СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

✦

HEART FAILURE & COMORBIDITIES

Спеціальний випуск

Додаток № 1 до журналу «Серцева недостатність та коморбідні стани» № 1

Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017)

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Свідоцтво про реєстрацію серія КВ № 22573-12473ПР від 28.02.2017 року

Свідоцтво на знак для товарів і послуг № 215091 від 10.08.2016 року

Генеральний директор
Ігор Іванченко

Шеф-редактор
Наталя Очеретяна

Адреса редакції
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, офіс 209
Телефон: (044) 521-86-86

Адреса видавництва
ТОВ «ПРІНТІНГ ІНДАСТРІ»
вул. Короленківська, 4

Підписано до друку
Замовлення №

Наклад 5000 примірників
Передплатний індекс 49291

Зі статтями, опублікованими у журналі, можна ознайомитися на Інтернет-сайті www.health-ua.com

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.
Передрук статей можливий за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело.

Робоча група:

професор **Л.Г. Воронков** – модератор (м. Київ)

член-кореспондент НАМН України, професор **К.М. Амосова** (м. Київ)

академік НАМН України, професор **Г.В. Дзяк** (м. Дніпро)

професор **О.Й. Жарінов** (м. Київ)

академік НАМН України, професор **В.М. Коваленко** (м. Київ)

академік НАМН України, професор **О.В. Коркушко** (м. Київ)

професор **О.Г. Несукай** (м. Київ)

професор **О.С. Сичов** (м. Київ)

професор **Ю.С. Рудик** (м. Харків)

член-кореспондент НАМН України, професор **О.М. Пархоменко** (м. Київ)

Рецензенти:

професор **І.П. Вакалюк** (м. Івано-Франківськ)

професор **В.А. Візир** (м. Запоріжжя)

професор **М.М. Долженко** (м. Київ)

професор **В.М. Жебель** (м. Вінниця)

професор **Ю.А. Іванів** (м. Львів)

професор **О.А. Коваль** (м. Дніпро)

професор **М.І. Лутай** (м. Київ)

член-кореспондент НАМН України, професор **В.З. Нетяженко** (м. Київ)

професор **М.В. Рішко** (м. Ужгород)

д. мед. н. **К.В. Руденко** (м. Київ)

професор **Є.П. Свіщенко** (м. Київ)

професор **Ю.М. Сіренко** (м. Київ)

д. мед. н. **Б.Б. Кравчук** (м. Київ)

професор **В.К. Тащук** (м. Чернівці)

член-кореспондент НАМН України, професор **Б.М. Тодуров** (м. Київ)

д. мед. н. **С.В. Федьків** (м. Київ)

професор **В.Й. Целуйко** (м. Харків)

професор **В.О. Шумаков** (м. Київ)

Вельмишановні колеги!

Ви тримаєте у руках перше видання нових Національних рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Текст цього документа порівняно з відповідним попереднім, 4-річної давнини, є майже повністю оновленим, оскільки відбиває суттєвий поступ у наших клінічних знаннях про ХСН за зазначений період.

Важливим завданням робочої групи з підготовки цих рекомендацій було розроблення документа, який був би більш лаконічним, а отже, більш придатним для повсякденної практичної роботи, порівняно з відповідною настановою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, за збереження всіх принципових положень останньої. З другого боку, на думку робочої групи, практичне використання цих рекомендацій має відбуватися у чітко окреслених рамках іншого документа МОЗ, а саме міждисциплінарного уніфікованого протоколу, який регламентує перелік і послідовність діагностично-лікувальних процедур відповідно до рівнів (первинний, вторинний, третинний) надання медичної допомоги пацієнтам із ХСН. Дотримання саме такого підходу вбачається ключовою передумовою для забезпечення належної якості лікування наших пацієнтів – звичайно, за наявності декларованого державою достатнього матеріального забезпечення вітчизняних лікувальних закладів.

Порівняно з попереднім відповідним документом, у Національних рекомендаціях 2017 року більш деталізовано аспекти технології ведення пацієнтів із ХСН – від моніторингу ефективності та безпечності конкретних лікувальних підходів до практичних питань, які стосуються модифікації способу життя та самодогляду пацієнтів із ХСН. Порівняно з попередніми рекомендаціями, більше уваги приділено високотехнологічним апаратним методам лікування таких пацієнтів, що нині набувають дедалі більшого поширення у європейських країнах і, як віриться, з часом посядуть належне місце й у вітчизняній практиці. У спеціальному розділі узагальнено поточні знання щодо клінічних підходів, здатних знижувати ризик виникнення СН у кардіологічних пацієнтів різного профілю. Проте уважний читач матиме нагоду самостійно оцінити зміст, новизну та, врешті, якість нового чинного Національного документа з питань ХСН.

Минулого року пішов із життя академік Георгій Вікторович Дзяк – видатний вітчизняний кардіолог та педагог. Мудра й непересічна особистість, провідний фахівець у галузі СН. Його світлій пам'яті колектив співавторів присвячує це видання.

Із щирими побажаннями професійних досягнень та оптимізму попри всі випробування,

Леонід Воронков,
модератор робочої групи із серцевої недостатності
Асоціації кардіологів України,

президент Української асоціації фахівців
із серцевої недостатності,

головний редактор журналу
«Серцева недостатність та коморбідні стани»

1. Вступ

Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) є оригінальним консенсус-документом провідних експертів України з проблеми ХСН. Під час його підготовки було враховано зміст попереднього відповідного національного консенсус-документа (2012), а також основні положення нових рекомендацій з діагностики та лікування СН Європейського кардіологічного товариства (2016). У них не висвітлено аспектів патогенезу, діагностики та лікування гострої СН, оскільки останні викладені у відповідних окремих, присвячених зазначеному клінічному стану рекомендаціях Асоціації кардіологів України.

Основне призначення цих рекомендацій – допомогти лікареві у прийнятті оптимальних, таких, що ґрунтуються на клінічних доказах або узгодженій думці експертів, рішень щодо застосування діагностичних методів та лікувальних підходів у пацієнтів із ХСН. Водночас зазначені рекомендації не можуть охопити весь спектр притаманних пацієнтам із ХСН клінічних особливостей, урахування яких у кожному індивідуальному випадку залишається у виключній компетенції лікаря.

Ці рекомендації є офіційним документом Асоціації кардіологів України, спрямовані на поліпшення діагностики та лікування ХСН у нашій країні й призначені для використання у своїй роботі кардіологами, терапевтами, сімейними лікарями, а також викладачами вищих медичних навчальних закладів та установ.

У представлених рекомендаціях щодо лікувальних або діагностичних підходів, які розглядаються, застосовано сучасний загальноприйнятий підхід до визначення класів рекомендацій (табл. 1) та їх доказів (табл. 2).

2. Визначення, термінологія, епідеміологія та прогноз

2.1. Визначення СН

СН – клінічний синдром із характерними скаргами (наприклад, задишка, набряк кісточок, слабкість), що можуть супроводжуватися певними об'єктивними ознаками (наприклад, збільшеним тиском в яремних венах, крепітацією у легенях, периферійними набряками). Ця симптоматика зумовлена морфологічними і/або функціональними порушеннями серця, які спричиняють зменшення серцевого викиду і/або підвищення інтракардіального тиску у спокої чи на тлі навантаження.

Наведене визначення дає змогу констатувати СН лише за її клінічної маніфестації. Проте до того часу у хворих можуть бути наявні безсимптомні органічні або функціональні серцеві розлади (систолічна чи діастолічна дисфункція лівого шлуночка – ЛШ), що передують власне СН. Своєчасне розпізнавання цих розладів є вельми важливим, оскільки вони асоціюються з поганим прогнозом, а лікування пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією (СД) ЛШ знижує їх смертність [1, 2].

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Слова, які запропоновано для вживання
I	Докази і/або загальна згода, що лікування або втручання є корисним та ефективним	Рекомендовано/показано
IIa	Переважають докази/думки щодо корисності/ефективності	Необхідно обговорити
IIb	Корисність/ефективність меншою мірою підтверджено доказами/думками	Можна обговорити
III	Докази і/або загальна згода, що лікування або втручання не є корисним/ефективним, а в деяких випадках навіть може виявитися шкідливим	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказів

Рівень доказів	Визначення
A	Дані, отримані в багатьох рандомізованих клінічних випробуваннях або метааналізах
B	Дані, отримані в одному рандомізованому клінічному випробуванні або великих нерандомізованих дослідженнях
C	Консенсус думок експертів і/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, регістри

Найважливішим для діагностики СН є встановлення її етіологічного чинника. Звичайно, що це патологія міокарда, яка спричиняє СД і/або діастолічну дисфункцію шлуночка. Проте причинами розвитку СН можуть також бути ураження клапанів, перикарда, ендокарда, серцеві аритмії тощо (часто в пацієнта наявні декілька причин). Розпізнавання серцевого захворювання, що зумовило СН, є надзвичайно важливим із терапевтичної точки зору, оскільки етіологічний чинник визначає характер лікування (наприклад, пластика чи заміщення клапанів при вадах серця, специфічна терапія СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ), зниження частоти серцевого ритму при тахікардіоміопатії тощо).

2.2. Термінологія

2.2.1. СН зі збереженою ФВ ЛШ і СН зі зниженою ФВ ЛШ

Основна термінологія, що її використовують для опису СН, ґрунтується на величині ФВ ЛШ. У хворих із СН цей показник широко варіює: від нормальних значень (їх зазвичай констатують, якщо ФВ ЛШ становить ≥50%) до знижених (як правило, <40%) (табл. 3). Поділ хворих із СН залежно від величини їхньої ФВ ЛШ важливий з огляду на відмінності в етіологічних чинниках, демографічних особливостях, супутній патології та ефективності лікування [3]. У чинних (2016) рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства виділяють так звану сіру зону з помірним зниженням ФВ ЛШ (40-49%) [4]. Утім, оскільки лікувальні стандарти, що ґрунтуються на даних доказової медицини, розроблено лише для категорії пацієнтів із ФВ ЛШ <40%, зазначену «проміжну» категорію пацієнтів із практичних міркувань об'єднано в одну групу з пацієнтами з нормальною (≥50%) ФВ ЛШ і термінологічно позначено як СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзберФВ) (табл. 3).

Діагностика СНзберФВ (ФВ ЛШ >40%) складніша, ніж розпізнавання СНзнижФВ. Загалом хворі із СНзберФВ не мають дилатованого ЛШ, натомість у них часто спостерігають потовщення стінки ЛШ і/або збільшення розмірів лівого передсердя як ознаки підвищеного тиску наповнення. У більшості пацієнтів є додаткові ознаки порушень наповнення ЛШ або його ємності, що також трактують як діастолічну дисфункцію, котру зазвичай вважають найімовірнішою причиною розвитку СН у таких хворих (звідси походить термін «діастолічна СН»). Проте в більшості осіб із СНзнижФВ (яку раніше називали «систолічна СН») наявна також і діастолічна дисфункція ЛШ. З іншого боку, при СНзберФВ продемонстровано ознаки незначних порушень систолічної функції ЛШ. Отже, доцільніше констатувати збереження або зниження не систолічної функції, а саме ФВ ЛШ.

Пацієнти, у яких не вдалося встановити ураження міокарда ЛШ, можуть мати інші серцево-судинні причини СН (легенева гіпертензія, вади серця тощо). Екстракардіальна патологія (наприклад, анемія, хвороби легень, нирок або печінки), спричиняючи скарги, схожі чи ідентичні з такими самими при СН, здатна її ускладнювати або загострювати.

2.2.2. Термінологія, що описує тяжкість СН залежно від ступеня вираженості її симптомів

Функціональну класифікацію СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA (табл. 4) використовують для опису тяжкості симптоматики та непереносимості навантажень. Водночас тяжкість симптомів погано корелює з багатьма показниками функції ЛШ. Незважаючи на те що існує чіткий зв'язок між тяжкістю симптомів і виживаністю, хворі з легкими симптомами також мають ризик госпіталізацій із приводу декомпенсації СН або летального наслідку [5-7].

Таблиця 3. Визначення СН залежно від величини ФВ ЛШ

Критерії	Тип СН	
	СНзнижФВ	СНзберФВ
1	Скарги ± фізикальні ознаки[1]	
2	ФВ ЛШ <40%	ФВ ЛШ ≥40%
3	–	Збільшений рівень натрійуретичних пептидів (НУП)[2] Наявність ≥1 із додаткових критеріїв: відповідне органічне захворювання серця (гіпертрофія ЛШ і/або збільшення лівого передсердя); діастолічна дисфункція ЛШ (докладніше див. 3.2.2)

Примітки.
[1] Фізикальні ознаки можуть бути відсутні на ранніх стадіях СН (особливо при СНзберФВ), а також у пацієнтів, які отримують діуретики.
[2] BNP >35 нг/мл і/або NT-proBNP >125 пг/мл.

