиях у больных хронической сердечной недостаточностью? Журнал Сердечная Недостаточность. 2015;16 (6):360–7. [Begrambekova Yu. L., Drobizhev M. Yu., Mareev V. Yu., Kikta S. V. Is it possible to say something new about depressions in patients with chronic heart failure? Russian Heart Failure Journal. 2015;16 (6):360–367] DOI:10.18087/rhfj. 2015.6.2161
256. Дробижев М. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев В. Ю., Кикта С. В. Влияние депрессии и тревоги на клинические исходы у больных ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (2):91–8. [Drobizhev M. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareev V. Yu., Kikta S. V. Effects of depression and anxiety on clinical outcomes in patients with CHF. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (2):91–98.] DOI:10.18087/rhfj. 2016.2.2206
257. Piepoli MF, Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. Experimental Physiology. 2014;99 (4):609–15. DOI:10.1113/expphysiol. 2013.074310
258. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in) tolerance. AJP: Heart and Circulatory Physiology. 2012;302 (5):H1050–63. DOI:10.1152/ajpheart. 00943.2011
259. De Sousa E, Veksler V, Bigard X, Mateo P, Ventura-Clapier R. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. Circulation. 2000;102 (15):1847–53. PMID:11023942
260. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. Rev Bras Fisioter. 2012;16 (4):261–7. PMID:22801449
261. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ. 2004;328 (7433):189–0. DOI:10.1136/bmj. 37938.645220. EE
262. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2010;12 (7):706–15. DOI:10.1093/eurjhf/hfq056
263. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. The

American Journal of Medicine. 2004;116 (10):693–706. DOI:10.1016/j. amjmed. 2003.11.033
264. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail. 2015;8 (1):33–40. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 114.001615
265. Isnard R, Pousset F, Trochu J-N, Chafirovskai¨ a O, Carayon A, Golmard J-L et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. The American Journal of Cardiology. 2000;86 (4):417–21. DOI:10.1016/S0002–9149 (00) 00957–7
266. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation. 2012;126 (18):2261–74. DOI:10.1161/CIR. 0b013e31826fb946
267. Scardovi AB, Coletta C, De Maria R, Perna S, Aspromonte N, Feola M, et al. The cardiopulmonary exercise test is safe and reliable in elderly patients with chronic heart failure: Journal of Cardiovascular Medicine. 2007;8 (8):608–12. DOI:10.2459/01. JCM. 0000281698.53983.4e
268. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in HF. European Journal of Heart Failure. 2018;20 (1):3–15. DOI:10.1002/ejhf. 979
269. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness – a systematic review. Physiotherapy. 2012;98 (4):277–86. DOI:10.1016/j. physio. 2011.11.003
270. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;166 (1):111–7. DOI:10.1164/ajrccm. 166.1. at1102
271. Арутюнов Г. П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2001;2 (1):35–6. [Arutyunov G. P. Issues of non-drug treatment of patients suffering from heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2001;2 (1):35–6.]
272. Осипова И. В. «Свободный выбор нагрузки» физических тренировок – эффективный метод лечения хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2001;2 (4):176–80. [Osipova I. V. «Free choice of exercise load» is an effective method of treatment of chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2001;2 (4):176–80.]
273. Ribeiro JP, Chiappa GR, Neder JA, Frankenstein L. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2009;6 (2):95–101. PMID:19486593
274. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2006;47 (4):757–63. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.09.052
275. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PAB, Brod M, Ribeiro JP. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. Respir Physiol Neurobiol. 2010;171 (1):31–5. DOI:10.1016/j. resp. 2010.01.009
276. Kolesnikova EA, Arutyunov GP, Rylova AK, Lobzeva VI, Rylova NV. Respiratory muscle trainings as a way of physical rehabilitation for old patients with complicated myocardial infarction. European Heart Journal. 2013;34 (suppl 1):P5786 – P5786. DOI:10.1093/eurheartj/eht310. P5786
277. Арутюнов Г. П., Рылова Н. В., Колесникова Е. А., Рылова А. К. Тренировки дыхательной мускулатуры в программе реабилитации больных с ХСН III–IV ФК и легочной гипертензией. CardioСоматика. 2011; (S1):8. [Arutyunov G. P., Rylova N. V., Kolesnikova E. A., Rylova A. K. Respiratory muscle training in the rehabilitation program of patients with HSN III–IV FC and pulmonary hypertension. CardioSomatika. 2011; S1:8.]
278. Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Рылова А. К. Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2010; (1):20–4. [Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Rylova A. K. Current approaches to rehabilitation of patients with chronic heart failure. CardioSomatika. 2010;1:20–4.]
279. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. Circulation. 1995;91 (2):320–9. PMID:7805234
280. Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YL, Orlova IA, Rylova AK, Aronov DM et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):41–66. DOI:10.18087/rhfj. 2017.1.2339
281. Shah P, Pellicori P, Macnamara A, Urbinati A, Clark AL. Is Swimming Safe in Heart Failure? A Systematic Review: Cardiology in Review. 2017;25 (6):321–5. DOI:10.1097/CRD. 0000000000000154
282. Vanhees L. Effect of exercise training in patients with an implantable cardioverter defibrillator. European Heart Journal. 2004;25 (13):1120–6. DOI:10.1016/j. ehj. 2004.04.034
283. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy: European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2006;13 (5):818–25. DOI:10.1097/01. hjr. 0000230104.93771.7d
284. Piccini JP, Hellkamp AS, Whellan DJ, Ellis SJ, Keteyian SJ, Kraus WE et al. Exercise Training and Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in Patients With Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2013;1 (2):142–8. DOI:10.1016/j. jchf. 2013.01.005
285. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, de Lame P-A, Parmley WW. Treating Heart Failure With Enhanced External Counterpulsation (EECP): Design of the Prospective Evaluation of EECP in Heart Failure (PEECH) Trial. Journal of Cardiac Failure. 2005;11 (3):240–5. DOI:10.1016/j. cardfail. 2004.10.001
286. Габрусенко С. А., Малахов В. В., Сергиенко И. В., Бугрий М. Е., Саидова М. А., Кухарчук В. В. и др. Новые возможности в лечении больных сердечной недостаточностью. Метод наружной контрпульсации. Кардиология. 2008;48 (9):10–6. [Gabrusenko S. A., Malakhov V. V., Sergienko I. V., Bugriy M. E., Saidova M. A., Kukharchuk V. V., Belenkov Yu. N. Novel Possibilities in the Treatment of Patients With Heart Failure. The Method of External Counterpulsation. Kardiologiia. 2008;48 (9):10–6.]
287. Soran O, Fleishman B, Demarco T, Grossman W, Schneider VM, Manzo K et al. Enhanced External Counterpulsation in Patients With Heart Failure: A Multicenter Feasibility Study. Congestive Heart Failure. 2002;8 (4):204–27. DOI:10.1111/j. 1527–5299.2002.01731. x
288. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18 (8):891–975. DOI:10.1002/ejhf. 592
289. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and SurvivalCLINICAL PERSPECTIVE: Results From the Valsartan Heart Failure Trial. Circulation: Heart Failure. 2016;9 (7):e003123. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.003123
290. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37 (5):455–62. DOI:10.1093/eurheartj/ehv464
291. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018; DOI:10.1002/ejhf. 1149
292. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA. 1995;273 (18):1450–6.
293. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной

недостаточностью. Русский медицинский журнал. 1999;2:9–12. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Belenkov Yu. N. Effect of therapy on prognosis and survival of patients with chronic heart failure. Russian Medical Journal. 1999;2:9–12.]
294. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2003;41 (9):1529–38. PMID:12742294
295. Keyhan G, Chen S-F, Pilote L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and survival in women and men with heart failure. European Journal of Heart Failure. 2007;9 (6–7):594–601. DOI:10.1016/j. ejheart. 2007.03.004
296. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Васюк Ю. А., Глезер М. Г., Кобалава Ж. Д. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертонией и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6 (5):204–208. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Vasyuk Yu. A., Glezer M. G., Kobalava Zh. D., Tereshchenko S. N. The use of DiclOfenac and Celebrex in patients with arterial hypErtension, osteoarthrosis and lower back paiNsduring the antihypertensive Therapywith accupro or norvasc (DOCENT study). Russian Heart Failure Journal. 2005;6 (5):204–8.]
297. Bank AJ, Kubo SH, Rector TS, Heifetz SM, Williams RE. Local forearm vasodilation with intra-arterial administration of enalaprilat in humans. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1991;50 (3):314–21. DOI:10.1038/clpt. 1991.142
298. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. Drugs. 2003;63 (6):525–34.
299. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1992;20 (7):1549–55. DOI:10.1016/0735–1097 (92) 90449-W
300. Мареев В. Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2002;1 (4):161–168. [Mareev V. Yu. Drug interactionsin treatment of patients with cardiovascular diseases. ACE inhibitors and aspirin. Is there a reason for concerns? Russian Heart Journal. 2002;1 (4):161–8.]
301. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet Agents and Survival: A Cohort Analysis From the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. Journal of the American College of Cardiology. 1998;31 (2):419–25. DOI:10.1016/S0735–1097 (97) 00502–0
302. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction Between Enalapril and Aspirin on Mortality After Acute Myocardial Infarction: Subgroup Analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). The American Journal of Cardiology. 1997;79 (2):115–9. DOI:10.1016/S0002–9149 (96) 00696–0
303. Kindsvater S, Leclerc K, Ward J. Effects of coadministration of aspirin or clopidogrel on exercise testing in patients with heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors**The opinions and research contained herein are exclusively those of the authors and are not to be considered as official or reflecting the views of the Department of the Army, Department of the Air Force, or the Department of Defense. The American Journal of Cardiology. 2003;91 (11):1350–2. DOI:10.1016/S0002–9149 (03) 00328-X
304. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A, Juilliere Y, Kromer EP, Benhamda K et al. Acute Hemodynamic Interaction of Aspirin and Ticlopidine With Enalapril: Results of a Double-Blind, Randomized Comparative Trial. Circulation. 1998;98 (8):757–65. DOI:10.1161/01. CIR. 98.8.757
305. Лопатин Ю. М. Совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ при ХСН: позиция «За». Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4 (3):149–152. [Lopatin Yu. M. The combined use of aspirin and ACE inhibitors in CHF: position «For». Russian Heart Failure Journal. 2003;4 (3):149–152.]
306. Мареев В. Ю. Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие аспирина с основными средствами лечения декомпенсации. Журнал Сердечная Недостаточность. 4 (3):153–157. [Mareev V. Yu. Aspirin in chronic heart failure. Interaction of aspirin with the main means of decompensation treatment. Russian Heart Failure Journal. 2003;4 (3):153–7.]
307. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet. 2002;360 (9339):1037–43.
308. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. International Journal of Cardiology. 2003;88 (2–3):207–14. DOI:10.1016/S0167–5273 (02) 00401–1
309. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324 (7329):71–86. DOI:10.1136/bmj. 324.7329.71
310. Progress. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on Disability and Dependency in 6105 Patients With Cerebrovascular Disease: A Randomized Controlled Trial. Stroke. 2003;34 (10):2333–8. DOI:10.1161/01. STR. 0000091397.81767.40
311. Gruppoitalianoperlostudiodell. GISSI-3: effects of lisiriopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. The Lancet [Internet]. 1994 [cited on Febrary 12, 2018];343 (8906). DOI:10.1016/S0140–6736 (94) 90232–1
312. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325 (5):293–302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501
313. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. New England Journal of Medicine. 1992;327 (10):685–91. DOI:10.1056/NEJM199209033271003
314. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine – Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1991;325 (5):303–10. DOI:10.1056/NEJM199108013250502
315. Willenheimer R. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112 (16):2426–35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.582320
316. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation. 2002;106 (8):920–6.
317. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet. 2002;360 (9335):752–60. PMID:12241832
318. Kleber FX, Doering W. Prognosis of mild chronic heart failure: effects of the ACE inhibitor captopril. Herz. 1991;16 Spec No 1:283–93.
319. Kleber FX, Niemöller L. Long-term survival in the Munich Mild Heart Failure Trial (MHFT). The American Journal of Cardiology. 1993;71 (13):1237–9. DOI:10.1016/0002–9149 (93) 90657-X
320. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. The Lancet. 2000;355 (9215):1582–7. DOI:10.1016/S0140–6736 (00) 02213–3
321. Скворцов А. А., Насонова С. Н., Сычев А. В. Эффекты длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом, антагонистом рецепторов к ангиотензину II и комбинацией квинаприла и валсартана у больных с умеренной

хронической сердечной недостаточностью. Основные результаты исследования САДКО – ХСН. Кардиология. 2006;46 (7):33–51. [Skvortsov A. A., Nasonova S. N., Sytchev A. V., Orlova Ya. A., Baklanova N. A., Masenko V. P. et al. Effects of long term therapy with angiotensin converting enzyme inhibitor quinapril, antagonist of receptors to angiotensin ii valsartan, and combination of quinapril and valsartan in patients with moderate chronic heart failure. Main results of the sadko-chf study. Kardiologiia. 2006;46 (7):33–51.]

322. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. Am Heart J. 1998;136 (2):213–25.
323. Erhardt L, Maclean A, Ilgenfritz J, Gelperin K, Blumenthal M. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. European Heart Journal. 1995;16 (12):1892–9. DOI:10.1093/oxfordjournals. eurheartj. a060844
324. Brown EJ, Chew PH, MacLean A, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Blumenthal M. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. The American Journal of Cardiology. 1995;75 (8):596–600. DOI:10.1016/S0002–9149 (99) 80624–9
325. Zannad F, Chati Z, Guest M, Platc F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. American Heart Journal. 1998;136 (4):672–80. DOI:10.1016/S0002–8703 (98) 70015–8
326. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European Heart Journal. 2006;27 (19):2338–45. DOI:10.1093/eurheartj/ehl250
327. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Packer M, Poole-Wilson PA et al. Toleration of High Doses of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ATLAS Trial. Archives of Internal Medicine. 2001;161 (2):165. DOI:10.1001/archinte. 161.2.165
328. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin P et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1989;13 (6):1240–7. DOI:10.1016/0735–1097 (89) 90294–5
329. Sica DA, Cutler RE, Parmer RJ, Ford NF. Comparison of the Steady-State Pharmacokinetics of Fosinopril, Lisinopril and Enalapril in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Clinical Pharmacokinetics. 1991;20 (5):420–7. DOI:10.2165/00003088-199120050-00006
330. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A, Nouriel H, Paz R, Sclarovsky S et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. Br J Clin Pharmacol. 2000;49 (1):23–31. PMID:10606834
331. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) – Correction. JAMA. 2004;291 (18):2196. DOI:10.1001/jama. 291.18.2196
332. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. Eur Heart J. 1997;18 (1):41–51. PMID:9049514
333. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K et al. A Clinical Trial of the Angiotensin–Converting–Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 1995;333 (25):1670–6. DOI:10.1056/NEJM199512213332503
334. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The Effect of the Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibitor Zofenopril on Mortality and Morbidity after Anterior Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 1995;332 (2):80–5. DOI:10.1056/NEJM199501123320203
335. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Perindopril on Left Ventricular Remodeling and Clinical Outcome: Results of the Randomized Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Archives of Internal Medicine. 2006;166 (6):659. DOI:10.1001/archinte. 166.6.659
336. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). The Lancet. 2003;362 (9386):782–8. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 14286–9
337. Мареев В. Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных с коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года. Кардиология. 2003;43 (12):4–14. [Mareev V. Yu. ACE Inhibitors in the Treatment of Patients With Coronary Heart Disease. Overview for the Year 2003. Kardiologiia. 2003;43 (12):4–14.]
338. Riegger GAJ. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. European Heart Journal. 1991;12 (6):705–11. DOI:10.1093/eurheartj/12.6.705
339. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. J Am Coll Cardiol. 1993;22 (6):1557–63. PMID:8227822
340. Widimský J, Kremer HJ, Jerie P, Uhlír O. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 1995;49 (1–2):95–102.
341. Мареев В. Ю., Ольбинская Л. И., Мартынов А. И. Проспективное, многоцентровое, открытое исследование эффективности и переносимости КВАдроприла у больных с Недостаточностью Кровообращения, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией (Исследование КВАНК). Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (1):42–7. [Mareev V. Yu., Olbinskaya L. I., Martynov A. I. Prospective, multicenter, open-label study of QUAdropril efficacy and tolerability in patieNts with Circulatory insufficiency due to ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy (study QUANC). Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (1):42–7.]
342. Packer M. Functional Renal Insufficiency During Long-Term Therapy with Captopril and Enalapril in Severe Chronic Heart Failure. Annals of Internal Medicine. 1987;106 (3):346. DOI:10.7326/0003-4819-106-3-346
343. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Medina N, Yushak M, Gottlieb SS. Identification of hyponatremia as a risk factor for the development of functional renal insufficiency during converting enzyme inhibition in severe chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1987;10 (4):837–44. DOI:10.1016/S0735–1097 (87) 80278–4
344. David D, Jallad N, Germino FW, Willett MS, de Silva J, Weidner SM, et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ace inhibitor-associated cough. American Journal of Therapeutics. 1995;2 (10):806–13. DOI:10.1097/00045391-199510000-00013
345. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Differences in first dose response to angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure: a placebo controlled study. Heart. 1991;66 (3):206–11. DOI:10.1136/hrt.66.3.206
346. Navookarasu NT, Rahman AR, Abdullah I. First-dose response to angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive cardiac failure: a Malaysian experience. Int J Clin Pract. 1999;53 (1):25–30. PMID:10344062
347. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators. Eur Heart J. 1998;19 (3):481–9.
348. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet. 2000;355 (9215):1582–7. PMID:10821361
349. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. The Lancet. 2009;374 (9704):1840–8. DOI:10.1016/S0140–6736 (09) 61913–9
350. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and

reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. The Lancet. 2003;362 (9386):772–6. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 14284–5
351. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. The Lancet. 2003;362 (9386):767–71. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 14283–3
352. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003;362 (9386):777–81. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 14285–7
353. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002;40 (8):1414–21. PMID:12392830
354. Hollenberg NK. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. Curr Hypertens Rep. 2002;4 (6):411; discussion 412. PMID:12462208
355. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y-T et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40 (5):970–5. DOI:10.1016/S0735–1097 (02) 02063–6
356. McKelvie RS, Rouleau J-L, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2003;24 (19):1727–34. PMID:14522567
357. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2001;345 (23):1667–75. DOI:10.1056/NEJMoa010713
358. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician. 2007;75 (10):1487–96. PMID:17555141
359. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3 (1):1–163.
360. Mareev V. Yu., M. V. Lomonosov Moscow State University, Mareev VY. Draft conclusion of the expert Council on chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (4):291–6. DOI:10.18087/rhfj. 2016.4.2266
361. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin – niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371 (11):993–1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077
362. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin receptor niprilysin Inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131 (1):54–61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 114.013748
363. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background TherapyCLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Heart Failure. 2016;9 (9):e003212. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.003212
364. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL et al Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. Circulation: Heart Failure. 2017;10 (8):e003430. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.003430
365. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J et al Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2017;5 (7):471–82. DOI:10.1016/j. jchf. 2017.04.013
366. Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril – Valsartan. New England Journal of Medicine. 2015;373 (23):2289–90. DOI:10.1056/NEJMc1509753
367. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2017;38 (15):1132–43. DOI:10.1093/eurheartj/ehw570
368. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5 (5):333–40. DOI:10.1016/S2213–8587 (17) 30087–6
369. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. European Heart Journal. 2015;36 (23):1437–44. DOI:10.1093/eurheartj/ehv010
370. Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, Desai AS, Senni M, Kristensen SL et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF: Sacubitril/valsartan, uric acid, and heart failure. European Journal of Heart Failure [Internet]. 2017 [cited on Febrary 22, 2018]; DOI:10.1002/ejhf. 1056
371. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. European Heart Journal. 2015;36 (30):1990–7. DOI:10.1093/eurhear tj/ehv186
372. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1984;311 (13):819–23. DOI:10.1056/NEJM198409273111303
373. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation. 1990;82 (5):1724–9. DOI:10.1161/01. CIR. 82.5.1724
374. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии. -Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 432 с. [Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. Chronic heart failure: selected lectures on cardiology. – M.: GEOTAR-Media; 2006. – 423p.] ISBN: 978-5-9704-0119-4
375. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine Stimulates Apoptosis in Adult Rat Ventricular Myocytes by Activation of the -Adrenergic Pathway. Circulation. 1998;98 (13):1329–34. DOI:10.1161/01. CIR. 98.13.1329
376. Беленков Ю. Н., Скворцов А. А., Мареев В. Ю. Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии β-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2003;43 (10):10–21. [Belenkov Yu. N., Skvortsov A. A., Mareev V. Yu., Nasonova S. N., Sytchev A. V., Narusov O. Yu. et al. Clinical, Hemodynamic and Neurohumoral Effects of Long-Term Therapy of Patients With Severe Chronic Heart Failure With Beta-Adrenoblocker Bisoprolol. Kardiologiia. 2003;43 (10):10–21.]
377. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: A double-blind randomized study. Journal of the American College of Cardiology. 1995;25 (6):1225–31. DOI:10.1016/0735–1097 (95) 00012-S
378. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. Эналаприл против Карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ). Журнал Сердечная Недостаточность. 2001;2 (2):84–91. [Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A. Enalapril against Carvedilol. A comparative randomized study in patients with chronic heart failure (ECSTAZ). Russian Heart Failure Journal. 2001;2 (2):84–91.]
379. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, Webb DJ, Avolio AP, Wilkinson IB et al. Nebivolol Increases Arterial Distensibility In Vivo. Hypertension. 2004;44 (3):305–10. DOI:10.1161/01. HYP. 0000137983.45556.6e
380. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1996;334 (21):1349–55. DOI:10.1056/NEJM199605233342101

381. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association of Treatment With Carvedilol vs Metoprolol Succinate and Mortality in Patients With Heart Failure. JAMA Internal Medicine. 2014;174 (10):1597. DOI:10.1001/jamainternmed. 2014.3258
382. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet. 1997;349 (9049):375–80. PMID:9033462
383. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353 (9146):9–13.
384. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). The Lancet. 1999;353 (9169):2001–7. DOI:10.1016/S0140–6736 (99) 04440–2
385. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2001;344 (22):1651–8. DOI:10.1056/N EJM200105313442201
386. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal. 2005;26 (3):215–25. DOI:10.1093/eurheartj/ehi115
387. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. The American Journal of Medicine. 1963;34 (3):320–4. DOI:10.1016/0002–9343 (63) 90118–9
388. Cleland J, Pennell D, Ray S, Coats A, Macfarlane P, Murray G et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. The Lancet. 2003;362 (9377):14–21. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 13801–9
389. Heart Failure Society Of America. Executive Summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Journal of Cardiac Failure. 2006;12 (1):10–38. DOI:10.1016/j. cardfail. 2005.12.001
390. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Ревишвили А. Ш. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (1):4–41. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Revishvili A. Sh. RSSC and OSSN National Guidelineson diagnostics and treatment of CHF (second revision). Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (1):4–41.]
391. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedberg K, Bristow MR, Gilbert EM, Camerini F et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Lancet. 1993;342 (8885):1441–6. DOI:10.1016/0140–6736 (93) 92930-R
392. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA. 2000;283 (10):1295. DOI:10.1001/jama. 283.10.1295
393. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106 (17):2194–9. DOI:10.1161/01. CIR. 0000035653.72855. BF
394. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. The Lancet. 1997;349 (9049):375–80. DOI:10.1016/S0140–6736 (97) 80008–6
395. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. The Lancet. 2003;362 (9377):7–13. DOI:10.1016/S0140–6736 (03) 13800–7
396. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26 (3):215–25. DOI:10.10 93/eurheartj/ehi115
397. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53 (23):2150–8. DOI:10.1016/j. jacc. 2009.02.046
398. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. European Heart Journal. 2018;39 (1):26–35. DO I:10.1093/eurheartj/ehx564
399. Willenheimer R. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112 (16):2426–35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.582320
400. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. BMJ. 2016; i1855. DOI:10.1136/bmj. i1855
401. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009;150 (11):784–94. PMID:19487713
402. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. 1989;80 (3):551–63. PMID:2548768
403. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, Felker GM, Adams KF, Gheorghiade M. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. The American Journal of Cardiology. 2003;91 (2):169–74. DOI:10.1016/S0002–9149 (02) 03104–1
404. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. European Heart Journal. 2009;30 (18):2186–92. DOI:10.1093 /eurheartj/ehp323
405. Dorow P, Thalhofer S, Bethge H, Disselhoff G, Wagner G. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl 5: S36–44. PMID:11527135
406. dal Negro RW, Tognella S, Pomari C. Once-Daily Nebivolol 5mg Does Not Reduce Airway Patency in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: A Placebo-Controlled Crossover Study. Clinical Drug Investigation. 2002;22 (6):361–7. DOI: 10.2165/00044011-200222060-00003
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli F, Phillips RA et al. Differential Effects of -Blockers on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. Hypertension. 2005;46 (6):1309–15. DOI:10.1161/01. HYP. 0000190585.54734.48
408. Poirier L, Cléroux J, Nadeau A, Lacourcière Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. J Hypertens. 2001;19 (8):1429–35. PMID:11518851
409. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients: Journal of Hypertension. 2006;24 (3):591–6. DOI:10.1097/01. hjh. 0000209993.26057. de
410. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. The Lancet. 2010;376 (9744):875–85. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 61198–1
411. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I (f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs. 2004;64 (16):1757–65. PMID:15301560
412. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. British

Journal of Pharmacology. 1996;118 (4):1051–7. DOI:10.1111/j. 1476–5381.1996. tb15505. x
413. Виноградов АВ. Мочегонные средства в клинике внутренних болезней. Медицина; 1969. 152 с. [Vinogradov A. V. Diuretics in the clinic of internal diseases. – M.: Medicine; 1969. – 152 p.]
414. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. 2006. 432 с. ISBN: 5-9704-0119-6
415. Kjekshus J, Swedberg K. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. The American Journal of Cardiology. 1988;62 (2):67A-72A. DOI:10.1016/S0002–9149 (88) 80088–2
416. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. Circulation. 1990;82 (5):1730–6. DOI:10.1161/01. CIR. 82.5.1730
417. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). The American Journal of Cardiology. 1992;70 (4):479–87. DOI:10.1016/0002–9149 (92) 91194–9
418. Tsuyuki RT, Yusuf S, Rouleau JL, Maggioni AP, McKelvie RS, Wiecek EM et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. Can J Cardiol. 1997;13 (12):1166–74. PMID:9444298
419. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation. 1999;100 (10):1056–64. DOI:10.1161/01. CIR. 100.10.1056
420. Svensson M, Gustafsson F, Galatius Sø, Hildebrandt PR, Atar D. How prevalent is hyperkalemia and renal dysfunction during treatment with spironolactone in patients with congestive heart failure? Journal of Cardiac Failure. 2004;10 (4):297–303. DOI:10.1016/j. cardfail. 2003.10.012
421. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. New England Journal of Medicine. 2004;351 (6):543–51. DOI:10.1056/NEJMoa040135
422. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1999;341 (10):709–17. DOI:10.1056/NEJM199909023411001
423. Packer M. Identification of risk factors predisposing to the development of functional renal insufficiency during treatment with converting-enzyme inhibitors in chronic heart failure. Cardiology. 1989;76 Suppl 2:50–5. DOI:10.1159/000174559
424. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiade M, Aschermann M et al Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46 (3):425–31. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.04.038
425. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction ≤30%. European Journal of Heart Failure. 2006;8 (3):295–301. DOI:10.1016/j. ejheart. 2005.11.008
426. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. New England Journal of Medicine. 2011;364 (1):11–21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492
427. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation. 2000;102 (22):2700–6. PMID:11094035
428. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Circulation: Heart Failure. 2010;3 (3):347–53. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 109.906909
429. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (5):392–406. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.05.011
430. Li X, Qi Y, Li Y, Zhang S, Guo S, Chu S et al. Impact of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Changes in Cardiac Structure and Function of Left Ventricular Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation: Heart Failure. 2013;6 (2):156–65. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 112.000074
431. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2012;98 (23):1693–700. DOI:10.1136/heartj nl-2012–302178
432. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59 (18):1598–603. DOI:10.1016/j. jacc. 2011.11.063
433. Bapoje SR, Bahia A, Hokanson JE, Peterson PN, Heidenreich PA, Lindenfeld J et al. Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation: Heart Failure. 2013;6 (2):166–73. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 112.000003
434. Hu L, Chen Y, Deng S, Du J, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis: Additional use of aldosterone antagonist in mild-to-moderate CHF patients. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;75 (5):1202–12. DOI:10.1111/bcp. 12012
435. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2012;33 (14):1787–847. DOI:10.1093/eurheartj/ehs104
436. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–163.
437. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. JAMA. 2013;310 (23):2533. DOI:10.1001/jama. 2013.282190
438. Cody RJ. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. Archives of Internal Medicine. 1994;154 (17):1905–14. DOI:10.1001/archinte. 154.17.1905
439. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. Pharmacotherapy. 1994;14 (5):514–21.
440. Brater DC. Diuretic Therapy. Wood AJJ, редактор. New England Journal of Medicine. 1998;339 (6):387–95. DOI:10.1056/NEJM19980806339 0607
441. Мухарлямов Н. М., Мареев В. Ю. Лечение хронический сердечной недостаточности. – М.: Медицина; 1985. 208 с. [Mukharlyamov N. M., Mareev V. Yu. The treatment of chronic heart failure. – M.: Medicine; – 1985. – 208p.]
442. Vasko MR. Furosemide Absorption Altered in Decompensated Congestive Heart Failure. Annals of Internal Medicine. 1985;102 (3):314. DOI:10.7326/0003-4819-102-3-314

443. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter – defibrillator for congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352 (3):225–37. DOI:10.1056/NEJMoa043399
444. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. The Lancet. 2001;358 (9290):1305–15. DOI:10.1016/S0140–6736 (01) 06411-X
445. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson Å, McMurray JV et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. European Journal of Heart Failure. 2005;7 (6):1059–69. DOI:10.1016/j. ejheart. 2005.09.005
446. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2008;372 (9645):1231–9. DOI:10.1016/S0140–6736 (08) 61240–4
447. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. Journal of Cardiac Failure. 2002;8 (4):216–24. DOI:10.1054/jcaf. 2002.0804216
448. Brater DC, Chennavasin P, Seiwell R. Furosemide in patients with heart failure: Shift in dose-response curves. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1980;28 (2):182–6. DOI:10.1038/clpt. 1980.148
449. Dormans TPJ, van Meyel JJM, Gerlag PGG, Tan Y, Russel FGM, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: Bolus injection versus continuous infusion. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28 (2):376–82. DOI:10.1016/0735–1097 (96) 00161–1
450. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. New England Journal of Medicine. 2011;364 (9):797–805. DOI:10.1056/NEJMoa1005419
451. Sharma K, Vaishnav J, Kalathiya R, Miller J, Shah N, Hill T et al. Randomized Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients with Acute Heart Failure and Dopamine (Ropa-Dop) Trial. Journal of Cardiac Failure. 2017;23 (11):831. DOI:10.1016/j. cardfail. 2017.10.006
452. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure*. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1995;57 (6):601–9. DOI:10.1016/0009–9236 (95) 90222–8
453. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, Rodriguez JA, Fortuno MA, Zalba G et al. Torasemide Inhibits Angiotensin II Induced Vasoconstriction and Intracellular Calcium Increase in the Aorta of Spontaneously Hypertensive Rats. Hypertension. 1999;34 (1):138–43. DOI:10.1161/01. HYP. 34.1.138
454. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M et al. Effects of Torasemide on Left Ventricular Function and Neurohumoral Factors in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation Journal. 2003;67 (5):384–90. DOI:10.1253/circj. 67.384
455. Kasama S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Heart. 2006;92 (10):1434–40. DOI:10.1136/hrt. 2005.079764
456. Агеев Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р., Мареев В. Ю., Хосева Е. Н., Голшмид М. В. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14:55–62. [Ageev F. T., Zhubrina E. S., Gilyarevsky S. R., Mareev V. Yu., Khoseva E. N., Golshmid M. V. et al. Comparative efficacy and safety of chronic torasemide and furosemide therapy in patients with compensated heart failure. Effect on markers of myocardial fibrosis. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (2):55–62.]
457. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life. European Journal of Heart Failure. 2003;5 (6):793–801. DOI:10.1016/S1388–9842 (03) 00150–8
458. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torasemide or Furosemide: PharmacoEconomics. 2000;17 (5):429–40. DOI:10.2165/00019053-200017050-00002
459. Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. ДиУретическая терапия Эффективными дозами пероралЬных диуретиков торасемида (Диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 12 (1):3–10.
460. Cosín J, Díez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. European Journal of Heart Failure. 2002;4 (4):507–13. DOI:10.1016/S1388–9842 (02) 00122–8
461. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure. Cardiorenal Medicine. 2014;4 (3–4):176–88. DOI:10.1159/000366168
462. Jones P, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, редактор. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2001 [cited on Febrary 1, 2018]; DOI:10.1002/14651858. CD002881
463. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide Treatment for Infantile Central Sleep Apnea. Journal of Child Neurology. 2001;16 (8):600–3. DOI:10.1177/088307380101600813
464. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2006;173 (2):234–7. DOI:10.1164/rccm. 200507-1035OC
465. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. New England Journal of Medicine. 2012;367 (24):2296–304. DOI:10.1056/NEJMoa1210357
466. Bastien N, Haddad H, Bergeron S, Ignaszewski A, Searles G. The parasail study: patient reported outcomes from the Canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Canadian Journal of Cardiology. 2017;33 (10):S162–3. DOI:10.1016/j. cjca. 2017.07.316
467. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial: Angiotensin receptor neprilysin inhibitor and heart failure. European Journal of Heart Failure. 2016;18 (10):1228–34. DOI:10.1002/ejhf. 580
468. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53 (7):589–96. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.05.068
469. Damman K, Voors AA, Hillege HL, Navis G, Lechat P, van Veldhuisen DJ et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. European Journal of Heart Failure. 2010;12 (9):974–82. DOI:10.1093/eurjhf/hfq118
470. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. Circulation. 1989;80 (1):65–77. DOI:10.1161/01. CIR. 80.1.65
471. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? Circulation. 1991;84 (5):2181–6. DOI:10.1161/01. CIR. 84.5.2181
472. Нарусов О. В., Мареев В. Ю., Скворцов А. А. Клинические, гемодинамические и нейрогуморальные эффекты дигоксина у больных ХСН. ЖСН. 2000;1 (1):26–30. [Narusov O. V., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A. Clinical, hemodynamic and neurohumoral effects of digoxin in patients with CHS. Russian Heart Failure Journal. 2000;1 (1):26–30.]
473. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289 (7):871–8. DOI:10.1001/jama. 289.7.871
474. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group

Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46 (3):497–504. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.02.091
475. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1997;336 (8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801
476. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. The Lancet. 2014;384 (9961):2235–43. DOI:10.1016/S0140–6736 (14) 61373–8
477. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, Butler J, Epstein AE et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. European Heart Journal. 2013;34 (20):1489–97. DOI:10.1093/eurheartj/eht120
478. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015; h4451. DOI:10.1136/bmj. h4451
479. Jorge E, Baptista R, Martins H, Saraiva F, Costa S, Vieira H et al. Digoxin in advanced heart failure patients: A question of rhythm. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2013;32 (4):303–10. DOI:10.1016/j. repc. 2012.11.007
480. Mareev V. Yu., Mareev Yu. V., Mareev YV, Federal State Budgetary Institution, «Russian Cardiology Science and Production Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Role of heart rate in mechanisms of compensation and decompensation in CHF patients with sinus rhythm and atrial fibrillation and methods for safe and efficient control of heart rhythm. Part 2. Atrial fibrillation. Kardiologiia. 2017;17 (S2):351–66. DOI:10.18087/cardio. 2401
481. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JGF et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. European Journal of Heart Failure. 2013;15 (5):551–9. DOI:10.1093/eurjhf/hft010
482. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. European Heart Journal. 2005;26 (23):2529–36. DOI:10.1093/eurheartj/ehi586
483. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. European Heart Journal. 2009;30 (5):540–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehn571
484. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. The Lancet. 2008;372 (9641):817–21. DOI:10.1016/S0140–6736 (08) 61171-X
485. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I f Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). European Journal of Heart Failure. 2010;12 (1):75–81. DOI:10.1093/eurjhf/hfp154
486. Borer JS, Bohm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. European Heart Journal. 2012;33 (22):2813–20. DOI:10.1093/eurheartj/ehs259
487. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clinical Research in Cardiology. 2013;102 (1):11–22. DOI:10.1007/s00392-012-0467-8
488. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2010;376 (9744):886–94. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 61259–7
489. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. European Heart Journal. 2007;28 (24):3012–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehm489
490. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Time-Course Analysis of the Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. Circulation. 2002;105 (16):1897–903. DOI:10.1161/01. CIR. 0000014682.14181. F2
491. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. European Journal of Heart Failure. 2005;7 (5):904–9. DOI:10.1016/j. ejheart. 2005.04.008
492. Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, Carr ESM, Schifflers MG, Ray KK et al. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients With and Without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction: A Retrospective, Matched-Cohort Study. Clinical Therapeutics. 2013;35 (1):40–51. DOI:10.1016/j. clinthera. 2012.11.008
493. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM et al. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57 (7):870–9. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.11.017
494. Finzi AA, Latini R, Barlera S, Rossi MG, Ruggeri A, Mezzani A et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. American Heart Journal. 2011;161 (2):338–343. e1. DOI:10.1016/j. ahj. 2010.10.032
495. Ghio S, Scelsi L, Latini R, Masson S, Eleuteri E, Palvarini M et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2010;12 (12):1345–53. DOI:10.1093/eurjhf/hfq172
496. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin. American Heart Journal. 2011;161 (5):915. e1–915. e9. DOI:10.1016/j. ahj. 2011.02.011
497. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation. 1993;87 (6 Suppl): VI102–110.
498. Dunkman WB. Thromboembolism and antithrombotic therapy in congestive heart failure: Journal of Cardiovascular Risk. 1995;2 (2):107–17. DOI:10.1097/00043798-199504000-00005
499. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk?: Journal of Cardiovascular Risk. 1995;2 (2):97–102. DOI:10.1097/00043798-199504000-00003
500. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, Franchini M, Opasich C, Cobelli F et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure: A prospective study in 406 patients. European Heart Journal. 1996;17 (9):1381–9. DOI:10.1093/oxfordjournals. eurheartj. a015073
501. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 1981;47 (3):525–31. DOI:10.1016/0002–9149 (81) 90534–8
502. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. Circulation. 1988;78 (6):1388–93. DOI:10.1161/01. CIR. 78.6.1388
503. Spyropoulos AC. Emerging Strategies in the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. Chest. 2005;128 (2):958–69. DOI:10.1378/chest. 128.2.958
504. Howell M. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism A retrospective, case-control study. Journal of Clinical Epidemiology. 2001;54 (8):810–6. DOI:10.1016/S0895–4356 (00) 00373–5
505. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. New

England Journal of Medicine. 1999;341 (11):793–800. DOI:10.1056/NEJM199909093411103
506. Turpie AGG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) trial. The American Journal of Cardiology. 2000;86 (12):48–52. DOI:10.1016/S0002–9149 (00) 01481–8
507. Ageno W, Turpie AGG. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients. Clinical Cornerstone. 2005;7 (4):16–22. DOI:10.1016/S1098–3597 (05) 80099–7
508. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2014;35 (43):3033–73. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283
509. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2003;349 (7):631–9. DOI:10.1056/NEJMoa035422
510. Nunnelee JD. Review of an Article: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (2009). Schulman S, Kearon C, Kakkar A et al., N Engl J Med 361;2342–2352. Journal of Vascular Nursing. 2010;28 (2):84. DOI:10.1016/j. jvn. 2010.03.002
511. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;368 (8):699–708. DOI:10.1056/NEJMoa1207541
512. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369 (9):799–808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
513. The EINSTEIN – PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. New England Journal of Medicine. 2012;366 (14):1287–97. DOI:10.1056/NEJMoa1113572
514. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2010;31 (19):2369–429. DOI:10.1093/eurheartj/ehq278
515. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Chest. 2004;126 (3):429S-456S. DOI:10.1378/chest. 126.3_suppl. 429S
516. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367 (9526):1903–12. DOI:10.1016/S0140–6736 (06) 68845–4
517. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2003;349 (11):1019–26. DOI:10.1056/NEJMoa022913
518. Baker DW. Management of Heart Failure: IV. Anticoagulation for Patients With Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction. JAMA. 1994;272 (20):1614. DOI:10.1001/jama. 1994.03520200070038
519. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of Antithrombotic Therapy on Risk of Sudden Coronary Death in Patients With Congestive Heart Failure. The American Journal of Cardiology. 1997;79 (7):909–13. DOI:10.1016/S0002–9149 (97) 00013–1
520. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. Should Patient Characteristics Influence Target Anticoagulation Intensity for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation?: The ATRIA Study. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2009;2 (4):297–304. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES. 108.830232
521. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361 (12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
522. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
523. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;364 (9):806–17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
524. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
525. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. The Lancet. 2009;374 (9689):534–42. DOI:10.1016/S0140–6736 (09) 61343-X
526. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Results From the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF (PROTECT AF) Clinical Trial and the Continued Access Registry. Circulation. 2011;123 (4):417–24. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.976449
527. Grygier M, Wojakowski W, Smolka G, Demkow M, Wąsek W, Sorysz D et al. Przezcewnikowe zamykanie uszka lewego przedsionka -stanowisko grupy ekspertów powołanej przez Asocjację Interwencji Sercowo-Naczyniowych oraz Sekcję Rytmu Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Kardiologia Polska [Internet]. 2014 [cited on Febrary 25, 2018]; DOI:10.5603/KP. a2018.0057
528. Dai Y-L, Luk T-H, Yiu K-H, Wang M, Yip PMC, Lee SWL et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: A randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2011;216 (2):395–401. DOI:10.1016/j. atherosclerosis. 2011.02.013
529. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M et al. Coenzyme Q10. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52 (18):1435–41. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.07.044
530. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition. 2013;97 (2):268–75. DOI:10.3945/ajcn. 112.040741
531. Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Медведев О. С. Фармакокинетика коэнзима Q10. РМЖ. 2008; (5):338–40. [Kalenikova E. I., Gorodetskaya E. A., Medvedev O. S. The pharmacokinetics of coenzyme Q10. RMJ. 2008;5:338–40]
532. Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю. Л. КУДЕсан® (капли 3% для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасность в Комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (4):236–49. [Mareev V. Yu., Minina Yu. V., Begrambekova Yu. L. KUDESan® (3% drops for oral use) in treatment of patieNts with heart failure: efficacy and safety In Combination with standard therapy (KUDESNIC). Design and resultsof a prospective, randomized, double-blind KUDESNIC study. Russian Heart failure Journal. 2016;17 (4):236–49.] DOI:10.18087/rhfj. 2016.4.2257
533. Токарева ОГ, Харитонова ЕВ, Мареев ВЮ. Влияние коэнзима Q_{10} в составе стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью на плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (4):232–7. [Tokareva O. G., Kharitonova E. V., Mareev V. Yu., Kalenikova E. I., Medvedev O. S. Effect of coenzyme Q10 used as a part of standard therapyon plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (4):232–7.]
534. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year

prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. International Journal of Cardiology. 2013;167 (5):1860–6. DOI:10.1016/j. ijcard. 2012.04.156
535. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2 (6):641–9. DOI:10.1016/j. jchf. 2014.06.008
536. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. American Heart Journal. 1988;115 (4):869–75. DOI:10.1016/0002–8703 (88) 90891–5
537. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. Circulation. 1989;80 (6):1675–80. DOI:10.1161/01. CIR. 80.6.1675
538. Poole-Wilson PA. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. Heart. 2003;89 (1):42–8. DOI:10.1136/heart. 89.1.42
539. Chen Z-M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. The Lancet. 1997;349 (9066):1641–9. DOI:10.1016/S0140–6736 (97) 04010–5
540. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2009;30 (10):1245–53. DOI:10.1093/eurhear tj/ehp100
541. Boutitie F, Boissel J-P, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG et al. Amiodarone Interaction With -Blockers: Analysis of the Merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) Databases. Circulation. 1999;99 (17):2268–75. DOI:10.1161/01. CIR. 99.17.2268
542. Свириденко Н. Ю., Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С. П., Бакалов С. А., Сердюк С. Е. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). Российский Кардиологический Журнал. 2012;2:63–71. [Sviridenko N. Yu., Platonova N. M., Molashenko N. V., Golitsyn S. P., Bakalov S. A., Serdyuk S. E. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (Follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). Russian Journal of Cardiology. 2012;2:63–71.]
543. Kovoor P. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. European Heart Journal. 1999;20 (5):364–74. DOI:10.1053/euhj. 1998.1279
544. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. Am J Cardiol. 1993;72 (4):44A-50A. PMID:8346726
545. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial Fibrillation in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1999;341 (12):910–1. DOI:10.1056/NE JM199909163411209
546. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. Heart. 1997;78 (6):564–8. DOI:10.1136/hrt. 78.6.564
547. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003;107 (23):2920–5. DOI:10.1161/01. CIR. 0000072767.89944.6E
548. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016;37(38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
549. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347 (23):1825–33. DOI:10.1056/NEJMoa021328
550. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362 (15):1363–73. DOI:10.1056/NEJMoa1001337
551. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. American Heart Journal. 2005;149 (6):1106–11. DOI:10.1016/j. ahj. 2004.11.030
552. Lundström T, Rydén L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. Acta Med Scand. 1988;223 (1):53–9. PMID:3348103
553. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. J Am Coll Cardiol. 2003;42 (1):20–9. PMID:12849654
554. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of Amiodarone for Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm: A Meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 2003;163 (7):777. DOI:10.1001/archinte. 163.7.777
555. Singh SN, Poole J, Anderson J, Hellkamp AS, Karasik P, Mark DB et al. Role of amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. American Heart Journal. 2006;152 (5):974. e7–974. e11. DOI:10.1016/j. ahj. 2006.08.012
556. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M et al. Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2000;342 (13):913–20. DOI:10.1056/NEJM2000 03303421302
557. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2002;347 (23):1834–40. DOI:10.1056/NEJMoa021375
558. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 1996;335 (8):540–6. DOI:10.1056/NEJM199608223350802
559. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. Annals of Internal Medicine. 1999;131 (7):492. DOI:10.7326/0003-48 19-131-7-199910050-00003
560. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S et al. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45 (11):1832–9. DOI:10.1016/j. jacc. 2004.11.070
561. Fang W, Li H, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials: Statin therapy in prevention of atrial fibrillation. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012;74 (5):744–56. DOI:10.1111/j. 1365–2125.2012.04258. x
562. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360 (16):1606–17. DOI:10.1056/NEJMoa0805710
563. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropiridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). Europace. 2011;13 (4):473–9. DOI:10.1093/europace/euq439
564. Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;364 (10):928–38. DOI:10.1056/NEJMoa1008816
565. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) Trial. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012;5 (1):43–51. DOI:10.1161/CIRCEP. 111.965178
566. Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T, Takahashi T, Haraguchi M, Tada T et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. Cardiovascular Research. 1991;25 (6):453–7. DOI:10.1093/cvr/25.6.453
567. David D, Di Segni E, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: Beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. The American Journal of Cardiology. 1979;44 (7):1378–82. DOI:10.1016/0002–9149 (79) 90456–9
568. Farshi R, Kistner D, Sarma JS., Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens.

Journal of the American College of Cardiology. 1999;33 (2):304–10. DOI:10.1016/S0735–1097 (98) 00561–0
569. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? Journal of the American College of Cardiology. 2003;42 (11):1944–51. DOI:10.1016/j. jacc. 2003.07.020
570. Mareev Y, Cleland JGF. Should β-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? Clin Ther. 2015;37 (10):2215–24. DOI:10.1016/j. clinthera. 2015.08.017
571. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96 (3):856–63. PMID:9264493
572. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. European Journal of Heart Failure. 2000;2 (2):209–12. DOI:10.1016/S1388–9842 (00) 00080–5
573. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in Severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1996;335 (15):1107–14. DOI:10.1056/NEJM199610103351504
574. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberg GW et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the praise trial. The American Journal of Cardiology. 1998;82 (7):881–7. DOI:10.1016/S0002–9149 (98) 00496–2
575. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. – М.: Инсайт; 1997. 77 с. [Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. Medical ways to improve the prognosis of patients with chronic heart failure. – M.: Insait; 1997–77p.]
576. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43 (4):642–8. DOI:10.1016/j. jacc. 2003.07.049
577. O'Meara E. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation. 2006;113 (7):986–94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.582577
578. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48 (12):2485–9. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.08.034
579. Node K. Short-Term Statin Therapy Improves Cardiac Function and Symptoms in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 2003;108 (7):839–43. DOI:10.1161/01. CIR. 0000084539.58092. DE
580. Liao JK. Statin Therapy for Cardiac Hypertrophy and Heart Failure: Journal of Investigative Medicine. 2004;52 (4):248–53. DOI:10.1097/00042871-200405000-00033
581. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42 (11):1933–40. DOI:10.1016/j. jacc. 2003.07.016
582. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin Use in Patients With Extremely Low Low-Density Lipoprotein Levels Is Associated With Improved Survival. Circulation. 2007;116 (6):613–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 107.694117
583. Davie A. Even low-dose aspirin inhibits arachidonic acid – induced vasodilation in heart failure. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2000;67 (5):530–7. DOI:10.1067/mcp. 2000.106290
584. Lindenfeld J, Robertson AD, Lowes BD, Bristow MR. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38 (7):1950–6. DOI:10.1016/S0735–1097 (01) 01641–2
585. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro E, Baigent C et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35 (7):1801–7. DOI:10.1016/S0735–1097 (00) 00638–0
586. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324 (7329):71–86. PMID:11786451
587. Jones CG, Cleland JGF. The LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. European Journal of Heart Failure. 1999;1 (4):425–31. DOI:10.1016/S1388–9842 (99) 00059–8
588. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. Circulation. 2007;115 (6):813–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 106.180944
589. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. The Lancet. 2000;355 (9215):1575–81. DOI:10.1016/S0140–6736 (00) 02212–1
590. Takkouche B, Etminan M, Caama?? o F, Rochon PA. Interaction Between Aspirin and ACE Inhibitors: Resolving Discrepancies Using a Meta-Analysis. Drug Safety. 2002;25 (5):373–8. DOI:10.2165/00002018-200225050-00005
591. Authors/Task Force Members, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2011;32 (23):2999–3054. DOI:10.1093/eurheartj/ehr236
592. Lopatin YM, Rosano GMC, Fragasso G, Lopaschuk GD, Seferovic PM, Gowdak LHW et al. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. International Journal of Cardiology. 2016;203:909–15. DOI:10.1016/j. ijcard. 2015.11.060
593. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2016;2 (4):266–72. DOI:10.1093/ehjcvp/pvv051
594. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. The Cochrane Collaboration, редактор. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2005 [cited on Febrary 1, 2018]; DOI:10.1002/14651858. CD003614. pub[2]
595. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. Cardiology. 2011;120 (2):59–72. DOI:10.1159/000332369
596. Iyengar SS, Rosano GMC. Effect of Antianginal Drugs in Stable Angina on Predicted Mortality Risk after Surviving a Myocardial Infarction: A Preliminary Study (METRO). American Journal Cardiovascular Drugs. 2009;9 (5):293–7. DOI:10.2165/11316840-000000000-00000
597. Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W et al. Myocardial Phosphocreatine-to-ATP Ratio Is a Predictor of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy. Circulation. 1997;96 (7):2190–6. DOI:10.1161/01. CIR. 96.7.2190
598. Fragasso G. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. European Heart Journal. 2005;27 (8):942–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehi816
599. Napoli PD, Giovanni PD, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients With Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D`Abruzzo Trimetazidine Trial: Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2007;50 (5):585–9. DOI:10.1097/FJC. 0b013e31814fa9cb
600. Hu B, Li W, Xu T, Chen T, Guo J. Evaluation of Trimetazidine in Angina Pectoris by Echocardiography and Radionuclide Angiography: A Meta-

Analysis of Randomized, Controlled Trials. Clinical Cardiology. 2011;34 (6):395–400. DOI:10.1002/clc. 20888
601. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97 (4):278–86. DOI:10.1136/hrt. 2010.208751
602. Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин. Кардиология. 2011;51 (6):11–5. [Vasyuk Yu. A., Shalnova S. A., Shkolnik E. L., Kulikov K. G. The ПРИМА (PRIMA) Study. Comparison of Clinical Effect of Trimetazidine MR in Men and Women. Kardiologiia. 2011;51 (6):11–5.]
603. Glezer GMG, on on behalf of the C- study par, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. Treatment of Patients With Stable Ischemic Heart Disease in Real Clinical Practice in Russia. The CHOICE-2 Program. Kardiologiia. 2016;5_2016:5–11. DOI:10.18565/cardio. 2016.5.5–11
604. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59 (10):913–22. DOI:10.1016/j. jacc. 2011.11.027
605. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, Sisakian H, Di Napoli P, Alberti L et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. International Journal of Cardiology. 2013;163 (3):320–5. DOI:10.1016/j. ijcard. 2012.09.123
606. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1986;314 (24):1547–52. DOI:10.1056/NEJM198606123142404
607. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2004;351 (20):2049–57. DOI:10.1056/NEJMoa042934
608. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: Analysis of the vasodilator-heart failure trials. Journal of Cardiac Failure. 1999;5 (3):178–87. DOI:10.1016/S1071–9164 (99) 90001–5
609. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med. 1991;325 (21):1468–75. DOI:10.1056/NEJM199111213252103
610. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. JAMA. 2007;297 (17):1883. DOI:10.1001/jama. 297.17.1883
611. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Bohm M, Corbalan R et al. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. European Heart Journal. 2009;30 (24):3015–26. DOI:10.1093/eurheartj/ehp338
612. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM et al. Effects of Vesnarinone on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1993;329 (3):149–55. DOI:10.1056/NEJM199307153290301
613. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47 (1):76–84. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.09.022
614. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD et al New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. European Heart Journal. 2014;35 (40):2797–815. DOI:10.1093/eurheartj/ehu204
615. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas: Uncertainties and dilemmas of HFpEF. European Journal of Heart Failure. 2015;17 (7):665–71. DOI:10.1002/ejhf. 304
616. Nanayakkara S, Patel HC, Kaye DM. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Clinical Medicine Insights: Cardiology. 2018;12:117954681775160. DOI:10.1177/1179546817751609
617. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;59 (11):998–1005. DOI:10.1016/j. jacc. 2011.11.040
618. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. Circ Heart Fail. 2008;1 (2):91–7. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 107.743146
619. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23 (1):78–85. DOI:10.1177/2047487314564729
620. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. Eur J Heart Fail. 2007;9 (1):83–91. DOI:10.1016/j. ejheart. 2006.10.012
621. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. American Heart Journal. 1997;134 (2):188–95. DOI:10.1016/S0002–8703 (97) 70123–6
622. Fu M, Zhou J, Sun A, Zhang S, Zhang C, Zou Y et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction? A meta analysis of 7 prospective clinical studies. International Journal of Cardiology. 2012;155 (1):33–8. DOI:10.1016/j. ijcard. 2011.01.081
623. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. The American Journal of Medicine. 2003;115 (1):41–6. DOI:10.1016/S0002–9343 (03) 00158-X
624. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). European Journal of Heart Failure. 2004;6 (4):453–61. DOI:10.1016/j. ejheart. 2004.02.003
625. Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M, Friberg L. Association Between Use of β-Blockers and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JAMA. 2014;312 (19):2008. DOI:10.1001/jama. 2014.15241
626. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS et al. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2015;131 (1):43–53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 114.012284
627. Свирида О. Н., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11 (5):263–75. [Svirida O. N., Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. Russian Heart Failure Journal. 2010;11 (5):263–75.]
628. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2014;370 (15):1383–92. DOI:10.1056/NEJMoa1313731
629. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015;131 (1):34–42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 114.013255
630. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in

chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43 (11):2028–35. DOI:10.1016/j. jacc. 2003.12.052
631. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Азизова А. Г. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (6):326–32. [Azizova A. G., Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. Comparative study of Torasemide vs. Furosemide effects on clinical status and diastolic function of the left ventricle in patients with compensated heart failure and high ventricular filling pressure. Russian Heart Failure Journal. 2011;12 (6):326–32.]
632. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 1990;66 (21):33I-40I. PMID:2147813
633. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. European Journal of Heart Failure. 2017;19 (11):1495–503. DOI:10.1002/ejhf. 876
634. Belenkov Yu. N., At'kov O. Yu., Tsibekmakher T. D. Effect of rapid digitalization on the left-ventricular myocardial function according to the echocardiographic data. Kardiologiia. 1977;17 (9):46–50. PMID:926600
635. Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2011;57 (16):1676–86. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.10.057
636. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380 (9851):1387–95. DOI:10.1016/S0140–6736 (12) 61227–6
637. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50 (5):e1–88. DOI:10.1093/ejcts/ezw313
638. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2013;34 (28):2159–219. DOI:10.1093/eurheartj/eht151
639. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. European Heart Journal. 2015;36 (15):915–23. DOI:10.1093/eurheartj/ehu504
640. Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, van de Borne P, Mattheus M et al. Cardiovascular Mortality Reduction With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71 (3):364–7. DOI:10.1016/j. jacc. 2017.11.022
641. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European Heart Journal. 2014;35 (37):2541–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278
642. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2015;373 (24):2314–24. DOI:10.1056/NEJMoa1510774
643. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. International Journal of Cardiology. 2012;162 (1):6–13. DOI:10.1016/j. ijcard. 2012.05.070
644. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58 (17):1780–91. DOI:10.1016/j. jacc. 2011.06.054
645. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15 (7):808–17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
646. Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Асташкин Е. И., Вёрткин А. Л., Глезер М. Г., Лопатин Ю. М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (5):321–36. [Mareev V. Yu., Arutyunov G. P., Astashkin E. I., Vertkin A. L., Glezer M. G., Lopatin Yu. M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (5):321–6.] DOI:10.18087/rhfj. 2014.5.2024
647. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med. 1991;90 (3):353–9.
648. Wang CS. Does This Dyspneic Patient in the Emergency Department Have Congestive Heart Failure? JAMA. 2005;294 (15):1944. DOI:10.1001/jama. 294.15.1944
649. Sarasin FP. Acute dyspnea: what is the diagnostic role of B-type natriuretic peptide? Rev Med Suisse. 2005;1 (29):1888–91.
650. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC et al. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. Carpenter C, редактор. Academic Emergency Medicine. 2016;23 (3):223–42. DOI:10.1111/acem. 12878
651. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2012;60 (23):2427–63. DOI:10.1016/j. jacc. 2012.08.969
652. Januzzi JL, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. European Heart Journal. 2012;33 (18):2265–71. DOI:10.1093/eurheartj/ehs191
653. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. Third universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2012;33 (20):2551–67. DOI:10.1093/eurheartj/ehs184
654. Felker GM, Hasselblad V, Tang WHW, Hernandez AF, Armstrong PW, Fonarow GC et al. Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. European Journal of Heart Failure. 2012;14 (11):1257–64. DOI:10.1093/eurjhf/hfs110
655. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study: Troponin in Acute Heart Failure. European Journal of Heart Failure. 2015;17 (12):1262–70. DOI:10.1002/ejhf. 341
656. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). American Heart Journal. 2005;149 (2):209–16. DOI:10.1016/j. ahj. 2004.08.005
657. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37 (3):267–315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
658. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction.