Таблиця 4. Функціональна класифікація NYHA, яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності	
Функціональний клас	**Опис**
I	**Обмеження фізичної активності відсутнє. Звичайна фізична активність не зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття**
II	**Невелике обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття**
III	**Істотне обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте фізична активність нижча за звичайну й зумовлює значну задишку, втомлюваність чи серцебиття**
IV	**Неможливість будь-якої фізичної активності без виникнення дискомфорту. Можуть бути скарги у спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється**

2.2.3. Класифікація та формулювання діагнозу ХСН

Основні терміни:

- клінічна стадія СН;
- варіант СН;
- функціональний клас (ФК).

Коди за МКХ-10: **I50; I50.0; I50.9.**

Клінічні стадії: I; II А; II Б; III.

$СН_I$, $СН_{II\ А}$, $СН_{II\ Б}$ і **$СН_{III}$** відповідають критеріям I, II А, II Б та III стадій хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935):

I – початкова недостатність кровообігу; виявляється лише під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, втомлюваність); у спокої гемодинаміка та функції органів не порушені;

II – виражена тривала недостатність кровообігу; порушення гемодинаміки (застій у малому та великому колі кровообігу тощо), порушення функції органів та обміну речовин виражені у спокої;

період А – початок стадії, порушення гемодинаміки виражено помірно; спостерігається порушення функції серця або лише якогось із його відділів;

період Б – глибокі порушення гемодинаміки, потерпає вся серцево-судинна система;

III – кінцева, дистрофічна недостатність кровообігу; тяжке порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин та функцій органів, незворотні зміни структури тканин та органів.

Варіанти СН:

– СНзнижФВ ЛШ (ФВ ЛШ <40%);
– СНзберФВ ЛШ (ФВ ЛШ ≥40%).

Примітки:

1. Стадія СН відображає етап клінічної еволюції зазначеного синдрому, тоді як ФК пацієнта є динамічною характеристикою, що може змінюватися під впливом лікування (табл. 5).

2. Визначення варіантів СН (СНзнижФВ ЛШ або СНзберФВ ЛШ) можливе лише за наявності відповідних даних ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження.

Таблиця 5. Орієнтовна відповідність клінічних стадій СН і ФК	
Стадія СН	**ФК**
I	**II ФК (на тлі адекватного лікування – I ФК)**
II А	**III ФК (на тлі адекватного лікування – II ФК, іноді I ФК)**
II Б	**IV ФК (на тлі адекватного лікування – III ФК, іноді II ФК)**
III	**IV ФК (на тлі адекватного лікування – іноді III ФК)**

2.3. Епідеміологія, етіологія та перебіг СН

Показник поширеності залежить від застосовуваних критеріїв для визначення СН. У розвинених країнах приблизна її оцінка становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до ≥10% [8-11]. Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недіагностовану СН (переважно СНзберФВ) страждає кожна шоста особа [12, 13]. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення СН упродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно [10]. Залежно від обраних діагностичних критеріїв СН, медичного закладу (поліклінічне відділення, стаціонар, приймальний покій), вікових і гендерних особливостей обстеженої популяції, наявності інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі та року публікації результатів дослідження частка пацієнтів із СНзберФВ варіює від 22 до 73% [11, 12, 14-24].

Єдиної класифікації причин СН, призначеної для загального використання, наразі не існує. Багато пацієнтів мають декілька різних – як серцево-судинних, так і екстракардіальних – захворювань, що спричиняють СН (табл. 6). Розпізнавання цих хвороб має бути частиною діагностичного пошуку, оскільки причина СН може визначати характер лікування.

Приклади формулювання клінічного діагнозу
1. ІХС: постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ передньої стінки ЛШ – *дата*). Хронічна аневризма передньоперегородкового відділу ЛШ. СН ІІ А стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA III.
2. ІХС: стабільна стенокардія напруження*, III ФК, постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ передньої стінки ЛШ – *дата*). СН І стадії зі збереженою ФВ ЛШ.
3. Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 3, ризик 4 (дуже високий), гіпертензивне серце. СН ІІ А стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II.
4. Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 3, ризик 4 (дуже високий), гіпертензивне серце. ІХС: постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ передньої стінки ЛШ – *дата*), постійна форма фібриляції передсердь, CHA_2DS_2-VASc 5 балів, HAS-BLED 4 бали. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. СН ІІ Б стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA IV.
5. Дилатаційна кардіоміопатія, відносна недостатність мітрального клапана, постійна форма фібриляції передсердь, CHA_2DS_2-VASc 3 бали, HAS-BLED 2 бали. СН ІІ Б стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA IV.
6. Гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією виносного тракту ЛШ. СН ІІ А стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II.
7. Кальцинуюча хвороба клапанів серця: аортальний стеноз 4 ступеня СН ІІ А стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA III.
8. Хронічна ревматична хвороба серця, активність 1 ступеня, комбінована мітральна вада з перевагою стенозу, СН ІІ Б стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA IV.
Примітка. * Якщо у хворого наявна стабільна стенокардія напруження, то в діагнозі зазначають тільки ФК останньої, ФК пацієнта із ХСН за NYHA не наводять.

У багатьох пацієнтів із СН та ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі є перенесений ІМ або реваскуляризація. Нормальна коронарна ангіограма не виключає можливості наявності інших ознак ІХС – міокардіального рубця (наприклад, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця) або патології коронарної мікроциркуляції.

Дані останнього національного «зрізу» щодо ХСН (2011), який охопив 2820 пацієнтів із різних регіонів України, підтвердили важливу роль ІХС як її етіологічного чинника (68% мали стенокардію, 72% перенесли ІМ), а також продемонстрував вельми значну роль артеріальної гіпертензії як потенційного етіологічного чинника ХСН у нашій країні [292].

Упродовж останніх 30 років удосконалення терапії та її впровадження у клінічну практику поліпшило виживаність і зменшило частоту госпіталізацій хворих із СНзнижФВ, хоча її прогноз часто залишається незадовільним. За результатами останнього європейського клінічного «зрізу» (ESC-HF Pilot Study), частота летальних випадків від усіх причин протягом наступних 12 міс у госпіталізованих і стабільних/амбулаторних хворих із СН становить 17 і 7% відповідно, а частота госпіталізацій за той самий період – 44 і 32% відповідно [25]. У пацієнтів із СН (як госпіталізованих, так і амбулаторних) більшість летальних випадків зумовлені серцево-судинними причинами – переважно раптовою смертю та прогресуванням СН.

2.4. Прогноз

Прогностична оцінка ризику виникнення ускладнень та смерті допомагає обрати адекватне й своєчасне лікування (зокрема те, що потребує використання спеціальних пристроїв), а також планувати організацію медичного й соціального обслуговування та розподіл ресурсів.

Встановлено численні прогностичні маркери летальних випадків і/або госпіталізацій із приводу СН (табл. 7).

3. Діагностика

3.1. Скарги та об'єктивні ознаки

Зазвичай скарги хворих неспецифічні, а отже, не допомагають диференціювати СН та інші стани (табл. 8) [26-30]. Скарги й об'єктивні ознаки, зумовлені затримкою рідини, швидко минають на тлі діуретичної терапії. Такі об'єктивні ознаки, як підвищений тиск в яремних венах і зміщення верхівкового поштовху, більш специфічні, проте їх складніше виявити і вони характеризуються гіршою відтворюваністю [12, 30, 31]. Симптоми СН особливо важко розпізнати й трактувати у разі ожиріння, в осіб похилого віку та пацієнтів із хронічним захворюванням легень [32-34]. Порівняно з пацієнтами старших вікових груп у більш молодих осіб СН часто відрізняється за етіологією, клінічною картиною та прогнозом [35, 36].

Під час кожного огляду слід оцінювати скарги й об'єктивні ознаки СН. При цьому особливу увагу необхідно приділяти симптомам застою. Скарги й об'єктивні ознаки важливі для моніторування ефективності

Таблиця 6. Причини СН		
Група захворювань	**Характер розладів**	**Захворювання**
УРАЖЕННЯ МІОКАРДА		
Ішемічна хвороба серця	Міокардіальний рубець	
	Станінг/гібернація міокарда	
	Ураження епікардіальних артерій	
	Порушення коронарної мікроциркуляції	
	Ендотеліальна дисфункція	
Токсичні ураження	Зловживання стимулювальними та іншими засобами	Алкоголь, кокаїн, амфетамін, анаболічні стероїди
	Важкі метали	Мідь, залізо, свинець, кобальт
	Лікарські засоби	Цитостатики (наприклад, антрацикліни), імуномодулятори (наприклад, інтерферони, моноклональні антитіла – трастузумаб, цетуксимаб), антидепресанти, антиаритмічні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, анестетики
	Радіаційне опромінювання	
Імуноопосередковані та запальні ураження	Пов'язані з інфекцією	Бактерії, спірохети, грибки, найпростіші, паразити (хвороба Чагаса), рикетсії, віруси (ВІЛ-інфекція/СНІД)
	Не пов'язані з інфекцією	Лімфоцитарний/гігантоклітинний міокардит, автоімунні хвороби (хвороба Грейвса, ревматоїдний артрит, хвороби сполучної тканини, головним чином системний червоний вовчак), гіперчутливий та еозинофільний міокардит (синдром Чарга-Стросса)
Інфільтративні ураження	Пов'язані зі злоякісними новоутвореннями	Безпосередня інфільтрація і метастази
	Не пов'язані зі злоякісними новоутвореннями	Амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз (залізо), хвороби накопичення глікогену (наприклад, хвороба Помпе), хвороби лізосомального накопичення (наприклад, хвороба Фабрі)
Метаболічні розлади	Гормональні	Хвороби щитоподібної залози, прищитоподібних залоз, акромегалія, дефіцит гормона росту, гіперкортизолемія, синдром Конна, хвороба Аддісона, цукровий діабет, метаболічний синдром, феохромоцитома, патологія, пов'язана з вагітністю та перипартальним періодом
	Нутритивні	Дефіцит тіаміну, L-карнітину, селену, заліза, фосфатів, складні нутритивні розлади (наприклад, при злоякісних новоутвореннях, СНІДі, психогенній анорексії), ожиріння
Генетичні аномалії	Різні форми	Гіпертрофічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, некомпактність ЛШ, аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія, рестриктивна кардіоміопатія (докладніше див. відповідні рекомендації), м'язові дистрофії та ламінопатії
СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ГЕМОДИНАМІЧНИМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯМ		
Артеріальна гіпертензія		
Органічні ураження клапанів і міокарда	Набуті	Мітральні, аортальні, трикуспідальні та легеневі вади серця
	Уроджені	Передсердні й шлуночкові септальні дефекти тощо (докладніше див. відповідні рекомендації)
Хвороби перикарда й ендоміокарда	Ураження перикарда	Констриктивний перикардит
	Ураження ендоміокарда	Гіпереозинофільний синдром, ендоміокардіальний фіброз, ендоміокардіальний еластоз
Стани зі збільшеним викидом		Тяжка анемія, сепсис, тиреотоксикоз, хвороба Педжета, артеріовенозна фістула, вагітність
Об'ємне перевантаження		Ниркова недостатність, ятрогенне перевантаження рідиною
СЕРЦЕВІ АРИТМІЇ		
Тахіаритмії		Передсердні, шлуночкові аритмії
Брадиаритмії		Дисфункції синусового вузла, хвороби провідності

Таблиця 7. Маркери, що зазвичай асоціюються з незадовільним прогнозом у пацієнтів із СН	
Категорія	**Маркери**
Демографічні дані	Старший вік, чоловіча стать, низький соціально-економічний статус
Тяжкість СН	Високий клас за NYHA, більш тривалий перебіг СН, знижене пікове споживання кисню, дихання Чейна-Стокса, коротка відстань тесту 6-хвилинної ходьби, знижена м'язова сила, незадовільна якість життя
Клінічний статус	Збільшена частота серцевого ритму в спокої, низький артеріальний тиск, клінічні ознаки перевантаження рідиною (застійні явища у легенях + периферійні набряки, розширення яремних вен, гепатомегалія), клінічні ознаки гіпоперфузії периферійних тканин, приріст маси тіла, слабкість
Ремоделювання міокарда і тяжкість ураження серця	Знижена ФВ ЛШ, дилатація ЛШ, тяжка діастолічна дисфункція ЛШ, збільшений тиск наповнення ЛШ, мітральна недостатність, аортальний стеноз, гіпертрофія ЛШ, дилатація лівого передсердя, дисфункція правого шлуночка (ПШ), легенева гіпертензія, дисинхронія, велика зона гіпо-/акінезії, розширення комплексу QRS, підозра на наявність вогнищ запалення або інфільтрації (за даними МРТ серця), індукована ішемія або погана життєздатність міокарда (за даними методів візуалізації)
Біомаркери нейрогуморальної активації	Гіпонатріємія, підвищений рівень НУП, висока активність реніну плазми, підвищення концентрацій альдостерону та катехоламінів, ендотеліну-1, адреномедуліну, вазопресину
Інші біомаркери	Ниркової дисфункції, запалення, серцевого стресу, ураження серця, порушень метаболізму колагену, ураження/дисфункції внутрішніх органів
Серцево-судинні супутні захворювання	Фібриляція передсердь (ФП), шлуночкова аритмія, ІХС за відсутності реваскуляризації, попередні інсульт/транзиторна ішемічна атака, ураження периферійних артерій
Екстракардіальні супутні захворювання	Цукровий діабет, дефіцит заліза, хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова недостатність, печінкова дисфункція, синдром апное уві сні, когнітивні ураження, депресія
Відсутність прихильності до лікування	Відсутність прихильності до рекомендованого лікування СН
Клінічні події	Госпіталізація з приводу СН, зупинка серця (за успішності реанімації), активація імплантованого кардіовертера-дефібрилятора