Am J Cardiol. 1977;39 (2):137–45. DOI:10.1016/S0002–9149 (77) 80182–3
659. Nohria A, Mielniczuk LM, Warner Stevenson L. Evaluation and Monitoring of Patients with Acute Heart Failure Syndromes. The American Journal of Cardiology. 2005;96 (6):32–40. DOI:10.1016/j. amjcard. 2005.07.019
660. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJV. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2010;96 (7):533–8. DOI:10.1136/hrt. 2009.175257
661. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. Br Med J. 1976;1 (6018):1121–3.
662. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (5):CD005351. DOI:10.1002/14651858. CD005351. pub[3]
663. Park M, Sangean MC, Volpe M de S, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Crit Care Med. 2004;32 (12):2407–15.
664. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, Kociol RD, Armstrong PW, Starling RC et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF. Circ Heart Fail. 2013;6 (4):727–32. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 112.000265
665. Hernandez AF. Relationship Between Early Physician Follow-up and 30-Day Readmission Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. JAMA. 2010;303 (17):1716. DOI:10.1001/jama. 2010.533
666. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology. 2017;2 (9):950. DOI:10.1001/jamacardio. 2017.2198
667. Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. ДиУретическая терапия Эффективными дозами пероралЬных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (1):3–10. [Mareev V. Y., Vygodin V. A., Belenkov Y. N. DiUretic therapy with Effective doses of oraL diuretics: torasemide (Diuver®) and furosemide in patientswith acute exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL–CHF). Russian Heart Failure Journal. 2011;12 (1):3–10.]
668. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiology. 2012;8 (5):707–28. DOI:10.2217/fca. 12.54
669. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med. 2001;111 (7):513–20.
670. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. Current Heart Failure Reports. 2015;12 (6):367–78. DOI:10.1007/s11897-015-0273-5
671. van Vliet A, Donker AJM, Nauta JJP, Verheugt FWA. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. The American Journal of Cardiology. 1993;71 (3):A21–8. DOI:10.1016/0002–9149 (93) 90241–4
672. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, Kalogeropoulos A, Redfield MM, Konstam MA et al. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial. JACC: Heart Failure. 2016;4 (9):726–35. DOI:10.1016/j. jchf. 2016.06.003
673. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29 (3):367–72.
674. Farag M, Shoaib A, Gorog DA. Nitrates for the Management of Acute Heart Failure Syndromes, A Systematic Review. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2017;22 (1):20–7. DOI:10.1177/1074248416644345
675. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;6 (8):CD005151. DOI:10.1002/14651858. CD005151. pub[2]
676. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. The Lancet. 1998;351 (9100):389–93. DOI:10.1016/S0140–6736 (97) 08417–1
677. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Myles PS, редактор. British Journal of Anaesthesia. 2015;115 (5):656–75. DOI:10.1093/bja/aev284
678. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Medicine. 2011;37 (2):290–301. DOI:10.1007/s00134-010-2073-4
679. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. American Heart Journal. 2007;153 (1):98–104. DOI:10.1016/j. ahj. 2006.09.005
680. Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmäki T, Sarapohja T, Nieminen MS, Harjola V-P. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Subanalysis of the Finnish patients. International Journal of Cardiology. 2016;215:26–31. DOI:10.1016/j. ijcard. 2016.04.064
681. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE et al. A Dose-Dependent Increase in Mortality with Vesnarinone among Patients with Severe Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1998;339 (25):1810–6. DOI:10.1056/NEJM199812173392503
682. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. New England Journal of Medicine. 2010;362 (9):779–89. DOI:10.1056/NEJMoa0907118
683. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parisis C et al. Impact of Dopamine Infusion on Renal Function in Hospitalized Heart Failure Patients: Results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. Journal of Cardiac Failure. 2010;16 (12):922–30. DOI:10.1016/j. cardfail. 2010.07.246
684. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) Trial. International Journal of Cardiology. 2014;172 (1):115–21. DOI:10.1016/j. ijcard. 2013.12.276
685. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC: Heart Failure. 2013;1 (2):103–11. DOI:10.1016/j. jchf. 2012.12.004
686. The Consensus Trial Study Group*. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1987;316 (23):1429–35. DOI:10.1056/NEJM198706043162301
687. Jondeau G, Neuder Y, Eicher J-C, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. European Heart Journal. 2009;30 (18):2186–92. DOI:10.1093 /eurheartj/ehp323
688. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146 (4):278–88.
689. Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю., Середенина Е. М., Беленков Ю. Н. Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС». Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5 (6):268–71. [Ageev F. T., Mareev V. Yu., Seredenina E. M., Belenkov Yu. N. Prospects for introducing specialized forms of active outpatient management in patients with heart failure: structure, methodology and preliminary results of the Russian program «SHANS». Russian heart failure journal. 2004;5 (6):268–71.]

690. Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В., Бойцов С. А., Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Давтян К. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. ГОЭТАР-медиа. – Москва; 2013. 597 с. [Revishvili A. SH. i dr., «Klinicheskie rekomendacii po provedeniyu ehlektrofiziologicheskih issledovanij, kateternoj ablyacii i primeneniyu implantiruemyh antiaritmicheskih ustrojstv», 2013.] ISBN: 5-7887-0106-6
691. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA. 2002;288 (24):3115–23. PMID:12495391
692. Yu C–M, Chan JY-S, Zhang Q, Omar R, Yip GW-K, Hussin A et al Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2009;361 (22):2123–34. DOI:10.1056/NEJMoa0907555
693. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. New England Journal of Medicine. 2013;368 (17):1585–93. DOI:10.1056/NEJMoa1210356
694. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH et al. Left ventricular-based cardiac stimulation Post AV nodal ablation Evaluation (The PAVE Study). Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2005;16 (11):1160–5. DOI:10.1111/j. 1540–8167.2005.50062. x
695. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. European Heart Journal. 2011;32 (19):2420–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr162
696. Saba MM, Donahue TP, Panotopoulos PTH, Ibrahim SS, Abi-Samra FM. Long-term mortality in patients with pauses in ventricular electrical activity. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2005;28 (11):1203–7. DOI:10.1111/j. 1540–8159.2005.50189. x
697. Hilgard J, Ezri MD, Denes P. Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour holter recordings. The American Journal of Cardiology. 1985;55 (8):1005–8. DOI:10.1016/0002–9149 (85) 90735–0
698. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Heart Journal. 2013;34 (29):2281–329. DOI:10.1093/eurheartj/eht150
699. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51 (21):e1–62. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.02.032
700. Мареев Ю. В., Шитов В. Н., Саидова М. А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Отбор пациентов и их ведение после имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора. Кардиология. 2013;53 (3):81–7. [Mareev Yu. V., Shitov V. N., Saidova M. A. Cardiac resynchronizing therapy. Selection of patients and their management after implantation of biventricular heart pacemaker. Kardiologiia. 2013;53 (3):81–7.]
701. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2012;23 (2):163–8. DOI:10.1111/j. 1540–8167.2011.02144. x
702. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. American Heart Journal. 2012;163 (2):260–267. e³. DOI:10.1016/j. ahj. 2011.11.014
703. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. European Heart Journal. 2013;34 (46):3547–56. DOI:10.1093/eurheartj/eht290
704. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. New England Journal of Medicine. 2013;369 (15):1395–405. DOI:10.1056/NEJMoa1306687
705. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. New England Journal of Medicine. 2007;357 (24):2461–71. DOI:10.1056/NEJMoa0706695
706. on behalf of the ESTEEM–CRT Investigators, Donahue T, Niazi I, Leon A, Stucky M, Herrmann K. Acute and chronic response to CRT in narrow QRS patients. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2012;5 (2):232–41. DOI:10.1007/s12265-011-9338-3
707. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the evaluation of resynchronization therapy for heart failure (LESSER-EARTH) trial. Circulation. 2013;127 (8):873–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.001239
708. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2011;123 (10):1061–72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.960898
709. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circulation: Heart Failure. 2013;6 (6):1190–8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 113.000380
710. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. New England Journal of Medicine. 2009;361 (14):1329–38. DOI:10.1056/NEJMoa0906431
711. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. New England Journal of Medicine. 2010;363 (25):2385–95. DOI:10.1056/NEJMoa1009540
712. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (22):1826–31. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.05.055
713. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. European Heart Journal. 2006;27 (16):1928–32. DOI:10.1093/eurheartj/ehl099
714. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. New England Journal of Medicine. 2004;350 (21):2140–50. DOI:10.1056/NEJMoa032423
715. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). Circulation: Heart Failure. 2012;5 (5):566–70. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 112.968867
716. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53 (4):355–60. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.09.043
717. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32844 patients. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012;5 (5):884–8. DOI:10.1161/CIRCEP. 112.973776
718. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. European Heart Journal. 2008;29 (13):1644–52. DOI:10.1093/eurheartj/ehn133
719. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial

fibrillation. JACC: Heart Failure. 2013;1 (6):500–7. DOI:10.1016/j. jchf. 2013.06.003
720. Delnoy PPHM, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier ARR, Beukema WP et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. The American Journal of Cardiology. 2007;99 (9):1252–7. DOI:10.1016/j. amjcard. 2006.12.040
721. Tolosana JM, Arnau AM, Madrid AH, Macias A, Lozano IF, Osca J et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? European Journal of Heart Failure. 2012;14 (6):635–41. DOI:10.1093/eurjhf/hfs024
722. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF et al. The utility of 12-lead holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53 (12):1050–5. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.12.022
723. Мареев Ю. В., Шитов В. Н., Киктев В. Г., Сапельников О. В., Латыпов Р. С., Гришин И. Р. и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия при постоянной форме мерцательной аритмии. Кардиология. 2013;53 (5):43–9. [Mareev Yu. V., Shitov V. N., Kiktev V. G., Sapelnicov O. V., Latipov R. S., Grishin I. R. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Kardiologiia. 2013;53 (5):43–9.]
724. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol. 2002;40 (1):111–8. PMID:12103264
725. Kang S-H, Oh I-Y, Kang D-Y, Cha M-J, Cho Y, Choi E-K et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS uration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Journal of Korean Medical Science. 2015;30 (1):24–33. DOI:10.3346/jkms. 2015.30.1.24
726. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. European Heart Journal. 2015;36 (30):1983–9. DOI:10.1093/eurheart j/ehv242
727. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. Heart Rhythm. 2011;8 (2):212–8. DOI:10.1016/j. hrthm. 2010.10.035
728. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379–472. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472.] DOI:10.18087/rhfj. 2013.7.1860
729. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. New England Journal of Medicine. 2016;375 (13):1221–30. DOI:10.1056/NEJMoa1608029
730. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LYT, Mark DB, Lee KL et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. JAMA Cardiology. 2017;2 (6):685. DOI:10.1001/jamacardio. 2017.0630
731. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart. 2018;104 (2):144–50. DOI:10.1136 /heartjnl-2016–310850
732. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. New England Journal of Medicine. 2017;377 (1):41–51. DOI:10.1056/NEJMoa1609758
733. Connolly S. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. European Heart Journal. 2000;21 (24):2071–8. DOI:10.1053/euhj. 2000.2476
734. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2002;346 (12):877–83. DOI:10.1056/NEJMoa013474
735. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004;292 (23):2874–9. DOI:10.1001/jama. 292.23.2874
736. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. JAMA. 2013;309 (18):1903. DOI:10.1001/jama. 2013.4598
737. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. New England Journal of Medicine. 2012;367 (24):2275–83. DOI:10.1056/NEJMoa1211107
738. Scott PA, Silberbauer J, McDonagh TA, Murgatroyd FD. Impact of prolonged implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection times on outcomes: A meta-analysis. Heart Rhythm. 2014;11 (5):828–35. DOI:10.1016/j. hrthm. 2014.02.009
739. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. New England Journal of Medicine. 2011;364 (17):1607–16. DOI:10.1056/NEJMoa1100356
740. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy for Prevention of Spontaneous Myocardial Infarction in Subjects With Stable Ischemic Heart Disease. Circulation. 2013;127 (7):769–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.131961
741. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. The Lancet. 2009;373 (9667):911–8. DOI:10.1016/S0140–6736 (09) 60319–6
742. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine. 2016;374 (16):1511–20. DOI:10.1056/NEJMoa1602001
743. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63 (22):e57–185. DOI:10.1016/j. jacc. 2014.02.536
744. Latib A, Giannini A. Cardiac Interventions Today – The Next Frontier of Percutaneous Tricuspid Valve Repair. Cardiac Interventions Today. 2016;10 (4):54–9.
745. Готье С. В., Иткин Г. П., Шемакин С. Ю., Саитгареев Р. Ш., Попцов В. Н., Захаревич В. М. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;15 (3):92–101. [Gautier S. V., Itkin G. P., Shemakin S. Y., Saitgareev R. S., Poptsov V. N., Zakharevich V. M. et al. The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2013;15 (3):92–101.] DOI:10.15825/1995-1191-2013-3-92-101
746. Готье С. В., Попцов В. Н., Захаревич В. М., Шевченко А. О., Спирина Е. А., Ухренков С. Г. и др. Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18 (4):16–25. [Gautier S. V., Poptsov V. N., Zakharevich V. M., Shevchenko A. O., Spirina E. A., Ukhrenkov S. G. et al. Five-year experience in peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as a method of