Таблиця 8. Скарги та об'єктивні ознаки, типові для СН			
Скарги		**Об'єктивні ознаки**	
Типові	**Менш типові**	**Більш специфічні**	**Менш специфічні**
Задишка Ортопное Пароксизмальна нічна задишка Знижена толерантність до фізичного навантаження Слабкість, втомлюваність, збільшення часу, необхідного для відновлення після фізичного навантаження Набряк кісточок	Нічний кашель Свистячі хрипи Відчуття розпирання Втрата апетиту Сплутаність свідомості (зокрема, в осіб похилого віку) Депресія Серцебиття Запаморочення Непритомність	Підвищення тиску в яремних венах Третій тон серця (ритм галопу) Латеральне зміщення верхівкового поштовху	Приріст маси тіла (>2 кг/тиж) Зниження маси тіла (при тяжкій СН) Втрата периферійних тканин (кахексія) Серцевий шум Периферійні набряки (кісточкові, поперекові, мошонкові) Легенева крепітація Обмеження потоку повітря та перкуторна тупість у базальних відділах легень (плевральний випіт) Тахікардія Нерегулярність пульсу Тахіпное Дихання Чейна-Стокса Гепатомегалія Асцит Холодні кінцівки Олігурія Низький пульсовий тиск

Таблиця 9. Найбільш типові патологічні зміни ЕКГ при СН. Тактика лікаря		
Аномалія	**Можливі причини**	**Можливі дії лікаря**
Синусова тахікардія	**Нелікована чи декомпенсована СН Анемія Інтоксикація Гіпертиреоз Прийом симпатоміметиків із приводу супутнього ХОЗЛ**	**Клінічна оцінка хворого Лабораторні аналізи Оцінити медикаментозну терапію**
Синусова брадикардія	**Бета-блокатори, дигоксин, івабрадин, верапаміл, дилтіазем, антиаритмічні засоби Синдром слабкості синусового вузла Гіпотиреоз**	**Оцінити медикаментозну терапію Лабораторні аналізи**
Фібриляція/ тріпотіння передсердь, суправентрикулярна тахікардія	**Декомпенсована СН Гострий коронарний синдром Гіпертиреоз Гостра інфекція Мітральна вада**	**Клінічна оцінка пацієнта Сповільнення ЧСС Медикаментозна або електрична кардіоверсія Катетерна абляція Призначення антикоагулянтів**
Шлуночкові аритмії	**Ішемія, ІМ, кардіоміопатії Гіпокаліємія, передозування дигоксину**	**Лабораторні аналізи Коронароангіографія Електрофізіологічне дослідження Розглянути показання до імплантації кардіовертера Відміна дигоксину**
Ішемія/ІМ	**ІХС**	**Тропоніни, ЕхоКГ, коронароангіографія Розглянути показання до реваскуляризації**
Патологічні зубці Q	**ІМ ГКМП Блокада ЛНПГ Синдром преекситації**	**ЕхоКГ, коронаровентрикулографія Розглянути показання до реваскуляризації**
Ознаки гіпертрофії ЛШ	**Артеріальна гіпертензія Аортальна вада ГКМП**	**ЕхоКГ**
АВ-блокади	**ІМ Побічна дія ліків Міокардит Саркоїдоз Хвороба Лайма (бореліоз) Генетичні кардіоміопатії**	**Оцінити медикаментозну терапію Оцінити показання до імплантації водія ритму**
Низький вольтаж	**Ожиріння Емфізема Гідроперикард Амілоїдоз серця**	**ЕхоКГ Рентгенографія МРТ серця**
Подовження QRS >120 мс	**Електромеханічна дисинхронія шлуночків**	**ЕхоКГ Оцінити показання до КРТ**

Примітки.
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія;
ЛНПГ – ліва ніжка пучка Гіса;
КРТ – кардіоресинхронізуюча терапія.

терапії та стабільності перебігу СН упродовж певного часу. Якщо ознаки хвороби, незважаючи на лікування, зберігаються, це вказує на необхідність посилення терапії. Погіршення симптоматики – серйозний показник несприятливого перебігу СН, який збільшує ризик смерті й потреби у невідкладній госпіталізації та свідчить про необхідність термінового огляду медичним працівником.

3.2. Базове обстеження: електрокардіографія та ехокардіографія

3.2.1. Електрокардіографія

Електрокардіографія (ЕКГ) – неспецифічний метод діагностики ХСН, проте якщо в пацієнта з підозрою на ХСН графіка ЕКГ у 12 відведеннях відповідає нормі, то попередній діагноз ХСН є малоймовірним.

Наявність на ЕКГ ознак патології (рубцевого кардіосклерозу, гіпертрофії відділів серця, блокад, синусової тахікардії, тахіаритмій) не є діагностичним критерієм ХСН, оскільки такі зміни можуть спостерігати також у хворих без істотного порушення насосної функції серця. Однак виявлення подібних змін у пацієнтів із діагностованою ХСН може бути корисним для визначення етіології та обтяжувальних чинників клінічного перебігу цього синдрому, а також тактики лікування (наприклад, оцінка показань до кардіоресинхронізуючої терапії (КРТ), контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) або частоти шлуночкових скорочень (ЧШС) тощо) (табл. 9).

Під час спостереження за хворими з ХСН реєстрація ЕКГ відіграє важливу роль, адже є засобом контролю ефективності та безпеки медикаментозного лікування серцевими глікозидами, бета-блокаторами, івабрадином, діуретиками, аміодароном (оцінка ЧСС/ЧШС, змін ритму та провідності, електролітних порушень, тривалості інтервалу QT).

3.2.2. Ехокардіографія

Термін «ехокардіографія» об'єднує всі наявні ультразвукові методи візуалізації міокарда, до яких належать дво- або тривимірна ЕхоКГ, імпульсно-хвильова, постійно-хвильова, кольорова та тканинна допплерографія. ЕхоКГ дає змогу отримати інформацію щодо структурно-анатомічного стану серця (клапанний апарат, розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, внутрішньосерцеві шунти, наявність аневризм, стан перикарда) та функціональних характеристик (систолічна і діастолічна функція шлуночків, регіонарна скоротливість ЛШ, функція клапанів, тиск у легеневій артерії). ЕхоКГ відіграє провідну роль в об'єктивізації СН.

Таблиця 10. Найбільш типові патологічні ехокардіографічні зміни при ХСН та їх клінічна оцінка

Показник	Патологічне відхилення	Про що може свідчити
ФВ ЛШ	Зниження (<40%)	СД ЛШ
Сегментарний рух стінок ЛШ	Акінез, гіпокінез, дискінез	ІМ, ішемія
Кінцево-діастолічний розмір та об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥60 мм, індекс КДО ≥97 мл/м²)	Дилатація Перевантаження об'ємом
Кінцево-систолічний розмір та об'єм ЛШ	Збільшення (розмір ≥45 мм, індекс КСО >43 мл/м²)	СН Перевантаження об'ємом
Розмір лівого передсердя	Збільшення (передньо-задній розмір >40 мм, індекс об'єму >34 мл/м²)	СД або діастолічна дисфункція ЛШ Дисфункція мітрального клапана
Інтеграл швидкості викиду крові в аорту	Зменшення (<15 см)	Зменшення ударного об'єму
Структура та функція клапанів	Стеноз і/або недостатність	Ревматична чи неревматична вада Може бути причиною СН
Максимальна швидкість регургітації на трикуспідальному клапані	Збільшення (>3,4 м/с)	Підвищений систолічний тиск у ПШ
Систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця	Зменшення (<16 мм)	СД ПШ
Розрахунковий систолічний тиск у легеневій артерії	>40 мм рт. ст.	Легенева гіпертензія
Нижня порожниста вена	Дилатація Відсутність колабування на вдиху	Правосерцева недостатність, венозна гіпертензія
Стан перикарда	Випіт Потовщення Кальцифікація	Гідроперикард Тампонада Гострий або хронічний перикардит (у тому числі зумовлений системними захворювання сполучної тканини) Уремія Метастази пухлин

Рекомендованим ЕхоКГ-методом вимірювання ФВ є біплановий метод дисків (модифікований алгоритм Сімпсона) [37, 38]; інші методи можуть давати доволі значну похибку. Ударний об'єм ЛШ можна оцінити на основі вимірювання інтегралу швидкості: часу викиду крові в аорту на рівні вихідного тракту ЛШ.

Останніми роками продемонстровано, що показники, які отримують за допомогою тканинної допплерографії (хвиля S) і деформаційних візуалізуючих методик (напруження та частота напруження), є відтворювальними й адекватними для застосування у клінічній практиці, особливо для розпізнавання незначних порушень систолічної функції на безсимптомній стадії. Проте необхідно мати на увазі, що результати вимірювань варіюють залежно від апаратури і програмного забезпечення [39].

Виявлення порушень діастолічної функції ЛШ за допомогою ЕхоКГ (табл. 11) є основою ідентифікації діастолічної СН у пацієнтів із ХСН та збереженою ФВ ЛШ [37, 41], а отже, показане в усіх випадках підозри на останню.

Найважливішим параметром внутрішньосерцевої гемодинаміки є ФВ ЛШ – інтегральний показник систолічної функції серця, що показує, яка частка кінцево-діастолічного об'єму ЛШ викидається в аорту під час його систоли.

Вимірювання ФВ ЛШ при ХСН дає змогу:

– встановити наявність СД ЛШ;

– оцінити ступінь тяжкості останньої як важливого показника прогнозу виживання хворих та одного з критеріїв визначення показань до застосування певних фармакологічних, апаратних та хірургічних методів лікування (за винятком більшості набутих і вроджених вад серця);

Таблиця 11. Орієнтовна клінічна оцінка допплерівських показників діастолічної функції ЛШ*

Показник	Відхилення	Про що може свідчити
e'	Зменшення (<8 см/с септальна, <10 см/с латеральна, <9 см/с середня)	Сповільнення розслаблення ЛШ
Відношення E/e'	Високе (>15)	Підвищений тиск наповнення ЛШ
	Низьке (<8)	Нормальний тиск наповнення ЛШ
	Проміжне (8-15)	«Сіра зона»: потрібні додаткові параметри
Відношення E/A трансмітрального потоку	Тип «погіршеної релаксації» (<1)	Сповільнення розслаблення ЛШ, нормальний тиск наповнення ЛШ
	«Рестриктивний» тип (>2)	Високий тиск наповнення ЛШ, перевантаження об'ємом
	«Нормальний» тип (1-2)	Неінформативний (може бути «псевдонормальним»)
Оцінка трансмітрального потоку під час проби Вальсальви	Трансформація «псевдонормального» типу у тип «порушеної релаксації»	Підвищений тиск наповнення ЛШ, «демаскований» за допомогою проби Вальсальви
Різниця Apulm-Amitr	>30 мс	Підвищений тиск наповнення ЛШ
Vp	Зменшення <55 см/с (<45 після 45 років)	Сповільнення розслаблення ЛШ
Відношення E/Vp	Високе (>2,5)	Підвищений тиск наповнення ЛШ
	Низьке (<1,5)	Нормальний тиск наповнення ЛШ
	Проміжне (1,5-2,5)	«Сіра зона»: потрібні додаткові параметри

Примітки. e' – ранньодіастолічна швидкість руху мітрального кільця за даними імпульсно-хвильової тканинної допплерографії; E/e' – відношення E до e', обчислюється як середнє арифметичне значень, отриманих із латерального та септального сегментів мітрального кільця в апікальній чотирикамерній позиції; E/A – співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ за даними дослідження трансмітрального кровотоку; Vp – швидкість поширення діастолічного потоку в ЛШ за даними кольорового картування в М-режимі в апікальній чотири- або двокамерній позиціях;
E/Vp – співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ за даними імпульсно-хвильової допплерографії трансмітрального кровотоку до швидкості поширення діастолічного потоку в ЛШ за даними кольорового картування в М-режимі.
* Визначення цих показників рекомендовано в пацієнтів із ХСН та збереженою ФВ ЛШ з метою об'єктивізації діастолічної недостатності ЛШ.

– розмежувати хворих на ХСН із СД ЛШ та зі збереженою ФВ ЛШ;

– об'єктивізувати ефективність лікувальних заходів.

Дані, які отримують за допомогою клінічного обстеження та вищенаведених тестів, дають змогу встановити початковий діагноз і розробити план лікування для більшості хворих (рис. 1). Інші тести необхідні здебільшого тоді, коли діагноз залишається невизначеним (наприклад, у разі незадовільної ЕхоКГ-візуалізації або якщо існує підозра щодо незвичайної причини СН).

3.3. Діагностика СН зі збереженою ФВ ЛШ

Діагностувати хронічну СНзберФВ, зокрема в типового літнього пацієнта із супутніми хворобами й відсутністю очевидних ознак центрального перевантаження рідиною, складно, до того ж валідований золотий стандарт наразі відсутній. Для покращення специфічності розпізнавання СНзберФВ її клінічна діагностика має ґрунтуватися на об'єктивній оцінці ураження серця у спокої і на тлі навантаження. Діагноз СНзберФВ має відповідати таким критеріям:

- наявність скарг і/або об'єктивних ознак СН (табл. 8);
- «збереженість» ФВ ЛШ (≥40%);
- підвищений рівень НУП (BNP >35 пг/мл і/або NT-proBNP >125 пг/мл);
- об'єктивні ознаки інших функціональних та органічних порушень, притаманних СН (докладніше див. нижче).

Початкова оцінка передбачає діагностичний пошук, що відповідає вищенаведеному алгоритму, й ЕхоКГ-вимірювання ФВ ЛШ. Хворі із СНзнижФВ і СНзберФВ мають схожі скарги та фізикальні ознаки. Характерні демографічні риси й супутні захворювання наведені в таблиці 12. На ЕКГ спокою можуть виявлятися ФП, гіпертрофія ЛШ і порушення реполяризації. Нормальна ЕКГ і/або плазмові концентрації BNP <35 пг/мл і/або NT-proBNP <125 пг/мл свідчать про малу ймовірність діагнозу СНзберФВ або СНзнижФВ.

Примітки.
[1] Пацієнт, який має скарги, типові для СН.
[2] За нормальних шлуночкового та передсердного об'ємів.
[3] Треба розглянути інші причини підвищення НУП.

Рис. 1. Алгоритм діагностики СН (у разі негострого початку захворювання)

Таблиця 12. Характерні демографічні риси й супутні захворювання, асоційовані із СН зі збереженою ФВ
• Літній вік • Артеріальна гіпертензія • Жіноча стать • Ниркова дисфункція • Метаболічний синдром • Ожиріння • Фізична детренованість • Хвороба легень (наприклад, ХОЗЛ) • Легенева гіпертензія • Синдром апное уві сні

Наступний крок, якщо від самого початку наявні докази на користь СНзберФВ, полягає в поглибленому обстеженні, яке об'єктивізує органічні і/або функціональні ураження серця як причини клінічних проявів. Ключовими структурними змінами є індекс об'єму лівого передсердя >34 мл/м^2 або індекс маси міокарда ЛШ ≥115 г/м^2 для чоловіків і ≥95 г/м^2 для жінок [37, 40, 42]. До ключових функціональних змін належать E/e' ≥13 та середня e' для септальної і латеральної стінок <9 см/с [37, 40, 42-48].

3.4. Інші методи візуалізації

3.4.1. Рентгенографія грудної клітки

Рентгенографія органів грудної клітки має обмежену значущість в обстеженні пацієнтів із підозрою на СН. Імовірно, що рентгенографія найкорисніша у встановленні інших (легеневих) причин, що можуть пояснити виникнення у пацієнта симптомів (наприклад, легеневий туберкульоз, злоякісні новоутворення легень тощо). Водночас комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки вважається сучасним стандартом дослідження. У хворих із СН рентгенографія органів грудної клітки здатна візуалізувати венозний застій у легенях або їх набряк [33, 49]. Важливо мати на увазі, що дисфункцію ЛШ можна спостерігати без рентгенологічних ознак кардіомегалії [33, 49]. До того ж рентгенографічне дослідження є головним засобом діагностики і контролю ефективності лікування таких ускладнень СН, як пневмонія, гідроторакс і тромбоемболія гілок легеневої артерії (табл. 13).

3.4.2. Черезстравохідна ЕхоКГ

Під час первинної діагностики СН цей метод можна застосовувати у разі неадекватного трансторакального ультразвукового «вікна» (тяжка патологія легень, значне ожиріння, штучна вентиляція легень) за неможливості виконання МРТ серця.

Основними критеріями для застосування черезстравохідної ЕхоКГ як додаткового інструментального методу є необхідність кращої візуалізації мітрального клапана чи його протеза, підозра на ендокардит, необхідність виключення тромбозу вушка лівого передсердя, уточнення наявності дефекту міжпередсердної перегородки.

3.4.3. Стрес-ЕхоКГ

Стрес-ЕхоКГ із фізичним навантаженням або введенням фармакологічних засобів застосовують для оцінки індукованої ішемії і/або життєздатності міокарда [50], а у деяких випадках – при клапанних вадах серця (наприклад, у разі динамічної мітральної недостатності чи низькопоточного/низькоградієнтного аортального стенозу) [50, 51].

3.4.4. МРТ серця

МРТ серця вважається золотим стандартом у вимірюванні об'ємних показників, маси міокарда і ФВ як для ЛШ, так і для ПШ. МРТ серця є найкращим візуалізуючим методом у хворих, у яких за результатами

Таблиця 13. Найбільш типові дані рентгенологічного дослідження грудної клітки при СН. Тактика лікаря

Виявлена ознака	Можливі причини	Дії лікаря
Кардіомегалія	Дилатація ЛШ і/або ПШ, передсердь	ЕхоКГ
Нормальні легеневі поля у нелікованого з приводу СН пацієнта	Відсутність легеневого застою	Клінічна оцінка пацієнта, перегляд попереднього діагнозу лівосерцевої СН
Ознаки легеневого застою / набряку легень	Підвищений тиск наповнення ЛШ, підвищення тиску в легеневих венах	Констатація наявності лівосерцевої СН, невідкладне лікування
Плевральний випіт	СН Плеврит інфекційного або онкологічного походження	Клінічна оцінка хворого Консультація пульмонолога
Пневмонія	Легенева інфекція на тлі застійних явищ	Одночасне лікування пневмонії та СН

ЕхоКГ не отримано діагностично значущої інформації (зокрема, у разі потреби у візуалізації ПШ), а також у пацієнтів зі складними набутими вадами серця [52, 53].

МРТ серця із використанням пізнього посилення гадолінієм (LGE) і Т1-картуванням є найкращим методом розпізнавання фіброзу міокарда і встановлення етіології СН [52, 54]. Так, МРТ серця із LGE дає змогу здійснювати диференційну діагностику між ішемією міокарда й неішемічними чинниками СН, а також візуалізує фіброз / рубцеві зміни в серцевому м'язі. Крім того, МРТ серця характеризує стан міокарда при міокардиті, амілоїдозі, саркоїдозі, хворобах Чагаса й Фабрі, некомпактності серцевого м'яза та гемохроматозі [52, 54-56].

МРТ серця можна використовувати для оцінки ішемії і життєздатності міокарда в пацієнтів із СН та ІХС, яким, можливо, показана коронарна реваскуляризація. Проте обмежені дані, отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), не продемонстрували доцільності оцінки життєздатності міокарда (за даними МРТ серця або інших методик) для ідентифікації хворих, яким корисно виконувати коронарну реваскуляризацію [57-59].

Клінічне використання МРТ серця обмежують: недостатня доступність через високу вартість (порівняно з ЕхоКГ), невизначеність з її безпечністю в осіб із металевими імплантами (у тому числі із серцевими пристроями), менша точність даних у пацієнтів із тахіаритміями. Ще одним обмежувальним чинником є клаустрофобія. Парамагнітні контрастні речовини, що містять гадоліній, протипоказані в осіб зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2. Це пояснюється потенційною здатністю таких агентів бути тригером нефрогенного системного фіброзу; у цьому сенсі безпечнішими можуть бути нові циклічні контрастні агенти [60].

3.4.5. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія і радіонуклідна вентрикулографія

Однофотонна емісійна КТ (SPECT) може бути корисною для оцінки ішемії та життєздатності міокарда [61]. Режим gated SPECT надає інформацію щодо шлуночкових об'ємів і функції, хоча слід зауважити, що пацієнти при цьому дістають більшого променевого навантаження. Сцинтиграфія з 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксильною кислотою може сприяти розпізнаванню транстиретинового амілоїдозу серця [62].

3.4.6. Позитронна емісійна томографія

Позитронно-емісійну томографію – ПЕТ (застосовують самостійно або одночасно з КТ) можна використовувати для оцінки ішемії та життєздатності міокарда, хоча такі радіоактивні агенти, як амоній N-13 і вода O-15, потребують застосування циклотрону [63, 64]. Виробництво рубідію – іще одного радіоактивного агента для діагностики ішемії за допомогою ПЕТ – може здійснюватися локально й відносно дешево. До головних недоліків ПЕТ належать обмежена доступність, променеве навантаження і висока вартість.

3.4.7. Коронарна ангіографія

Коронарну ангіографію рекомендовано хворим із СН, які страждають на стенокардію напруження, резистентну до медикаментозної терапії [65]. Її виконують пацієнтам, яким можна проводити коронарну реваскуляризацію. Окрім того, коронарна реваскуляризація показана при маніфестній шлуночковій аритмії або зупинці серця з успішною реанімацією в анамнезі. Питання про застосування цього методу доцільно розглянути в пацієнтів із СН та проміжною/високою претестовою вірогідністю ІХС і наявністю ішемії за даними неінвазійних методів. Мета його використання – довести ішемічну етіологію хвороби і встановити тяжкість ІХС.

3.4.8. Комп'ютерна томографія серця

КТ серця застосовують при СН (за відсутності відносних протипоказань) здебільшого як неінвазійний метод візуалізації коронарних судин у хворих із низькою проміжною претестовою вірогідністю ІХС або в пацієнтів із відповідними результатами неінвазійних стрес-тестів для виключення діагнозу ІХС. Однак цей метод треба застосовувати лише у тому разі, якщо його результати здатні вплинути на вибір лікувальної тактики.

У таблиці 14 наведено найважливіші клінічні показання для використання певних візуалізуючих методів у хворих з імовірним або підтвердженим діагнозом СН.

3.5. Лабораторні тести

До **стандартних (обов'язкових) лабораторних тестів** при ХСН належать загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, гематокрит, ШОЕ); загальний аналіз сечі; біохімічні тести: K^+, Na^+, креатинін, холестерин плазми, білірубін, «печінкові» ферменти, глюкоза, сечова кислота.