mechanical circulatory support in potential heart transplant recipients. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18 (4):16–25.] DOI:10.15825/1995-1191-2016-4-16-32
747. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013;32 (2):157–87. DOI:10.1016/j. healun. 2012.09.013
748. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W et al. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2001;345 (20):1435–43. DOI:10.1056/NEJMoa012175
749. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D et al. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. New England Journal of Medicine. 2009;361 (23):2241–51. DOI:10.1056/NEJMoa0909938
750. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB et al. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66 (16):1747–61. DOI:10.1016/j. jacc. 2015.07.075
751. Готье С. В., Иткин Г. П., Шевченко А. О., Халилулин Т. А., Козлов В. А. Длительная механическая поддержка кровообращения как альтернатива трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18 (3):128–36. [Gautier S. V., Itkin G. P., Shevchenko A. O., Khalilulin T. A., Kozlov V. A. Durable mechanical circulation support as an alternative to heart transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18 (3):128–136.] DOI:10.15825/1995-1191-2016-3-128-136
752. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2016;35 (1):1–23. DOI:10.1016/j. healun. 2015.10.023
753. Попцов В. Н., Спирина Е. А., Ухренков С. Г., Устин С. Ю., Алиев Э. З., Масютин С. А. и др. Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18 (4):56–65. [Poptsov V. N., Spirina E. A., Ukhrenkov S. G., Ustin S. Y., Aliev E. Z., Masyutin S. A. et al. Early postoperative period after orthotopic heart transplantation in recipients of 60 years and older. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18 (4):56–65.] DOI:10.15825/1995-1191-2016-4-56-65
754. Goldstein DJ, Bello R, Shin JJ, Stevens G, Zolty R, Maybaum S et al. Outcomes of cardiac transplantation in septuagenarians. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31 (7):679–85. DOI:10.1016/j. healun. 2012.03.019
755. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Impact of Recipient Body Mass Index on Organ Allocation and Mortality in Orthotopic Heart Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009;28 (11):1150–7. DOI:10.1016/j. healun. 2009.06.009
756. Готье С. В., Шевченко А. О., Попцов В. Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. ООО «Издательство «Триада». – М. – Тверь; 2014. 144 с. [Gautier S. V., Shevchenko A. O., Poptsov V. N. Patient with a transplanted heart. A guide for physicians in the management of patients undergoing heart transplantation. – M. – Tver.: «Triada», 2014. – 144p.] ISBN: 978-5-94789-648-0
757. Шевченко А. О., Туняева И. Ю., Насырова А. А., Миронков Б. Л., Ильинский И. М., Можейко Н. П. и др. Отторжение сердечного трансплантата и неинвазивные показатели функционального состояния стенки общей сонной артерии. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17 (1):5–11. [Shevchenko A. O., Tunjaieva I. U., Nasyrova A. A., Mironkov B. L., Ilinsky I. M., Mozhejko N. P. et al. Cardiac transplant rejection and non-invasive comon carotid artery wall functional indices. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2015;17 (1):5–11.] DOI:10.15825/1995-1191-2015-1-5-11
758. Готье С. В., Шевченко А. О., Кормер А. Я., Попцов В. Н., Шевченко О. П. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16 (3):23–30. [Gautier S. V., Shevchenko A. O., Kormer A. Y., Poptsov V. N., Shevchenko O. P. Prospects to improve long-term outcomes of cardiac transplantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2014;16 (3):23–30.] DOI:10.15825/1995-1191-2014-3-23-30
759. Шевченко А. О. Гиполипидемическая терапия у реципиентов сердца: статины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18 (2):171–6. [Shevchenko A. O. Hypolipidemic therapy in patients after heart transplantation: statins. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18 (2):171–176.] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-171-176
760. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. The American Journal of Cardiology. 1974;34 (1):29–34. DOI:10.1016/0002–9149 (74) 90089–7
761. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67 (5):968–77. DOI:10.1161/01. CIR. 67.5.968
762. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43 (3):317–27. DOI:10.1016/j. jacc. 2003.07.046
763. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. Circ J. 2014;78 (2):428–35. PMID:24317114
764. Lenzen MJ, Rosengren A, Scholte op Reimer WJM, Follath F, Boersma E, Simoons ML et al. Management of patients with heart failure in clinical practice: differences between men and women. Heart. 2008;94 (3):e10. DOI:10.1136/hrt. 2006.099523
765. Kannel WB. Incidence and Epidemiology of Heart Failure. Heart Failure Reviews. 2000;5 (2):167–73. DOI:10.1023/A:1009884820941
766. Rusinaru D, Mahjoub H, Goissen T, Massy Z, Peltier M, Tribouilloy C. Clinical features and prognosis of heart failure in women. A 5-year prospective study. International Journal of Cardiology. 2009;133 (3):327–35. DOI:10.1016/j. ijcard. 2007.12.113
767. Adams KF, Sueta CA, Gheorghiade M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG et al. Gender Differences in Survival in Advanced Heart Failure: Insights From the FIRST Study. Circulation. 1999;99 (14):1816–21. DOI:10.1161/01. CIR. 99.14.1816
768. Mullens W, Abrahams Z, Sokos G, Francis GS, Starling RC, Young JB et al. Gender Differences in Patients Admitted With Advanced Decompensated Heart Failure. The American Journal of Cardiology. 2008;102 (4):454–8. DOI:10.1016/j. amjcard. 2008.04.009
769. Roger VL. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. JAMA. 2004;292 (3):344. DOI:10.1001/jama. 292.3.344
770. Barker WH. Changing Incidence and Survival for Heart Failure in a Well-Defined Older Population, 1970–1974 and 1990–1994. Circulation. 2006;113 (6):799–805. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 104.492033
771. Vaccarino V, Chen YT, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in the clinical care and outcomes of congestive heart failure in the elderly. Am Heart J. 1999;138 (5 Pt 1):835–42. PMID:10539813
772. Ohlsson A, Lindahl B, Hanning M, Westerling R. Inequity of access to ACE inhibitors in Swedish heart failure patients: a register-based study. Journal of Epidemiology and Community Health. 2016;70 (1):97–103. DOI:10.1136/jech-2015–205738
773. Lupón J, Urrutia A, González B, Díez C, Altimir S, Albaladejo C et al. Does Heart Failure Therapy Differ According to Patient Sex? Clinical Cardiology. 2007;30 (6):301–5. DOI:10.1002/clc. 20098
774. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension. 2001;37 (5):1199–208. PMID:11358929
775. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41 (9):1529–38. DOI:10.1016/S0735–1097 (03) 00262–6

776. Oparil S, Miller AP. Gender and Blood Pressure. The Journal of Clinical Hypertension. 2005;7 (5):300–9. DOI:10.1111/j.1524–6175.2005.04087. x
777. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2002;347 (18):1403–11. DOI:10.1056/NEJMoa021266
778. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45 (5):1545–88. DOI:10.1161/01. str. 0000442009.06663.48
779. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency With the DASH Diet and Incidence of Heart Failure. Archives of Internal Medicine. 2009;169 (9):851. DOI:10.1001/archinternmed. 2009.56
780. Rautiainen S, Levitan EB, Mittleman MA, Wolk A. Fruit and vegetable intake and rate of heart failure: a population-based prospective cohort of women: Fruit and vegetables and rate of heart failure. European Journal of Heart Failure. 2015;17 (1):20–6. DOI:10.1002/ejhf. 191
781. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ. Does a Gender Difference in Response to Cardiac Resynchronization Therapy Exist? Pacing and Clinical Electrophysiology. 2005;28 (12):1271–5. DOI:10.1111/j. 1540–8159.2005.00267. x
782. Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, Ståhlberg M, Hörnsten J, Linde C et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. Europace. 2012;14 (8):1148–55. DOI:10.1093/europace/eus039
783. Kelarijani RB, Saleh DK, Chalian M, Kabir A, Ahmadzad Asl M, Dadjoo Y. Gender- and age-related outcomes of cardiac resynchronization therapy: A pilot observational study. Gender Medicine. 2008;5 (4):415–22. DOI:10.1016/j. genm. 2008.10.005
784. Xu Y-Z, Friedman PA, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Do Women Benefit More Than Men? Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2012;23 (2):172–8. DOI:10.1111/j. 1540–8167.2011.02168. x
785. Ghani A, Maas AHEM, Delnoy PPHM, Ramdat Misier AR, Ottervanger JP, Elvan A. Sex-Based Differences in Cardiac Arrhythmias, ICD Utilisation and Cardiac Resynchronisation Therapy. Netherlands Heart Journal. 2011;19 (1):35–40. DOI:10.1007/s12471-010-0050-8
786. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Viloria E, Brown MW, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. Circulation. 2010;122 (10):985–92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.955039
787. Russo AM, Poole JE, Mark DB, Anderson J, Hellkamp AS, Lee KL et al. Primary Prevention with Defibrillator Therapy in Women: Results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2008;19 (7):720–4. DOI:10.1111/j. 1540–8167.2008.01129. x
788. Zeitler EP, Hellkamp AS, Schulte PJ, Fonarow GC, Hernandez AF, Peterson ED et al. Comparative Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention in WomenCLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Heart Failure. 2016;9 (1):e002630. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 115.002630
789. Fornaro A, Castelli G, Ciaccheri M, Tomberli B, Olivotto I, Gensini GF. Improving survival of chemotherapy-induced cardiomyopathy in the modern heart failure therapy era. European Heart Journal. 2013;34 (suppl_1):P2968 – P2968. DOI:10.1093/eurheartj/eht309. P2968
790. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2013;49 (13):2900–9. DOI:10.1016/j. ejca. 2013.04.030
791. Васюк Ю.А., Школьник Е.В., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Пильщиков А.В. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. CardioСоматика. 2013; (4):20–4. [Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Nesvetov V. V., Shkolnik L. D., Varlan G. V., Pilschikov A. V. Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction. CardioSomatika. 2013;4:20–4.]
792. Amann K. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17 (8):2112–9. DOI:10.1681/ASN. 2006030204
793. Zoccali C, Goldsmith D, Agarwal R, Blankestijn PJ, Fliser D, Wiecek A et al. The complexity of the cardio – renal link: taxonomy, syndromes, and diseases. Kidney International Supplements. 2011;1 (1):2–5. DOI:10.1038/kisup. 2011.4
794. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2008 [cited on March 21, 2018];8 (1). DOI:10.1186/1471-2458-8-117
795. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25 (6):1731–3. DOI:10.1093/ndt/gfq250
796. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur Heart J. 2010;31 (6):703–11. DOI:10.1093/eurheartj/ehp507
797. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. Nature Reviews Nephrology. 2013;9 (2):99–111. DOI:10.1038/nrneph. 2012.279
798. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. Journal of Cardiac Failure. 2007;13 (6):422–30. DOI:10.1016/j. cardfail. 2007.03.011
799. Campbell RC, Sui X, Filippatos G, Love TE, Wahle C, Sanders PW, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;24 (1):186–93. DOI:10.1093/ndt/gfn445
800. Hillege HL. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure. Circulation. 2006;113 (5):671–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 105.580506
801. Gigante A, Liberatori M, Gasperini ML, Sardo L, Di Mario F, Dorelli B et al. Prevalence and Clinical Features of Patients with the Cardiorenal Syndrome Admitted to an Internal Medicine Ward. Cardiorenal Medicine. 2014;4 (2):88–94. DOI:10.1159/000362566
802. Clementi A, Virzì GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: A Review. Cardiorenal Medicine. 2013;3 (1):63–70. DOI:10.1159/000350397
803. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. European Heart Journal. 2014;35 (7):455–69. DOI:10.1093/eurheartj/eht386
804. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney Int Suppl. 2009; (113):S1–130. DOI:10.1038/ki. 2009.188
805. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130 (6):461–70. PMID:10075613
806. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375 (9731):2073–81. DOI:10.1016/S0140–6736 (10) 60674–5
807. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Upadhyay A, Meigs JB, Fox CS. Predictors of Incident Albuminuria in the Framingham Offspring Cohort. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56 (5):852–60. DOI:10.1053/j. ajkd. 2010.04.013
808. Ishani A. Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-Year Incidence of End-Stage Renal Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17 (5):1444–52. DOI:10.1681/ASN. 2005091012

809. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (8):768–77. DOI:10.1016/j. jacc. 2007.04.064
810. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2014;16 (1):41–8. DOI:10.1002/ejhf. 13
811. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). European Journal of Heart Failure. 2009;11 (3):292–8. DOI:10.1093/eurjhf/hfp001
812. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, Djordjevic-Radojkovic D, Stanojevic D, Pavlovic M et al. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. Aging Clinical and Experimental Research. 2011;23 (5–6):337–42. DOI:10.1007/BF03337759
813. Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, Fiuzat M, Kraus WE, Piña IL et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION). American Heart Journal. 2013;165 (2):193–9. DOI:10.1016/j. ahj. 2012.10.029
814. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2007;9 (9):942–8. DOI:10.1016/j. ejheart. 2007.06.004
815. Parissis JT, Andreoli C, Kadoglou N, Ikonomidis I, Farmakis D, Dimopoulou I et al. Differences in clinical characteristics, management and short-term outcome between acute heart failure patients chronic obstructive pulmonary disease and those without this co-morbidity. Clinical Research in Cardiology. 2014;103 (9):733–41. DOI:10.1007/s00392-014-0708-0
816. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghiade M, Fonarow GC et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. European Journal of Heart Failure. 2012;14 (4):395–403. DOI:10.1093/eurjhf/hfs009
817. Mentz RJ, Schmidt PH, Kwasny MJ, Ambrosy AP, O'Connor CM, Konstam MA et al. The Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the EVEREST Trial. Journal of Cardiac Failure. 2012;18 (7):515–23. DOI:10.1016/j. cardfail. 2012.04.010
818. Rutten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, editor. COPD and Comorbidity [Internet]. European Respiratory Society; 2013 [cited on Febrary 1, 2018]. p. 50–63. ISBN: 978-1-84984-032-3
819. Naeije R, Boerrigter BG. Pulmonary hypertension at exercise in COPD: does it matter? European Respiratory Journal. 2013;41 (5):1002–4. DOI:10.1183/09031936.00173512
820. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. Journal of Internal Medicine. 2008;264 (4):361–9. DOI:10.1111/j. 1365–2796.2008.01975. x
821. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49 (2):171–80. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.08.046
822. Zeng Q, Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J Thorac Dis. 2012;4 (3):310–5. DOI:10.3978/j. issn. 2072–1439.2012.01.09
823. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Терапевтический архив. 2013;85 (8):43–8. [Chuchalin A. G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. Therapeutic Archive. 2013;85 (8):43–8.]
824. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47 (12):2554–60. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.04.039
825. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. Respiratory Research [Internet]. 2009 [cited on Febrary 1, 2018];10 (1). DOI:10.1186/1465-9921-10-45
826. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The Effectiveness of Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Chronic Lung Disease. Chest. 2001;119 (6):1705–10. DOI:10.1378/chest. 119.6.1705
827. Федотов П. А., Ситникова М. Ю., Сафьянова Н. В., Шапорова Н. Л. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол. Клиницист. 2013; (3–4):40–7. [Fedotov P. A., Sitnikova M. Yu., Safyanova N. V., Shaporova N. L. Chronic heart failure of ischemic genesis and chronic obstructive pulmonary disease: Possibilities of combination therapy including nebivolol. Klinitsist. 2013;3–4:40–7.]
828. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. Thorax. 2012;67 (11):977–84. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012–201945
829. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine [Internet]. 2012 [cited on Febrary 1, 2018];12 (1). DOI:10.1186/1471-2466-12-48
830. Rutten FH. β-Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Archives of Internal Medicine. 2010;170 (10):880. DOI:10.1001/archinternmed. 2010.112
831. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-Blockers Reduced the Risk of Mortality and Exacerbation in Patients with COPD: A Meta-Analysis of Observational Studies. Chalmers JD, редактор. PLoS ONE. 2014;9 (11):e113048. DOI:10.1371/journal. pone. 0113048
832. Farland MZ, Peters CJ, Williams JD, Bielak KM, Heidel RE, Ray SM. β-Blocker Use and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47 (5):651–6. DOI:10.1345/aph. 1R600
833. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Time-Dependent Analysis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187 (7):715–20. DOI:10.1164/rccm. 201208-1565OC
834. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. International Journal of Cardiology. 2013;170 (2):182–8. DOI:10.1016/j. ijcard. 2013.10.068
835. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonell MB, Fihn SD. Risk of Mortality and Heart Failure Exacerbations Associated With Inhaled β-Adrenoceptor Agonists Among Patients With Known Left Ventricular Systolic Dysfunctiona. Chest. 2003;123 (6):1964–9. DOI:10.1378/chest. 123.6.1964
836. Levy D. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1996;275 (20):1557–62. DOI:10.1001/jama. 275.20.1557
837. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet. 1998;352 (9131):854–65. DOI:10.1016/S0140–6736 (98) 07037–8
838. Masoudi FA. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure: An Observational Study. Circulation. 2005;111 (5):583–90. DOI:10.1161/01. CIR. 0000154542.13412. B1
839. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. American Journal