Таблиця 14. Рекомендації щодо використання кардіовізуалізуючих методів у пацієнтів з імовірним або встановленим діагнозом СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Трансторакальну ЕхоКГ рекомендовано для оцінки структури та функції міокарда в осіб із підозрою на СН для встановлення діагнозу СНзнижФВ чи СНзберФВ	I	C
Трансторакальну ЕхоКГ рекомендовано для оцінки ФВ ЛШ з метою виявлення хворих із СН, які відповідають критеріям призначення науково обґрунтованої терапії СНзнижФВ – медикаментозної або з використанням пристроїв (імплантованого кардіовертера-дефібрилятора – ІКД, КРТ)	I	C
Трансторакальну ЕхоКГ рекомендовано для оцінки клапанних вад серця, функції ПШ й артеріального тиску в легеневій артерії у хворих з уже встановленим діагнозом СНзнижФВ чи СНзберФВ, щоб ідентифікувати осіб із показаннями до хірургічної корекції вади серця	I	C
Трансторакальну ЕхоКГ рекомендовано для оцінки структури й функції міокарда в осіб, які отримували лікування з потенційно кардіотоксичним ефектом (наприклад, хіміотерапію)	I	C
Питання про використання інших методик (у тому числі про допплерографічне визначення систолічних швидкостей тканин, а також деформаційних індексів, тобто напруження і частоти напруження) слід розглядати під час проведення трансторакальної ЕхоКГ в осіб із ризиком розвитку СН з метою діагностики дисфункції міокарда на доклінічній стадії	IIa	C
МРТ серця рекомендовано для оцінки структури й функції міокарда (у тому числі ПШ) в осіб із поганим акустичним вікном, а також у хворих зі складними набутими вадами серця (з урахуванням застережень та протипоказань до проведення МРТ серця)	I	C
Доцільність застосування МРТ серця із LGE слід розглядати в пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією для диференційної діагностики між ішемічним та неішемічним ураженням міокарда за наявності відповідних клінічних симптомів або даних інших візуалізуючих методів (з урахуванням застережень та протипоказань до проведення МРТ серця)	IIa	C
Застосування МРТ серця рекомендовано для з'ясування стану міокарда, якщо існує підозра на міокардит, амілоїдоз, саркоїдоз, хворобу Чагаса чи Фабрі, некомпактність міокарда або гемохроматоз (з урахуванням застережень і протипоказань до проведення МРТ серця)	I	C
Доцільність застосування неінвазійних стрес-тестів (МРТ серця, стрес-ЕхоКГ, SPECT, ПЕТ) можна розглядати в пацієнтів із СН та ІХС (яких вважають такими, що відповідають критеріям для виконання коронарної реваскуляризації) до ухвалення рішення про проведення у них реваскуляризації за потреби оцінки ішемії та життєздатності міокарда	IIb	B
Інвазійну коронарну реваскуляризацію рекомендовано виконувати хворим із СН і стенокардією напруження, резистентною до медикаментозної терапії, або шлуночковими аритміями, або раптовою зупинкою серця з успішною реанімацією (яких вважають такими, що відповідають критеріям для виконання коронарної реваскуляризації), щоб встановити діагноз ІХС та оцінити її тяжкість	I	C
Доцільність виконання інвазійної коронарної ангіографії слід розглядати у хворих із СН і проміжною/високою претестовою вірогідністю ІХС та наявністю ішемії за даними неінвазійних стрес-тестів (якщо пацієнтів вважають такими, що відповідають критеріям для проведення коронарної реваскуляризації). Мета виконання – встановити діагноз ІХС та оцінити її тяжкість	IIa	C
Доцільність застосування МРТ серця можна розглядати у пацієнтів із СН і низькою/проміжною претестовою вірогідністю ІХС або відповідними результатами стрес-тестів, щоб виключити наявність стенозу коронарних артерій	IIb	C
Повторне дослідження структури і функції міокарда за допомогою неінвазійних методів візуалізації рекомендовано пацієнтам: • із погіршенням симптомів СН (у тому числі розвитком гострої СН) або за наявності будь-якого іншого серцево-судинного випадку; • із СН, які за принципами доказової терапії отримують медикаментозне лікування в максимально переносимих дозах до ухвалення рішення щодо імплантації пристроїв (ІКД, КРТ); • яким призначено лікування, що може уразити міокард, наприклад хіміотерапію (необхідно виконувати повторну оцінку)	I	C

Таблиця 15. Рекомендації щодо використання діагностичних тестів у пацієнтів із СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Деякі тести рекомендують або доцільність їх застосування слід розглядати як початкове обстеження хворих з уперше діагностованою СН. Мета їх застосування – оцінка можливості призначення того чи іншого лікування, визначення зворотних/курабельних причин СН та супутніх захворювань, що здатні вплинути на її перебіг. До таких тестів належать визначення:		
• гемоглобіну й лейкоцитів; • натрію, калію, сечовини, креатиніну (з обчисленням ШКФ); • функціональних печінкових показників (білірубіну, АСТ, АЛТ, гамма-глутарилтранспептидази); • глюкози, глікозильованого гемоглобіну; • ліпідного профілю; • тиреотропного гормона; • феритину, сатурації трансферину = загальної залізозв'язувальної здатності;	**I**	**C**
• НУП	**IIa**	**C**
Доцільність застосування додаткових діагностичних тестів, призначених для встановлення етіології СН і супутніх захворювань, має бути обговорена для деяких пацієнтів із СН, у яких існує підозра на наявність певних хвороб	**IIa**	**C**
Рекомендовано реєструвати ЕКГ у 12 відведеннях усім пацієнтам із СН, щоб визначити характер серцевого ритму та його частоту, морфологію і тривалість комплексу QRS, а також інші діагностично значущі зміни. Ця інформація потрібна для планування й моніторування терапії	**I**	**C**
Призначення навантажувального тестування у хворих із СН:		
• рекомендоване як складова оцінки у пацієнтів із трансплантованим серцем і/або пристроями для механічної підтримки кровообігу (серцево-легеневе навантажувальне тестування);	**I**	**C**
• доцільно розглядати для обрання оптимального режиму фізичних тренувань (краще обирати серцево-легеневе навантажувальне тестування);	**IIa**	**C**
• доцільно розглядати для встановлення причини задишки незрозумілого походження (серцево-легеневе навантажувальне тестування);	**IIa**	**C**
• можна розглядати для виявлення зворотної ішемії міокарда	**IIb**	**C**
Рекомендовано проводити рентгенографію органів грудної клітки пацієнтам із СН для встановлення/виключення альтернативного діагнозу легеневої хвороби або захворювань іншого генезу, які можуть спричиняти задишку. Цей метод також допомагає розпізнавати легеневий застій/набряк. Він більш корисний у хворих, у яких існує підозра на СН із гострим перебігом	**I**	**C**
Катетеризацію ПШ (за допомогою введення катетера в легеневу артерію):		
• рекомендовано проводити хворим із тяжкою СН, яким планують трансплантацію серця або застосування пристроїв для механічної підтримки кровообігу;	**I**	**C**
• слід обговорити у хворих з імовірною (за даними ЕхоКГ-дослідження) легеневою гіпертензією для підтвердження цієї патології та визначення її зворотності перед тим, як хірургічно коригувати клапанні або інші структурні дефекти серця;	**IIa**	**C**
• можна обговорити для підбору терапії у пацієнтів із СН, у яких, попри початкове призначення стандартної терапії, зберігається тяжка симптоматика, а гемодинамічний статус невідомий	**IIb**	**C**
Доцільність проведення ендоміокардіальної біопсії слід обговорити в пацієнтів зі швидким прогресуванням СН, що відбувається попри призначення стандартної терапії, якщо існує ймовірність специфічної хвороби, яку можна підтвердити лише дослідженням зразків міокарда, а її лікування доступне та ефективне	**IIa**	**C**
Доцільність застосування ультразвукового дослідження грудної клітки можна обговорити, якщо необхідно підтвердити наявність у пацієнтів із гострою СН легеневого застою або плеврального випоту	**IIb**	**C**
Доцільність ультразвукового вимірювання діаметра нижньої порожнистої вени розглядають з метою об'єктивізації волемічного статусу	**IIb**	**C**

Тиреотропний гормон можна визначати для виключення гіпер- або гіпотиреозу як імовірної причини або обтяжувального чинника СН, а також з метою моніторингу щитоподібної залози на тлі тривалого прийому аміодарону.

Концентрацію сечової кислоти у плазмі бажано визначати в усіх випадках клінічно маніфестованої й особливо тяжкої (III-IV ФК) ХСН. Її високий рівень розцінюють як маркер незадовільного прогнозу виживання (табл. 7) та підвищеного ризику подагри. Контроль рівня сечової кислоти є важливим у хворих, які отримують високі дози петльових діуретиків, а також у тих, хто застосовує тіазиди.

Кардіоспецифічні ферменти (насамперед тропонін) слід визначати у разі клінічної дестабілізації ІХС, а також у разі різкого погіршення гемодинаміки з метою виключення розвитку ІМ. При цьому слід ураховувати, що у хворих із тяжкою систолічною ХСН підвищення рівня тропоніну може бути не пов'язане з розвитком ІМ (табл. 9).

Міжнародне нормалізоване відношення має регулярно визначатися в пацієнтів із ХСН, які приймають непрямі антикоагулянти (антагоністи вітаміну К).

Обчислення ШКФ

Обчислення ШКФ має важливе значення під час ведення як стаціонарних, так і амбулаторних пацієнтів із ХСН, оскільки рівень ШКФ виступає у них маркером короткотермінового й довготермінового клінічного прогнозу і впливає на прийнятя рішення щодо безпечності призначення та можливого дозування ліків із нирковим шляхом виведення (наприклад, дигоксину, метформіну, пероральних антикоагулянтів прямої дії, багатьох антибіотиків тощо). Оцінка самого лише рівня креатиніну крові у таких випадках має обмежену інформативність, а отже, може вважатися недостатньою.

Обчислення кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта-Голта є малоприйнятним для хворих із СН, оскільки коректне лише у разі еуволемічного стану пацієнта (так званої сухої маси тіла); недотримання цієї вимоги трапляється завищення зазначеного параметра пропорційно «внеску» затриманої в організмі рідини у показник маси тіла. Для цієї категорії пацієнтів рекомендовано виконувати обчислення ШКФ за формулами CKD-EPI або MDRD.

Натрійуретичні пептиди

У разі первинної діагностики СН за неможливості своєчасного проведення ЕхоКГ як орієнтовний сурогатний діагностичний тест рекомендовано виконувати експрес-визначення рівня НУП – гормонів, що секретуються міокардом і концентрація яких у крові відображує ступінь гемодинамічного навантаження на камери серця [66-68]. Нормальні рівні НУП (так званого мозкового – BNP, або його аміно-термінального пропептиду – NT-proBNP, або середньорозташованого пропептиду – MR-proANP) у раніше не лікованих із приводу ХСН пацієнтів дають змогу практично виключити наявність СН і зняти потребу в ЕхоКГ-дослідженні (рис. 1). Підвищення рівня НУП може свідчити на користь СН, проте слід ураховувати, що таке підвищення також може спостерігатися при низці інших клінічних станів (ниркова недостатність, легенева тромбоемболія, ФП тощо). Пацієнтам із рівнем НУП вище за норму так само показане ЕхоКГ-дослідження, як і хворим, яким рівень НУП не вимірювали.

Визначення концентрації BNP або NT-proBNP у плазмі може бути доцільним у лікованих пацієнтів із ХСН з метою орієнтовного прогнозування клінічного перебігу ХСН; їх високі рівні асоціюються з високим ризиком смерті або госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу впродовж наступних 6-12 міс [43].

4. Фармакологічне лікування СНзнижФВ ЛШ

4.1. Цілі та загальний алгоритм лікування

Цілями лікування хворих із СН є покращення їхнього клінічного статусу, функціональних можливостей та якості життя, запобігання госпіталізаціям та зменшення смертності. Встановлено, що декілька класів препаратів, упроваджених для лікування СН, здатні погіршити довготривалий прогноз, хоча при цьому позитивно впливають і на короткочасні сурогатні маркери. На рисунку 2 показано стратегію застосування лікарських засобів (і пристроїв) у хворих із СНзнижФВ.

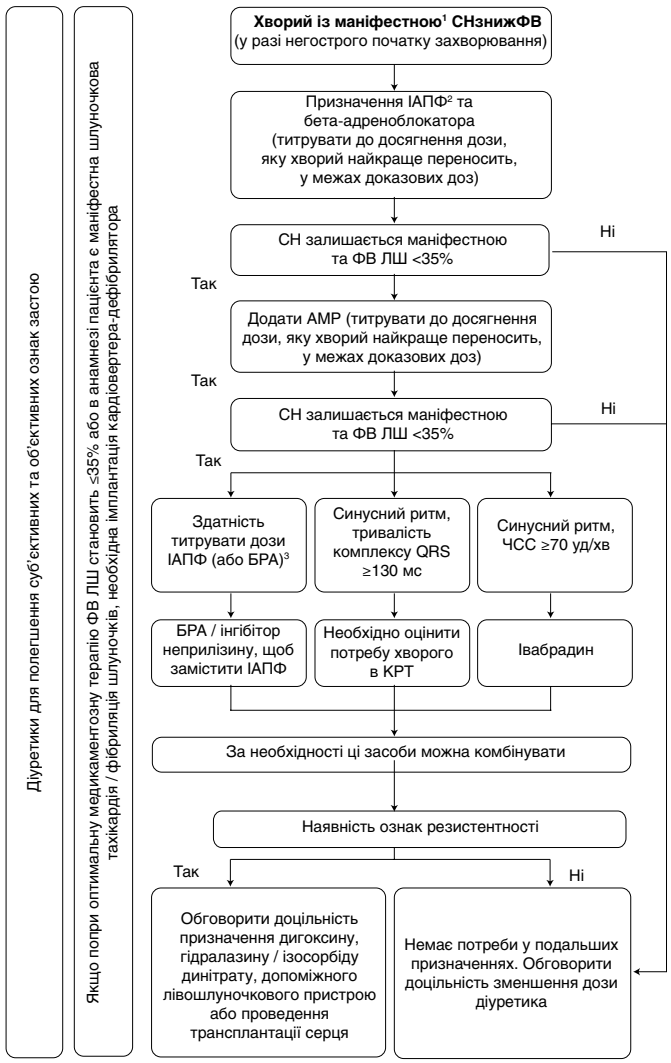
Рекомендації для наведених методів лікування узагальнено нижче.

Рекомендовані дози препаратів, здатних модифікувати перебіг хвороби, надано в таблиці 16.

4.2. Засоби, рекомендовані для всіх хворих із маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

4.2.1. ІАПФ

Показано, що у хворих із СНзнижФВ інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) сприяють зменшенню смертності й захворюваності [2, 69-72]. Їх рекомендовано призначати всім симптомним хворим у разі відсутності протипоказання і якщо вони толерантні до цих засобів. Для досягнення належного пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)



Примітки.
[1] Маніфестна, або симптомна СН = СН II-IV ФК.
[2] Якщо пацієнт не переносить ІАПФ або вони йому протипоказані, слід призначити БРА.
[3] У дозах, еквівалентних 10 мг 2 р/добу для еналаприлу.

Рис. 2. Алгоритм лікування хворих із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

дози ІАПФ мають титруватися до максимально можливих. У реальній практиці більшість хворих отримують субоптимальні дози ІАПФ [73]. Їх також рекомендовано призначати пацієнтам із безсимптомною СД ЛШ, оскільки вони зменшують ризик розвитку СН, госпіталізації та смертельного наслідку.

4.2.2. Бета-адреноблокатори

У пацієнтів із СН з низькою ФВ бета-адреноблокатори зменшують ризик клінічних ускладнень і смертність [74-80]. Оскільки ефекти бета-адреноблокаторів у пацієнтів з ознаками застою або декомпенсації не оцінювали в спеціально спланованих дослідженнях, терапію слід розпочинати з низьких доз і лише у клінічно стабільних хворих. Далі дозу треба поступово титрувати до тієї максимальної, що переноситься пацієнтом. У хворих, госпіталізованих із приводу гострої СН, лікування бета-адреноблокаторами необхідно розпочинати в лікарні після стабілізації стану.

Бета-адреноблокатори також рекомендовані для зниження ризику смерті у пацієнтів з ІМ в анамнезі та безсимптомною СД ЛШ.

Практичні рекомендації щодо призначення бета-адреноблокаторів наведено в таблиці 19.

4.2.3. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АМР (спіронолактон і еплеренон) блокують рецептори, які зв'язують альдостерон, а також – із різним ступенем афінності – інші рецептори стероїдних гормонів (наприклад, кортикостероїдів, андрогенів).

Таблиця 16. Ліки з доведеним сприятливим впливом на клінічний прогноз ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та їх дози		
Засіб	**Стартова доза**	**Цільова доза**
ІАПФ		
Каптоприл	**6,25 мг 3 р/добу**	**50 мг 3 р/добу**
Еналаприл	**2,5 мг 2 р/добу**	**20 мг 2 р/добу**
Лізиноприл	**2,5-5,0 мг/добу**	**30-35 мг/добу**
Раміприл	**2,5 мг/добу**	**10 мг/добу**
Трандолаприл[1]	**0,5 мг/добу**	**4 мг/добу**
Бета-адреноблокатори		
Бісопролол	**1,25 мг/добу**	**10 мг/добу**
Карведилол[2]	**3,125 мг 2 р/добу**	**25 мг 2 р/добу**
Метопрололу сукцинат (CR/XL)	**12,5-25 мг/добу**	**200 мг/добу**
Небіволол	**1,25 мг/добу**	**10 мг/добу**
БРА		
Кандесартан	**4-8 мг/добу**	**32 мг/добу**
Валсартан	**40 мг 2 р/добу**	**160 мг 2 р/добу**
Лосартан	**50 мг/добу**	**150 мг/добу**
АМР		
Еплеренон	**25 мг/добу**	**50 мг/добу**
Спіронолактон	**25 мг/добу**	**25-50 мг/добу**
БРА / інгібітор неприлізину		
Сакубітрил/валсартан[3]	**49/51 мг 2 р/добу**	**97/103 мг 2 р/добу**
Інгібітор I_f-каналів		
Івабрадин	**5 мг 2 р/добу**	**7,5 мг 2 р/добу**

Примітки. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.
[1, 3] Станом на початок 2017 року реєстрація в Україні відсутня.
[2] Максимальна доза 50 мг 2 р/добу може бути призначена пацієнтам із масою тіла >85 кг.

Таблиця 17. Лікарські засоби, показані хворим із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Рекомендовано призначати ІАПФ* (одночасно з бета-адреноблокатором) пацієнтам із маніфестною СНзнижФВ. Мета – зменшення частоти госпіталізацій із приводу СН і смертності	**I**	**A**
Рекомендовано призначати бета-адреноблокатор (одночасно з ІАПФ*) пацієнтам із маніфестною СНзнижФВ стабільного перебігу. Мета – зниження частоти госпіталізацій із приводу СН і смертності	**I**	**A**
Рекомендовано призначати АМР пацієнтам із СНзнижФВ, яка залишається маніфестною, попри лікування ІАПФ* і бета-адреноблокатором. Мета – зниження частоти госпіталізацій із приводу СН і смертності	**I**	**A**

Примітка. * Або БРА, якщо ІАПФ протипоказаний чи пацієнт його не переносить.

Таблиця 18. Практична настанова із застосування ІАПФ (та БРА) у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ[1]
Для чого?
Для полегшення симптомів та підвищення фізичної спроможності, зниження ризику госпіталізацій із приводу СН і підвищення виживаності.
Кому і коли?
Показання: **1. Практично всім пацієнтам із СН та ФВ ЛШ <40%.** **2. Терапія першої лінії (одночасно з бета-адреноблокаторами та АМР) у пацієнтів із СН II-IV ФК за NYHA, розпочинати якомога раніше.** **3. ІАПФ також корисні для пацієнтів із асимптомною дисфункцією ЛШ (I ФК за NYHA).**
Протипоказання: **1. Ангіоневротичний набряк в анамнезі[2].** **2. Відомий двобічний стеноз ниркових артерій.** **3. Вагітність / імовірність вагітності.** **4. Відома алергічна реакція / інша небажана реакція (специфічна на препарат).**
Застереження: **1. Значна гіперкаліємія (K^+ >5,0 ммоль/л).** **2. Значна дисфункція нирок (креатинін >221 мкмоль/л (або >2,5 мг/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2).** **3. Симптомна або виражена асимптомна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.).** **4. Взаємодії з іншими лікарськими засобами, на які слід звернути увагу:** **– харчові добавки, що містять калій / калійзберігаючі діуретики, такі як амілорид і тріамтерен (слід остерігатися комбінованих препаратів із фуросемідом);** **– АМР;** **– інгібітори реніну[3];** **– НПЗП[4];** **– триметоприм / триметоприм-сульфаметоксазол;** **– замінники харчової солі з високим умістом калію.**
Які ІАПФ і в яких дозах?
Каптоприл: стартова доза – 6,25 мг 3 р/добу, цільова доза – 50 мг 3 р/добу. **Еналаприл: стартова доза – 2,5 мг 2 р/добу, цільова доза – 20 мг 2 р/добу.** **Лізиноприл: стартова доза – 2,5-5,0 мг 1 р/добу, цільова доза – 20-35 мг 1 р/добу.** **Раміприл: стартова доза – 2,5 мг 1 р/добу, цільова доза – 10 мг 1 р/добу.** **Трандолаприл: стартова доза – 0,5 мг 1 р/добу, цільова доза – 4 мг 1 р/добу.**
Де?
• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів (пацієнтів IV ФК за NYHA з тяжкою СН, а також із нинішнім чи недавнім загостренням слід направити на консультацію до фахівця). **• У стаціонарі в пацієнтів із погіршенням перебігу СН – після стабілізації стану, полегшення застійних явищ і, якщо можливо, після відновлення еуволемії (однак ідеально – перед випискою).** **• Інші обставини.**
Як застосовувати?
• Перевірити функцію нирок та електроліти. **• Починати з низької дози (табл. 7.1).** **• На амбулаторному етапі подвоїти дозу не менш ніж із двотижневими інтервалами. Швидше титрувати дозу можна в умовах стаціонару або коли є можливість близько спостерігати за пацієнтом, а також при задовільній переносимості.** **• Намагатися досягнути цільової дози; якщо цього не вдається, то найвищої переносимої дози (слід пам'ятати: будь-яка доза ІАПФ (або БРА) краще, ніж зовсім без ІАПФ).** **• Повторно перевіряти біохімічні показники крові (сечовину / азот сечовини крові, креатинін, K^+) через 1-2 тиж після початку прийому й 1-2 тиж після останнього підвищення дози.** **• Надалі повторювати біохімічні аналізи кожні 4 міс.** **• Коли слід припинити титрування дози, знизити дозу чи припинити лікування, див. «Розв'язання проблем».** **• Дуже рідко виникає потреба у припиненні терапії ІАПФ (або БРА); після відміни, імовірно, настане клінічне погіршення. В ідеалі перед припиненням лікування слід порадитися з фахівцем.** **• Спеціально навчена медична сестра у разі потреби може допомогти в навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально чи по телефону), у біохімічному моніторуванні й титруванні дози.**
Розв'язання проблем
Асимптомний низький артеріальний тиск: **• зазвичай не потребує якихось змін терапії.**

Продовження табл. 18.

Симптомна гіпотензія: **• епізоди запаморочення – поширене явище, яке нерідко з часом зникає; пацієнта слід про це попередити;** **• переглянути потребу в прийомі нітратів, антагоністів кальцію[5] та інших вазодилататорів; якщо можливо, зменшити дозу або відмінити препарати;** **• якщо немає ознак чи симптомів затримки рідини, розглянути можливість зниження дози діуретика. Якщо після вжиття зазначених заходів проблему не вирішено, порадитися з фахівцем.** **Кашель:** **• доволі поширений у пацієнтів із СН, багато з них мають захворювання легень, пов'язане з курінням;** **• є симптомом набряку легень, який слід виключити у разі появи кашлю, що погіршує стан пацієнта;** **• кашель, індукований ІАПФ, не завжди потребує припинення терапії;** **• у випадках, коли виникає обтяжливий кашель (наприклад, такий, що заважає пацієнтові спати) і можна підтвердити, що він спричинений інгібуванням АПФ (наприклад, кашель зникає після відміни й знову з'являється при відновленні прийому ІАПФ), рекомендовано замінити ІАПФ на БРА.** **Погіршення функції нирок та гіперкаліємія:** **• після початку прийому ІАПФ слід очікувати деякого підвищення рівнів сечовини (азоту сечовини крові), креатиніну й калію; якщо підвищення незначне і не супроводжується симптомами, втручатися непотрібно;** **• підвищення креатиніну до 50% відносно початкового рівня або до 266 мкмоль/л (3 мг/дл) / ШКФ <25 мл/хв/1,73 м^2 вважають прийнятними;** **• підвищення калію до ≤5,5 ммоль/л вважають прийнятним;** **• якщо рівень сечовини, креатиніну чи калію збільшується понад зазначені межі, розглянути можливість припинення одночасного прийому нефротоксичних лікарських засобів (таких як НПЗП[4]), калійумісних харчових добавок або калійзберігаючих препаратів (тріамтерен, амілорид), а також, якщо немає ознак затримки рідини, зменшити дозу діуретика;** **• якщо рівні креатиніну та калію продовжують зростати понад вищезазначені межі, незважаючи на корекцію супутньої терапії, слід удвічі зменшити дозу ІАПФ (або БРА) і повторити через 1-2 тиж біохімічні аналізи; якщо відповідь усе одно залишається незадовільною, слід порадитися з фахівцем;** **• якщо рівень калію підвищується до >5,5 ммоль/л або рівень креатиніну зростає на >100% чи до >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) / ШКФ становить <20 мл/хв/1,73 м^2, слід припинити терапію ІАПФ (або БРА) і порадитися з фахівцем;** **• необхідно часто повторювати біохімічні аналізи крові доти, доки концентрації калію та креатиніну почнуть вирівнюватися.**
Поради пацієнтам
• Пояснити очікувану користь: **– полегшення симптомів і підвищення фізичної спроможності;** **– запобігання погіршенню СН, що призводить до госпіталізації;** **– збільшення тривалості життя.** **• Пояснити, що симптоми покращуються протягом кількох тижнів – кількох місяців після початку лікування.** **• Порадити пацієнтові повідомляти про побічні ефекти (такі як запаморочення / симптомна гіпотензія, кашель) – див. «Розв'язання проблем».** **• Порадити уникати прийому НПЗП[4], які не були призначені лікарем (тобто придбані без рецепта) і вживання замінників харчової солі з високим умістом калію (див. «Розв'язання проблем»).**
Примітки. НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати. [1] Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, що ґрунтується на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторування стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) і клінічному досвіді. [2] Не підтверджено безпечність БРА в пацієнтів, у яких розвивається ангіоневротичний набряк під час прийому ІАПФ. [3] Інгібітори реніну не рекомендовано при СН. [4] Уникати застосування НПЗП без нагальної потреби. [5] Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності; дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СНзнижФВ через негативну інотропну дію.