Cardiovascular Drugs. 2011;11 (2):115–28. DOI:10.2165/11587580-000000000-00000
840. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377 (13):1228–39. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
841. Barzilay J. Risk and impact of incident glucose disorders in hypertensive older adults treated with an ace inhibitor, a diuretic, or a calcium channel blocker: a report from the allhat trial. American Journal of Hypertension. 2004;17 (5):S1. DOI:10.1016/j. amjhyper. 2004.03.002
842. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 1998;339 (8):489–97. DOI:10.1056/NEJM199808203390801
843. Heinemann L, Heise T, Ampudia J, Sawicki P, Sindelka G, Brunner G et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. Eur J Clin Invest. 1995;25 (8):595–600. PMID:7589016
844. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997;126 (12):955–9. PMID:9182472
845. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Осмаловская Ю. Ф., Агеев Ф. Т., Серединина Е. М., Жубрина Е. С. и др. НЕбиволол против МЕтопролола: сравнительное рандомизированное ИсслеДовАние у больных Хронической Сердечной Недостаточностью (НЕМЕЗИДА–ХСН). ЖСН. 2013;14 (2):63–74. [Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Osmolovskaya Yu. F., Ageev F. T., Seredenina E. M., Zhubrina E. S. et al. NEbivolol vs. MEtoprolol: comparative randomized Study In patientS with Chronic Heart Failure (NEMESIS-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (2):63–74.]
846. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). Heart. 2007;93 (8):968–73. DOI:10.1136/hrt. 2006.092379
847. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA et al. Metabolic Effects of Carvedilol vs Metoprolol in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;292 (18):2227. DOI:10.1001/jama. 292.18.2227
848. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48 (8):1527–37. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.06.055
849. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б., Вейн А. М., Дробижев М. Ю., Шальнова С. А. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;44 (1):48. [Oganov R. G., Olbinskaya L. I., Smulevich A. B., Vein A. M., Drobizhev M. Yu., Shalnova S. A. et al. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. Kardiologiia. 2004;44 (1):48–54.]
850. Jiménez JA, Redwine LL, Rutledge TR, Dimsdale JE, Pung MA, Ziegler MG et al. Depression Ratings and Antidepressant Use among Outpatient Heart Failure Patients: Implications for the Screening and Treatment of Depression. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2012;44 (4):315–34. DOI:10.2190/PM. 44.4. c
851. DeWolfe A, Gogichaishvili I, Nozadze N, Tamariz L, Quevedo HC, Julian E et al. Depression and Quality of Life Among Heart Failure Patients in Georgia, Eastern Europe: depression and quality of life among heart failure patients. Congestive Heart Failure. 2012;18 (2):107–11. DOI:10.1111/j. 1751–7133.2011.00226. x
852. Feola M, Garnero S, Vallauri P, Salvatico L, Vado A, Leto L et al. Relationship between Cognitive Function, Depression/Anxiety and Functional Parameters in Patients Admitted for Congestive Heart Failure. Open Cardiovasc Med J. 2013;7:54–60. DOI:10.2174/1874192401307010054
853. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. Circulation. 2004;110 (22):3452–6. DOI:10.1161/01. CIR. 0000148138.25157. F9
854. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42 (7):1226–33. PMID:14522486
855. Newhouse A, Jiang W. Heart Failure and Depression. Heart Failure Clinics. 2014;10 (2):295–304. DOI:10.1016/j. hfc. 2013.10.004
856. Katon W, Lin EHB, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. General Hospital Psychiatry. 2007;29 (2):147–55. DOI:10.1016/j. genhosppsych. 2006.11.005
857. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. General Hospital Psychiatry. 2007;29 (5):409–16. DOI:10.1016/j. genhosppsych. 2007.06.002
858. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F et al. Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;118 (17):1768–75. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.190769
859. U. S. Preventive Services Task Force*. Screening for Depression: Recommendations and Rationale. Annals of Internal Medicine. 2002;136 (10):760. DOI:10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00012
860. Thombs BD, Ziegelstein RC, Roseman M, Kloda LA, Ioannidis JP. There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. BMC Medicine [Internet]. 2014 [cited on Febrary 1, 2018];12 (1). DOI:10.1186/1741-7015-12-13
861. Whooley MA. To Screen or Not to Screen? Journal of the American College of Cardiology. 2009;54 (10):891–3. DOI:10.1016/j. jacc. 2009.05.034
862. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Деев А. Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. Кардиология. 2005;45 (8):37–43. [Oganov R. G., Pogosova G. V., Shalnova S. A., Deev A. D. Depressive Disorders in General Medical Practice in KO-MPAS Study: Outlook of a Cardiologist. Kardiologiia. 2005;45 (8):37–43.]
863. Васюк Ю. А., Довженко Т. В. Хроническая сердечная недостаточность и расстройства депрессивного спектра. Журнал Сердечная Недостаточность. 2009;10 (6):342–8. [Vasyuk Y. A., Dovjenko T. V. Chronic heart failure and depressive disorders. Russian Heart Failure Journal. 2009;10 (6):342–8.]
864. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л. Депрессии при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5 (3):140–6. [Vasyuk Yu. A., Dovzhenko T. V., Shkolnik E. L. Depressions in chronicheart failure of ischemic genesis. Russian Heart Failure Journal. 2004;5 (3):140–6.]
865. Faller H, Störk S, Gelbrich G, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE. Depressive symptoms in heart failure: Independent prognostic factor or marker of functional status? Journal of Psychosomatic Research. 2015;78 (6):569–72. DOI:10.1016/j. jpsychores. 2015.02.015
866. Lahlou-Laforêt K, Ledru F, Niarra R, Consoli SM. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients. Journal of Affective Disorders. 2015;184:256–60. DOI:10.1016/j. jad. 2015.05.056
867. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. Archives of Internal Medicine. 2000;160 (14):2101. DOI:10.1001/archinte. 160.14.2101
868. Ski CF, Thompson DR, Hare DL, Stewart AG, Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. Health and Quality of Life Outcomes. 2012;10 (1):141. DOI:10.1186/1477-7525-10-141
869. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002;52 (2):69–77. PMID:11832252

870. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67 (6):361–70. PMID:6880820
871. Savard LA, Thompson DR, Clark AM. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. Trials [Internet]. 2011 [cited on Febrary 1, 2018];12 (1). DOI:10.1186/1745-6215-12-194
872. de la Porte PWFB-A, Lok DJA, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Cornel JH, Zuithoff NPA et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer – Alkmaar heart failure study. Heart. 2007;93 (7):819–25. DOI:10.1136/hrt. 2006.095810
873. Clark AM, Thompson DR. The future of management programmes for heart failure. The Lancet. 2008;372 (9641):784–6. DOI:10.1016/S0140–6736 (08) 61317–3
874. Андрющенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова. 2003;103 (5):11–8. [Andrushenko A. V., Drobizhev M. Yu., Dobrovolskiy A. V. Sravnitel'naya ocenka shkal CES-D, BDI i HADS (d) v diagnostike depressij v obshchemedicinskoj praktike. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. 2003;103 (5):11–8.]
875. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Банщиков Г. Т., Волкова Е. Г., Гиляревский С. Р., Донова И. Г. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (3):112–6. [Belenkov Yu. N., on behalf of the «CHANCE» research group. Effect of specialized forms of active out-patient management on the functional status, quality of life and hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. Results of the Russian Program «CHANCE». Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (3):112–6.]
876. Беграмбекова Ю. Л., Мареев В. Ю., Дробижев М. Ю. Школы для пациентов с сердечной недостаточностью. Есть ли ШАНС повлиять на депрессию и тревогу? Вторичный (Post-hoc) анализ исследования ШАНС (Школа и Амбулаторное Наблюдение больных Сердечной недостаточностью). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):433–42. [Begrambekova Yu. L., Mareev V. Yu., Drobizhev M. Yu. Disease management programs for the heart failure patients. Is thereany CHANCE to defeat depression and anxiety Post-hoc analysis of CHANCE trial (Congestive Heart Failure: A multidisciplinaryNon-pharmacological approach for Changing in rE-hospitalizat. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (6):433–442] DOI:10.18087/rhfj. 2016.6.2281
877. Dekker RL. Cognitive Therapy for Depression in Patients with Heart Failure: A Critical Review. Heart Failure Clinics. 2011;7 (1):127–41. DOI:10.1016/j. hfc. 2010.10.001
878. Gary RA, Dunbar SB, Higgins MK, Musselman DL, Smith AL. Combined exercise and cognitive behavioral therapy improves outcomes in patients with heart failure. Journal of Psychosomatic Research. 2010;69 (2):119–31. DOI:10.1016/j. jpsychores. 2010.01.013
879. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, Wu W-F, Lu Y-J, Bo Z-D et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Effects of exercise training on depression in HF: a systematic review. European Journal of Heart Failure. 2014;16 (7):749–57. DOI:10.1002/ejhf. 101
880. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD et al. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (9):692–9. DOI:10.1016/j. jacc. 2010.03.068
881. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315 (24):2683. DOI:10.1001/jama. 2016.7635
882. Glassman AH. Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants. Annual Review of Medicine. 1984;35 (1):503–11. DOI:10.1146/annurev. me. 35.020184.002443
883. Goldberg RJ, Capone RJ, Hunt JD. Cardiac complications following tricyclic antidepressant overdose. Issues for monitoring policy. JAMA. 1985;254 (13):1772–5. PMID:4032678
884. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? Curr Med Chem. 1999;6 (6):469–80. PMID:10213794
885. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302 (1):381–9. PMID:12065741
886. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. Eur J Pharmacol. 2002;441 (3):137–40. PMID:12063084
887. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». Clinical Nutrition. 2010;29 (2):154–9. DOI:10.1016/j. clnu. 2009.12.004
888. Beaudart C, Reginster J-Y, Slomian J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of sarcopenia: the impact of different diagnostic cut-off limits. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014;14 (4):425–31. PMID:25524968
889. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. J Geriatr Cardiol. 2016;13 (7):615–24. DOI:10.11909/j. issn. 1671–5411.2016.07.004
890. Hajahmadi M, Shemshadi S, Khalilipur E, Amin A, Taghavi S, Maleki M et al. Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy: Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2017;8 (4):542–8. DOI:10.1002/jcsm. 12193
891. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. BMC Research Notes. 2011;4 (1):127. DOI:10.1186/1756-0500-4-127
892. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2013;1. DOI:10.1097/MCO. 0000000000000018
893. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2010;1 (1):9–21. DOI:10.1007/s13539-010-0007-1
894. Binder EF, Yarasheski KE, Steger-May K, Sinacore DR, Brown M, Schechtman KB et al. Effects of Progressive Resistance Training on Body Composition in Frail Older Adults: Results of a Randomized, Controlled Trial. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2005;60 (11):1425–31. DOI:10.1093/gerona/60.1 1.1425
895. Smart NA, Steele M. The Effect of Physical Training on Systemic Proinflammatory Cytokine Expression in Heart Failure Patients: A Systematic Review: physical training and cytokine levels. Congestive Heart Failure. 2011;17 (3):110–4. DOI:10.1111/j. 1751–7133.2011.00217. x
896. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. Climacteric. 2017;20 (2):119–24. DOI:10.108 0/13697137.2017.1286890
897. Pinto CL, Botelho PB, Carneiro JA, Mota JF. Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly: Creatine and resistance training in the elderly. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016;7 (4):413–21. DOI:10.1002/jcsm. 12094
898. Арутюнов Г. П., Чернявская Т. К., Костюкевич О. И., Волгина О. Н. Сердечная кахексия. Фарматека. 2008; (11):68–71. [Arutyunov G. P., Chernyavskaya T. K., Kostyukevich O. I., Volgina O. N. Cardiac cachexia. Pharmateca. 2008;11:68–71.]
899. Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И. Питание больных с хронической сердечной недостаточностью, проблемы нутритивной поддержки, решенные и нерешенные аспекты. ЖСН. 2002;3 (5):245–8. [Arutyunov G. P., Kostyukevich O. I. Nutrition of patients with heart