Таблиця 19. Практична настанова із застосування бета-адреноблокаторів у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ[1]
Для чого?
Для полегшення симптомів, зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та підвищення виживаності.
Кому і коли?
Показання: **1. Практично всім пацієнтам зі стабільним перебігом м'якої або помірної систолічної СН (ФВ ЛШ <40%) (II-III ФК за NYHA).** **2. Терапія першої лінії одночасно з ІАПФ та АМР у пацієнтів зі стабілізованим перебігом СН; розпочинати якомога раніше.** **3. Пацієнти з тяжкою СН також отримують користь від бета-адреноблокаторів, однак терапію слід розпочинати під наглядом фахівця.**

Протипоказання:
1. АВ-блокада 2-3 ступеня (за відсутності постійного водія ритму).
2. Критична ішемія кінцівок.
3. Астма (відносне протипоказання): якщо показані кардіоселективні бета-адреноблокатори, то астма не обов'язково є абсолютним протипоказанням, проте застосовувати ці препарати слід лише під пильним наглядом фахівця, зі зваженим зіставленням ризиків та аргументів на користь терапії; ХОЗЛ не вважають протипоказанням.
4. Відома алергічна реакція / інша небажана реакція (специфічна на препарат).

Застереження:
1. Тяжка СН (IV ФК за NYHA).
2. Нинішнє чи недавнє (<4 тиж) загострення СН (наприклад, госпіталізація внаслідок погіршення СН), серцева блокада або ЧСС <50 уд/хв.
3. Якщо спостерігаються симптоми затримки рідини, гіпотензії (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.), набухання яремних вен, асцит, виражені периферичні набряки, слід намагатися полегшити застійні явища й досягнути стану еуволемії до початку терапії бета-адреноблокатором.
4. Взаємодії з іншими лікарськими засобами, на які слід звернути увагу (через можливий розвиток брадикардії / атріовентрикулярної блокади):
– верапаміл, дилтіазем (слід відмінити)[2];
– дигоксин;
– аміодарон;
– івабрадин.

Які бета-адреноблокатори та в яких дозах?

Бісопролол: стартова доза – 1,25 мг 1 р/добу, цільова доза – 10 мг 1 р/добу.
Карведілол: стартова доза – 3,125 мг 2 р/добу, цільова доза – 25 мг 2 р/добу.
Метопрололу сукцинат (CR/XL): стартова доза – 12,5-25 мг 1 р/добу, цільова доза – 200 мг 1 р/добу.
Небіволол: стартова доза – 1,25 мг 1 р/добу, цільова доза – 10 мг 1 р/добу.

Де?

• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів (пацієнтів IV ФК за NYHA, із тяжкою СН, а також із нинішнім чи недавнім загостренням слід направити до фахівця).
• У стаціонарі в пацієнтів із погіршенням СН – після стабілізації стану, полегшення застійних явищ і, якщо можливо, відновлення еуволемії (однак ідеально – перед випискою).
• Інші обставини див. «Застереження / порадьтеся з фахівцем».

Як застосовувати?

• Починати з низької дози у стабільному стані.
• Подвоювати дозу не менш ніж із двотижневими інтервалами (у деяких пацієнтів необхідно титрувати дозу повільніше).
• Намагатися досягнути цільової дози (див. вище); якщо цього не вдається – найвищої переносимої дози (слід пам'ятати: будь-яка доза бета-блокатора краще, ніж відсутність його застосування).
• Моніторувати серцевий ритм, артеріальний тиск і клінічний стан (симптоми та ознаки, особливо прояви застійних явищ, масу тіла).
• Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально чи по телефону) і в титруванні дози.
• Коли припиняти титрацію дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Розв'язання проблем».

Розв'язання проблем

Погіршення симптомів (наростання задишки, виснаженість, набряки, збільшення маси тіла):
• у разі наростання застійних явищ збільшити дозу діуретика, а якщо це не допомагає, зменшити дозу бета-блокатора вдвічі;
• якщо спостерігається значна виснаженість (або брадикардія – див. нижче), зменшити дозу бета-блокатора вдвічі (у цьому рідко виникає потреба); повторно обстежити пацієнта через 1-2 тиж; якщо покращення не спостерігається, звернутися за порадою до фахівця;
• у разі серйозного погіршення стану зменшити дозу бета-блокатора вдвічі або припинити терапію (у цьому рідко виникає потреба); звернутися за порадою до фахівця.
Низька ЧСС:
• якщо ЧСС становить <50 уд/хв і симптоми погіршуються, зменшити дозу бета-блокатора вдвічі, а у разі серйозного погіршення стану припинити терапію (у цьому рідко виникає потреба);
• переглянути потребу в інших препаратах, що знижують ЧСС (наприклад, дигоксин, аміодарон, дилтіазем або верапаміл[2]);
• виконати ЕКГ для виключення серцевої блокади;
• звернутися за порадою до фахівця.
Асимптомний низький артеріальний тиск:
• зазвичай не потребує будь-яких змін терапії.
Симптомна гіпотензія:
• у разі виникнення запаморочення чи синкопальних станів і якщо низький артеріальний тиск, переглянути потребу в нітратах, антагоністах кальцію та інших вазодилататорах, зменшити їх дози або, якщо можливо, відмінити;

Небівал

nebivolol

Універсальний β-блокатор

- Високоселективний вітчизняний бета-блокатор
- Клінічно значуща антиішемічна активність
- Ефект фізіологічної вазодилатації
- Метаболічно нейтральний

«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

Продовження табл. 19.

• якщо немає ознак та симптомів застою, розглянути можливість зменшення дози діуретика; **• якщо виконання зазначених заходів не вирішило проблему, слід порадитися з фахівцем.**
Поради пацієнтам
• Пояснити очікувану користь від терапії (див. «Для чого?») та попередити про можливі тимчасові побічні ефекти: **– лікування призначається для полегшення симптомів, запобігання погіршенню СН, яке призводить до госпіталізації, та збільшення тривалості життя;** **– після початку терапії симптоми можуть покращуватися повільно, іноді це потребує 3-6 міс і навіть більше;** **– на початку терапії або у фазі титрування (підвищення) дози може спостерігатися тимчасове погіршення симптомів, проте в довгостроковій перспективі бета-блокатори покращують самопочуття.** **• Порадити пацієнтові повідомляти про можливе погіршення стану (див. «Розв'язання проблем») і пояснити, що втомлюваність, виснаженість, задишку тощо можна легко подолати шляхом корекції супутньої терапії; крім того, слід пояснити, що в жодному разі не можна самостійно припиняти прийом бета-блокатора без консультації фахівця.** **• Роз'яснити пацієнтові, що для раннього виявлення і корекції можливого погіршення симптомів на початку терапії та у фазі підвищення дози йому слід щоденно вимірювати масу тіла в один і той самий час доби (після прокидання, перед одяганням, після випорожнення, перед прийманням їжі); крім того, потрібно навчити пацієнта підвищувати дозу діуретика, якщо маса тіла збільшується протягом >2 днів на 1,5-2,0 кг на добу.**
Примітки. [1] Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, що ґрунтується на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторування пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) та клінічному досвіді. [2] Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності; дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СНзнижФВ через негативну інотропну дію.

АМР (еплеренон або спіронолактон) рекомендовані всім симптомним хворим (незалежно від того, чи приймають вони ІАПФ і бета-адреноблокатори) із СНзнижФВ і ФВ ЛШ ≤35%. Мета призначення – зменшити смертність та частоту госпіталізацій із приводу СН [81, 82].

Слід бути обережними під час застосування АМР у хворих із порушеною функцією нирок, а також в осіб, у яких сироватковий рівень калію становить >5,0 ммоль/л. Необхідно періодично перевіряти сироватковий рівень калію та ниркову функцію пацієнта залежно від його клінічного статусу.

Практичні рекомендації щодо призначення АМР наведено в таблиці 20.

4.3. Інші засоби, рекомендовані для окремих категорій хворих із маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ (табл. 21)

4.3.1. Діуретики

Діуретики рекомендовано призначати хворим із СНзнижФВ для корекції застійних явищ. Водночас їх вплив на смертність у спеціальних РКД не досліджено. Втім, Кокранівський метааналіз продемонстрував, що у хворих із ХСН петльові й тіазидові діуретики порівняно з плацебо сприяють зниженню ризику смерті й погіршення СН, а порівняно з активним контролем покращують здатність виконувати фізичні навантаження [83, 84].

Порівняно з тіазидовими петльові діуретики забезпечують більш інтенсивний і короткий діурез, хоча загалом вони діють синергічно, і їх комбінацію можна застосовувати при резистентних набряках. З іншого боку, у цьому разі збільшується ймовірність розвитку побічних ефектів, тому таку комбінацію слід використовувати обережно. Мета діуретичної терапії полягає в досягненні еуволемії й надалі підтримання її за допомогою найменшої з можливих доз. Дозу діуретика впродовж часу слід коригувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Деяким безсимптомним/малосимптомним хворим діуретик можна відмінити. Пацієнта бажано навчити самостійно коригувати дозу діуретика. Цьому сприятимуть спостереження за скаргами / об'єктивними ознаками застою і щоденне вимірювання маси тіла.

Дози діуретиків, які зазвичай застосовують для лікування СН, наведено в таблиці 22. Практичні рекомендації щодо призначення діуретиків надано в таблиці 23.

4.3.2. БРА / інгібітор неприлізину

LCZ696 належить до засобів цього класу і є препаратом, що поєднує молекули валсартану й сакубітрилу (інгібітора неприлізіну). Блокада $АТ_1$-рецепторів зменшує вазоконстрикцію і пригнічує патологічне ремоделювання серця, інгібування неприлізину затримує деградацію НУП та брадикініну [85, 86].

Поєднання валсартану із сакубітрилом рекомендовано призначати амбулаторним пацієнтам, у яких лишаються симптоми СН на тлі оптимізованого лікування за допомогою ІАПФ, бета-блокаторів і АМР з метою подальшого зниження ризику смерті та госпіталізацій. Цієї мети досягають шляхом заміни ІАПФ у такій схемі лікування на зазначений препарат [87].

Таблиця 20. Практична настанова із застосування АМР у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ[1]
Для чого?
Для полегшення симптомів, зниження ризику госпіталізацій із приводу СН і підвищення виживаності.
Кому і коли?
Показання: **– практично всім пацієнтам із персистуючими симптомами (II-IV ФК за NYHA) і ФВ ЛШ ≤35%, незважаючи на терапію ІАПФ (або БРА) і бета-адреноблокатором.**
Протипоказання: **– відома алергічна реакція / інша небажана реакція (специфічна на препарат).**
Застереження: **1. Значна гіперкаліємія (K^+ >5,0 ммоль/л)[2].** **2. Значна дисфункція нирок (креатинін >221 мкмоль/л (або >2,5 мг/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2.** **3. Взаємодії з іншими лікарськими засобами, на які слід звернути увагу:** **– харчові добавки, що містять калій/калійзберігаючі діуретики, такі як амілорид і тріамтерен (остерігатися призначення комбінованих препаратів із фуросемідом);** **– ІАПФ / БРА / інгібітори реніну[3];** **– НПЗП[4];** **– триметоприм / триметоприм-сульфаметоксазол;** **– замінники харчової солі з високим умістом калію;** **– потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, нефазодон, телітроміцин, кларитроміцин, ритонавір, нелфінавір (у поєднані з еплереноном).**
Які АМР і в яких дозах?
Еплеренон: стартова доза – 25 мг 1 р/добу, цільова доза – 50 мг 1 р/добу. **Спіронолактон: стартова доза – 25 мг 1 р/добу, цільова доза – 50 мг 1 р/добу.**
Де?
На амбулаторному етапі або в стаціонарі.
Як застосовувати?
• Перевірити функцію нирок та електроліти (особливо K^+). **• Починати з низької дози (див. вище).** **• Розглянути необхідність титрування дози вгору через 4-8 тиж.** **• Перевірити біохімічні показники крові через 1 і 4 тиж після початку терапії / підвищення дози, а також через 12 тиж, 6 міс, а згодом – кожні 4 міс:** **– якщо рівень K^+ підвищується понад 5,5 ммоль/л або рівень креатиніну до 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) / ШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м^2, зменшити дозу вдвічі й пильно стежити за біохімічними показниками крові;** **– якщо рівень K^+ підвищується до >6,0 ммоль/л або рівень креатиніну до >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) / ШКФ становить <20 мл/хв/1,73 м^2, негайно припинити терапію АМР і порадитися з фахівцем.** **• Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально чи по телефону), у біохімічному моніторуванні та титруванні дози.**
Розв'язання проблем
Погіршення функції нирок та гіперкаліємія: **• див. «Як застосовувати?»;** **• найбільше занепокоєння викликає гіперкаліємія (>6,0 ммоль/л); незважаючи на те що вона нечасто виникала в дослідженнях RALES та EMPHASIS-HF, у клінічній практиці трапляється набагато частіше;** **• з іншого боку, високий нормальний рівень K^+ може бути бажаним у пацієнтів із СН, особливо якщо вони приймають дигоксин;** **• важливо уникати застосування інших препаратів, що затримують калій (калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид і тріамтерен), і нефротоксичних лікарських засобів (таких як НПЗП[4]);** **• ризик виникнення гіперкаліємії і ниркової дисфункції завжди вищий, якщо АМР призначають пацієнтові, який уже приймає й ІАПФ, і БРА, ніж у випадку, коли АМР додають до одного з препаратів – ІАПФ чи БРА; ця потрійна комбінація ІАПФ, БРА і АМР не рекомендується (див. рекомендації нижче);** **• деякі замінники харчової солі містять велику кількість K^+;** **• у чоловіків, які приймають спіронолактон, іноді спостерігається дискомфорт у грудних залозах або гінекомастія (їм слід запропонувати перейти на прийом еплеренону).**
Поради пацієнтам
• Пояснити очікувану користь від терапії (див. «Для чого?»): **– лікування призначають для полегшення симптомів, запобігання погіршенню СН, яке призводить до госпіталізації, а також для збільшення тривалості життя;**

ИНСПРА® (эплеренон) таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг эплеренона, по 30 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤40%) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесеного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <30 %). **Способ применения и дозы:** *Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда.* Рекомендованная поддерживающая доза Инспры® составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплереноном обычно начинают через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. *Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA.* Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в день и постепенно увеличивают до целевой дозы 50 мг 1 раз в день, желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови. Более детально- см. инструкцию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови >5 ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 кв м), тяжелая печеночная недостаточность, лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами CYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Инфекции, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение фукции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, бессонница, синкопе, головная боль, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, астения, повышение уровня креатинина. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата.) **Особенности применения:** При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплереноном. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Должны принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери. Подробнее- см. инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Инспру не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. Подробнее- см. инструкцию. **Фармакологические свойства:** Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Категория отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства №. UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015г. Приказ МЗ Украины №748 от 12.11.2015.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

1. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348 (14):1309-21.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364 (1): 11-21.

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03680, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
WUKINS0216024

Продовження табл. 20.

– покращення симптомів слід очікувати через кілька тижнів або місяців після початку терапії. **• Порадити пацієнтові уникати прийому НПЗП[4], які не були призначені лікарем (тобто придбаних без рецепта), і вживання замінників харчової солі з високим умістом калію.** **• У разі виникнення діареї/блювання або інфекції з лихоманкою, яка зумовлює сильне спітніння, пацієнтові необхідно остерігатися ризику дегідратації й електролітного дисбалансу, тож слід повідомити про це лікарю / медичній сестрі.**
Примітки. [1] Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, що ґрунтується на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторування стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) і клінічному досвіді. [2] Украй важливо дотримуватися цих застережень і доз для уникнення розвитку серйозної гіперкаліємії. [3] Інгібітори реніну не рекомендовані при СН. [4] Уникати призначення НПЗП без нагальної потреби.

Таблиця 21. Лікарські засоби, рекомендовані окремим категоріям хворих із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Діуретики		
Рекомендовано призначати діуретики хворим із фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – покращення суб'єктивної симптоматики й здатності до фізичних навантажень	**I**	**B**
Слід обговорити доцільність призначення діуретиків хворим із фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	**IIa**	**B**
БРА / інгібітор неприлізину		
Рекомендовано призначати валсартан/сакубітрил* замість ІАПФ амбулаторним хворим із СНзнижФВ, яка залишається маніфестною, незважаючи на оптимальну терапію ІАПФ, бета-адреноблокаторами та АМР[1]. Мета – подальше зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	**I**	**B**
Інгібітор I_f-каналів		
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим із ФВ ЛШ ≤35% і синусовим ритмом із частотою у спокої ≥70 уд/хв, незважаючи на терапію рекомендованими дозами бета-адреноблокаторів (або нижчими дозами, які хворі можуть максимально переносити), ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА). Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті	**IIa**	**B**
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину симптомним хворим із ФВ ЛШ ≤35% і синусовим ритмом із частотою у спокої ≥70 уд/хв, які не переносять бета-адреноблокатори або які мають протипоказання до їх прийому. Хворі також мають отримувати ІАПФ (або БРА) та АМР (або БРА). Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті	**IIa**	**C**
БРА		
Рекомендовано призначати БРА симптомним хворим, які не переносять ІАПФ (хворі також мають отримувати бета-адреноблокатори та АМР). Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті	**I**	**B**
Можна обговорити доцільність призначення БРА хворим, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-адреноблокаторами, і які не переносять АМР. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, і смерті	**IIb**	**C**
Гідралазин та ізосорбіду динітрат*		
Слід обговорити доцільність призначення гідралазину та ізосорбіду динітрату в пацієнтів, які вважають себе чорношкірими, із ФВ ЛШ ≤35% або з ФВ ЛШ ≤45% у поєднанні з дилатацією ЛШ, якщо, незважаючи на лікування ІАПФ, бета-адреноблокатором і АМР, залишається III-IV ФК. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	**IIa**	**B**

Можна обговорити доцільність призначення гідралазину та ізосорбіду динітрату в пацієнтів із маніфестною СНзнижФВ, які не переносять ані ІАПФ, ані БРА (або якщо ці препарати протипоказані). Мета – зниження ризику смерті	**IIb**	**B**
Інші засоби з менш очевидним позитивним впливом		
Дигоксин		
Можна обговорити доцільність призначення дигоксину пацієнтам із синусовим ритмом, які залишаються симптомними, незважаючи на терапію ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором та АМР. Мета – зниження ризику госпіталізацій (як спричинених СН, так і загальних)	**IIb**	**B**
ω-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)		
Можна обговорити доцільність призначення ω-3 ПНЖК[2] пацієнтам із маніфестною СН. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених серцево-судинними причинами, та серцево-судинної смерті	**IIb**	**B**

Примітки.
[1] У пацієнта має бути підвищений рівень НУП (плазмові рівні BNP ≥150 пг/мл / NT-proBNP ≥600 пг/мл або наявність госпіталізації з приводу СН упродовж останніх 12 міс, плазмові рівні BNP ≥100 пг/мл / NT-proBNP ≥400 пг/мл) та здатність переносити енаналаприл у дозі 10 мг 2 р/добу.
[2] Стосується лише тих препаратів, ефекти яких вивчали в цитованому РКД.
* Станом на початок 2017 року реєстрація в Україні відсутня.

Таблиця 22. Дози діуретиків, які зазвичай призначають хворим на СН

Діуретик	Стартова доза, мг		Звичайна добова доза, мг	
Петльові діуретики[1]				
Фуросемід	**20-40**		**40-240**	
Буметанід*	**0,5-1,0**		**1-5**	
Торасемід	**5-10**		**10-20**	
Тіазидові діуретики[2]				
Гідрохлоротіазид	**25**		**12,5-100**	
Метолазон*	**2,5**		**2,5-10**	
Індапамід[3]	**2,5**		**2,5-5**	
Ксипамід	**10**		**10-40**	
Калійзберігаючі діуретики[4]				
	+ ІАПФ/БРА	**- ІАПФ/БРА**	**+ ІАПФ/БРА**	**- ІАПФ/БРА**
Спіронолактон/еплеренон	**12,5-25**	**50**	**50**	**100-200**
Амілорид**	**2,5**	**5**	**5-10**	**10-20**
Тріамтерен**	**25**	**50**	**100**	**200**

Примітки.
[1] Доза засобу, який призначають перорально або внутрішньовенно, може потребувати корекції залежно від волемічного статусу / маси тіла; надмірні дози здатні спричинити ураження нирок або ототоксичну дію.
[2] Не слід призначати тіазидові діуретики, якщо обчислена ШКФ становить <30 мл/хв/1,73 м^2, за винятком випадків, коли одночасно призначають петльові діуретики.
[3] Індапамід є нетіазидовим сульфонамідом.
[4] Завжди слід віддавати перевагу АМР, тобто спіронолактону/еплеренону. Амілорид і тріамтерен не комбінувати з АМР.
* Станом на початок 2017 року реєстрація в Україні відсутня.
** Станом на початок 2017 року як монопрепарати в Україні не зареєстровані.

Таблиця 23. Практична настанова із застосування діуретиків у пацієнтів із СН
Для чого?
Для полегшення задишки та набряків у пацієнтів із симптомами та ознаками затримки рідини в організмі.
Кому і коли?
Показання: **1. Практично всім пацієнтам із симптомами та ознаками затримки рідини, незалежно від ФВ ЛШ.** **2. Діуретики слід завжди застосовувати в поєднанні з ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокаторами та АМР у пацієнтів із СН зі зниженою систолічною функцією (за винятком випадків, коли перелічені препарати хворий не переносить або вони йому протипоказані) до зникнення ознак затримки рідини.** **3. Тіазидні діуретики можна застосовувати в пацієнтів зі збереженою функцією нирок і м'якими симптомами застою. Однак більшість пацієнтів потребують призначення петльових діуретиків (або їх комбінації з тіазидними діуретиками та АМР) через тяжкість симптомів СН і постійним прогресуванням порушення функції нирок.**
Протипоказання: **1. Діуретики не показані, якщо в пацієнта не спостерігаються симптоми чи ознаки затримки рідини.** **2. Відома алергічна реакція / інша небажана реакція (специфічна на препарат).**
Застереження: **1. Значна гіпокаліємія (K^+ ≤3,5 ммоль/л) – може поглибитися під впливом діуретиків.** **2. Значна дисфункція нирок (креатинін >221 мкмоль/л (або >2,5 мг/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) – може погіршитися під впливом діуретиків або пацієнт може не відповідати на діуретичну терапію (особливо при прийомі тіазидних діуретиків).** **3. Симптомна чи виражена асимптомна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.) – може поглибитися внаслідок гіповолемії, зумовленої діуретичною терапією.** **4. Взаємодії з іншими лікарськими засобами, на які слід звернути увагу:** **– поєднання з ІАПФ, БРА або інгібіторами реніну[1] – ризик розвитку гіпотензії (зазвичай не становить проблеми);** **– поєднання з іншими діуретиками (наприклад, петльовий із тіазидним) – ризик розвитку гіповолемії, гіпотензії, гіпокаліємії та ураження нирок[2];** **– НПЗП[3] – здатні зменшувати ефекти діуретиків.**
Які діуретики і в яких добових дозах?
Петльові діуретики: **фуросемід – стартова доза 20-40 мг, постійна доза 40-240 мг;** **буметанід – стартова доза 0,5-1,0 мг, постійна доза 1-5 мг;** **торасемід – стартова доза 5-10 мг, постійна доза 10-20 мг.** **Тіазидні діуретики:** **гідрохлортіазид – стартова доза 25 мг, постійна доза 12,5-100 мг;** **метолазон – стартова доза 2,5 мг, постійна доза 2,5-10 мг;** **ксипамід – стартова доза 10 мг, постійна доза 10-40 мг.** **Нетіазидні сульфонаміди:** **індапамід – стартова доза 2,5 мг, постійна доза 2,5-5 мг.**
Де?
Для більшості пацієнтів в амбулаторних умовах.
Як застосовувати?
• Перевірити функцію нирок та електроліти. **• Починати з низьких доз, але досить ефективних для досягнення позитивного діурезу зі зниженням маси тіла на 0,75-1,0 кг на добу.** **• Коригувати дозу відповідно до ступеня вираження симптомів та ознак застою, артеріального тиску і функції нирок. Застосовувати мінімальну дозу, необхідну для підтримки стану еуволемії – «сухої маси» пацієнта (тобто запобігаючи появі симптомів і ознак затримки рідини).** **• Відповідно до стану пацієнта може виникнути потреба у збільшенні чи зменшенні дози (слід пам'ятати, що надмірний діурез більш небезпечний, аніж набряки).** **• Перевіряти біохімічні показники крові через 1-2 тиж після початку і за кожного підвищення дози (сечовина, азот сечовини крові, креатинін, K^+).** **Коли припиняти титрацію дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Розв'язання проблем».** **• Пацієнта можна навчити самостійно коригувати дозу діуретика відповідно до потреби (на підставі оцінки симптомів, ознак і змін маси тіла.** **Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально чи по телефону), у біохімічному моніторуванні та корекції дози (у тому числі навчити пацієнта самостійно коригувати дозу в разі потреби.**

Торадів

СУЧАСНИЙ ДІУРЕТИК, ВАРТИЙ ДОВІРИ

(торасемід)

- розчин для ін'єкцій 20 