failure. Problems of nutritive support. Solved and unsolved aspects. Russian Heart Failure Journal. 2002;3 (5):245–8.]
900. Арутюнов АГ, Костюкевич ОИ, Звонова ЕВ, Топильская НВ. Исследование распространенности и клинической значимости гипотрофии у терапевтических больных (САТУРН). ЖСН. 2007;8 (3):144–9. [Arutyunov A. G., Kostyukevich O. I., Zvonova E. V., Topilskaya N. V. Study on prevalence and clinical significance of hypotrophy in therapeutic patients (SATURN). Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (3):144–9.]
901. Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И., Звонова Е. В., Топильская Н. В. Клиническая эффективноСть питАтельной смеси ПепТамен У пациентов с хронической сеРдечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA и призНаками гипотрофии (САТУРН-II), предварительные результаты. Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (5):239–43. [Arutyunov G. P., KostyukevichO. I., Zvonova E. V., Topilskaya N. V. Clinical efficacy of the nutritive mixture Peptamen in patientS with III–IV NYHA FC chronic heArT failURe and sigNs of hypotrophy (SATURN-II): preliminary data. Russian Heart Failure Journal. 2007;8 (5):239–43.]
902. Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, Bambace C, Mazzali G, Fantin F. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013;13 (1):58–67. PMID:23369138
903. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. Proceedings of the Nutrition Society. 2015;74 (04):367–77. DOI:10.1017/S0029665115002438
904. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials: Weight loss in the GISSI-HF and Val-HeFT trials. European Journal of Heart Failure. 2015;17 (4):424–33. DOI:10.1002/ejhf. 240
905. Арутюнов Г. П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? ЖСН. 2001;2 (3):101. [Arutyunov G. P. Cachexia in patients with chronic heart failure. What is the scale of the problem? What do we know and what do we do? Russian Heart Failure Journal. 2001;2 (3):101.]
906. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial: Cachexia and beta blockers in chronic heart failure. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2017;8 (4):549–56. DOI:10.1002/jcsm. 12191
907. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. European Journal of Heart Failure. 2018;20 (5):910–9. DOI:10.1002/ejhf. 1154
908. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. European Journal of Heart Failure. 2016;18 (7):798–802. DOI:10.1002/ejhf. 513
909. Pozzo J, Fournier P, Delmas C, Vervueren P-L, Roncalli J, Elbaz M et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. Archives of Cardiovascular Diseases. 2017;110 (2):99–105. DOI:10.1016/j. acvd. 2016.06.003
910. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52 (10):818–27. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.04.061
911. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2013;368 (13):1210–9. DOI:10.1056/NEJMoa1214865
912. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Ole kowska-Florek W et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. European Heart Journal. 2014;35 (36):2468–76. DOI:10.1093/eurh eartj/ehu235
913. Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. Clinical Research in Cardiology. 2017;106 (6):436–43. DOI:10.1007/s00392-016-1073-y
914. Yeo TJ, Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KTG, Jaufeerally F et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis: Iron deficiency in Asian heart failure. European Journal of Heart Failure. 2014;16 (10):1125–32. DOI:10.1002/ejhf. 161
915. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. New England Journal of Medicine. 2005;352 (10):1011–23. DOI:10.1056/NEJMra041809
916. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. Circulation. 2003;107 (2):223–5. DOI:10.1161/01. CIR. 0000052622.51963. FC
917. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). J Am Coll Cardiol. 2003;41 (11):1933–9. PMID:12798560
918. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2003;92 (5):625–8. PMID:12943893
919. Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Gitel EP, Belenkov YN. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. Kardiologiia. 2018;17 (S2):4–11. DOI:10.18087/cardio. 2457
920. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317 (19):1958. DOI:10.1001/jama. 2017.5427
921. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. European Heart Journal. 2015;36 (11):657–68. DOI:10. 1093/eurheartj/ehu385
922. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. European Journal of Heart Failure. 2013;15 (11):1267–76. DOI:10.1093/eurjhf/hft099
923. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R et al. Intravenous Iron Alone for the Treatment of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48 (6):1225–7. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.07.015
924. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (17):1657–65. DOI:10.1016/j. jacc. 2007.07.029
925. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked M. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. J Nephrol. 2008;21 (2):236–42.
926. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. New England Journal of Medicine. 2009;361 (25):2436–48. DOI:10.1056/NEJMoa0908355
927. Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Langstrom B, Antoni G et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of 52Fe/59Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. British Journal of Haematology. 2003;120 (5):853–9. DOI:10.1046/j. 1365–2141.2003.03590. x
928. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5: v277–282. DOI:10.1093/annonc/mdq200
929. Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients. Journal of

Cancer Research and Clinical Oncology. 2013;139 (12):1971–84. DOI:10.1007/s00432-013-1488-z
930. Под ред. Н.И. Переводчиковой. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. -М.: Практическая медицина; 2011. 512 с. [Guide for chemotherapy of neoplastic diseases. ed. by Perevodchikova N.I. – M.: Practical medicine, 2011. – 512p. (p. 435–436)] ISBN: 978-5-98811-180-1
931. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017; (3):145–54. DOI:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
932. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64 (9):938–45. DOI:10.1016/j. jacc. 2014.06.1167
933. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014;16 (6):315. DOI:10.1007/s11936-014-0315-4
934. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. Сибирский Онкологический Журнал. 2008; (6):66–75. [Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. Anthracycline-induced cardiac toxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2008;6:66–75.]
935. Shakir D. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. Journal of Clinical Medicine Research [Internet]. 2009 [cited on June 1, 2018]; DOI:10.4021/jocmr2009.02.1225
936. Shuykova KV, Emelina EI, Gendlin GE, Storojakov GI. Change of the left ventricle functioning in lymphoma treated with anthracycline antibiotics. Russian Journal of Cardiology. 2016; (1):41–6. DOI:10.15829/1560-4071-2016-1-41-46
937. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS et al. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. Journal of Clinical Oncology. 2007;25 (5):493–500. DOI:10.1200/JCO. 2005.02.3879
938. Vrooman LM, Neuberg DS, Stevenson KE, Asselin BL, Athale UH, Clavell L et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: A report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. European Journal of Cancer. 2011;47 (9):1373–9. DOI:10.1016/j. ejca. 2011.03.022
939. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the children's oncology group. Leukemia. 2010;24 (2):355–70. DOI:10.1038/leu. 2009.261
940. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48 (11):2258–62. DOI:10.1016/j. jacc. 2006.07.052
941. Правдивцева Е.В., Потешкина Н.Г., Сванадзе А.М., Рыльский Д.С. Профилактика кардиотоксического действия антрациклинового антибиотика доксорубицина: роль ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Клиницист. 2011; (3):55–61. [Pravdivtseva E.V., Poteshkina N.G., Svanadze A.M., Rilskiy D.S. Prevention of antracyclin antibiotic doxorubicin cardiotoxicity: a role of ace-inhibitor perindopril. Clinician. 2011;3:55–60]
942. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61 (23):2355–62. DOI:10.1016/j. jacc. 2013.02.072
943. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342 (15):1077–84. DOI:10.1056/NEJM200004133421502
944. Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет. Практическая Онкология. 2011;12 (1 (45)): 6–11. [Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer: the most important scientific events and conclusions of recent years. Practical Oncology. 2011;12 (1):6–11]
945. Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppresive agents: A new challenge. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2015;93 (1):28–35. DOI:10.1016/j. critrevonc. 2014.08.004
946. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cited on June 1, 2018];107 (4). DOI:10.1093/jnci/djv008
947. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S et al. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012;308(13):1340–9. DOI:10.1001/jama.2012.12559

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6МТХ – тест 6-минутной ходьбы
АII – ангиотензин II
АА – антрациклиновые антибиотики
ААС – Американская ассоциация сердца
АВ – атрио-вентрикулярный
АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АК – аортальный клапан
АКК – Американская коллегия кардиологов
АКШ – аорто-коронарное шунтирование
АЛТ – алатат-амино трансфераза
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
АСТ – аспартат амино трансфераза
БА – бронхиальная астма
ББ –блокаторы бета-андренергических рецепторов
БВЭКС – бивентрикулярная электрокардиостимуляция
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гисса
БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов
БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гисса
ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
ВРП – верхний референтный предел
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДЖ – дефицит железа
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДИ – доверительный интервал
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДПП-4 – дипептидил пептидаза-4
ЕОК – Европейское общество кардиологов
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ИОЛП – индексированный объем левого предсердия
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КЖ – качество жизни
КлКр – клиренс креатинина
КПНТ – кардиопульмональное нагрузочное тестирование
КРС – кардиоренальный синдром
КСО – конечный систолический объем
КФК – креатин-фосфокиназа
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛЖО – левожелудочковый обход
ЛНП – липопротеины низкой плотности
ЛП – левое предсердие
МЕТ – метаболический эквивалент
МК – митральный клапан
МНО – международное нормализованное отношение
МНУП – мозговой натрийуретический пептид
МПК – механическая поддержка кровообращения
МРКИ – международные рандомизированные клинические исследования
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГЛТ2 ингибиторы – натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ингибиторы
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НУП – натрийуретический пептид
ОАКГ – оральные антикоагулянты
ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОПП – острое повреждение почек
ОР – отношение рисков
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОССН – Общество специалистов по сердечной недостаточности
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОШ – отношение шансов
ПВД – периферические вазодилататоры
ПЖ – правый желудочек
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПП – правое предсердие
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные клинические исследования

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018

РКО – Российское кардиологическое общество
РНМОТ – Российское национальное общество терапевтов
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
РЧА – радиочастотная абляция
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпато-адреналовая система
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
СС – сердечно-сосудистые
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
ТК – трикуспидальный клапан
ТНМК – транзиторное нарушение мозгового кровообращения
ТС – трансплантация сердца
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФЖЭЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭКМО – Экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКС – электро-кардиостимуляция
ЭПО – эритропоэтин
ЭхоКГ – эхокардиография
AV – атрио-вентрикулярный
DTE – early (mitral flow) deceleration time (время замедления раннего диастолического потока)
NYHA- New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
NT-proBNP – N-terminal pro brain natriuretic peptide (N-терминальный участок мозгового натрийуретического пептида)
TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion (амплитуда систолического смещения плоскости трикуспидального кольца в сторону верхушки)
VE/ VCO2 – Дыхательная эффективность (отношение минутной вентиляции легких к объему выдыхаемого углекислого газа)
VO2 – потребление кислорода

СПИСОК АББРЕВИАТУР (ИССЛЕДОВАНИЯ)

ВЫБОР 2 – Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей
ДУЭЛЬ-ХСН – ДиУретическая терапия Эффективными дозами пероралЬных диуретиков торасемида (Диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности
КВАНК – Квадроприл при Недостаточности Кровообращения
КУДЕСНИК – Кудесан® (капли 3% для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасность в Комбинации со стандартной терапией
НЕМЕЗИДА-ХСН – НЕбиволол против МЕтопролола: сравнительное рандомиЗированное ИсслеДовАние у больных Хронической Сердечной Недостаточностью
ПРЕАМБУЛА – Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии
ПРИМА – Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин. Кардиология.
РЭМБО СД – Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН
САДКО-ХСН – Эффекты длительной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом, антагонистом рецепторов к ангиотензину II и комбинацией квинаприла и валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью
ФАСОН – Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в Амбулаторном лечении больных с СердечнОй Недостаточностью
ACCORD-BP – The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AIRE – Acute Infarction Ramipril Efficacy
ALDO-DHF – ALDOsterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure
ALLHAT – Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
B-CONVINCE – Beta-blocker CONtinuation Vs INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode
BEAUTIFUL – Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction
BEST – Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
BLOCK HF – Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block
CHARM-Preserved – Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction
CIBIS II – The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
COMET – Carvedilol Or Metoprolol European Trial
CONFIRM-HF – Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency
CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS – Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival
CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
DANISH – Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality
DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension
DAVID – Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial DIG - Digitalis Investigation Group
DAVIT II – Danish Verapamil Infarction Trial II
DIG – Digitalis Investigation Group
EchoCRT – Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
EDIFY – prEserveD left ventricular ejectIon fraction chronic heart Failure with ivabradine studY
ELITE II – The Losartan Heart Failure Survival Study
EMPA REG OUTCOME – (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EMPHASIS-HF – Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure
EPHESUS – Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
EUROPA – European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease
EVEREST-II – Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II
FAIR-HF – Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure
FAMIS – Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study
FIRST – Flolan International Randomized Survival Trial

GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure)
GISSI-P – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico -Prevenzione
HEAAL – Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure
HOPE-3 – Heart Outcomes Prevention Evaluation–3
HYVET – The Hypertension in the Very Elderly Trial
I-PRESERVE – The irbesartan in heart failure with preserved systolic function
MADIT-CRT – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MDC – Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy
MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
NEAT-HFpEF – Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
NETWORK – Network of General Practitioners and Hospital Physicians Involved in the Study of Low versus High Doses of Enalapril in Patients with Heart Failure
ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OPTIMAAL – Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarctio
OPTIMIZE-HF – Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure
OVERCOME – preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies
PARADIGM-HF – Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure
PARAGON-HF – Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction
PARAMOUNT – Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fracTion
PARTNER – Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients
PEACE – Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition
PEECH – Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure
PEP-CHF – The Perindopril in Elderly people with Chronic Heart Failure
PRAISE – Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
PREAMI – Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction
PROFESS – The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
PROTECT-AF – Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation
Q-SYMBIO – Coenzyme Q10 as adjunctive treatment of chronic heart failure: a randomised, double-blind, multicentre trial with focus on SYMptoms, BIOmarker status (Brain-Natriuretic Peptide [BNP]), and long-term outcome (hospitalisations/mortality)
RACE-II – The Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II
RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study
RED-HF – Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure
RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
RESET SCD – REevaluation of optimal treatment. Strategies for prEvenTion of Sudden. Cardiac Death in patients with ischemic cardiomyopathy
REVERSE – REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) trial
ROCKET-AF – Rivaroxaban Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SAVE – Survival and Ventricular Enlargement
SCD-HeFT – Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SENIORS – Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure
SHIFT – Systolic Heart failure treatment with the lf inhibitor ivabradine
SMILE – The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation
SOLVD – Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SWEDIC – Swedish Doppler-echocardiographic study
TOPCAT – Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function
TORIC – TOrasemide In Congestive Heart Failure
TRACE – Trandolapril Cardiac Evaluation
TRANSCEND – Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease
USCP – United States carvedilol programme
VALIANT – VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion
V-HeFT II – Vasodilator Heart Failure Trial
WARCEF – Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Классификация хронической сердечной недостаточности ОССН (2002 г.)

Стадии ХСН (могут ухудшаться, несмотря на лечение)		Функциональные классы ХСН (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и в другую сторону)	
I ст.	**Начальная стадия заболевания (поражения) сердца.** Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция ЛЖ.	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
IIА ст.	**Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца.** Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
IIБ ст.	**Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца.** Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.	III ФК	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
III ст.	**Конечная стадия поражения сердца.** Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов–мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.	IV ФК	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Комментарии к классификации ХСН ОССН

Во-первых, что касается ХСН стадии 0. В классификации ее нет, т. к. при отсутствии симптомов и поражения сердца ХСН у больного просто не может быть. Бессимптомная дисфункция ЛЖ уже соответствует I-й стадии болезни или по выраженности симптомов – I-му ФК.

- Бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии).
- Симптомы ХСН в покое и при обычных нагрузках отсутствуют (см. соответствующее определение в I стадии).
- Систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ ≤45% и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ>5,5 см [индекс конечно-диастолического размера (ИКДР) ЛЖ >3,3 см/м^2].
- Диастолическая дисфункция: ТМЖП (толщина межжелудочковой перегородки) + ТЗСЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ) ÷ 2>1,3 см и/или ТЗСЖ >1,2 см, и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального допплеровского потока (ТМДП) (Е/А <1,0). При этом относительная толщина стенок ЛЖ ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР не отличается от нормы и составляет ≥0,45.
- Индекс сферичности ЛЖ в систолу (отношение короткой оси ЛЖ к длинной оси ЛЖ) не отличается от нормы (<0,70).
- Адаптивное ремоделирование ЛЖ (соответствует IIА стадии).
- Симптомы (см. соответствующее определение во IIА 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 IIБ стадии).
- Симптомы (см. соответствующее определение во IIБ 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.

Во-вторых, для определения стадии ХСН, как это было в классификации В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско, также как и для определения ФК ХСН, как это принято в классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), специальных процедур и исследований (например, велоэргометрии) не требуется.

В-третьих, для объективизации ФК ХСН используются ТШХ и ШОКС.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК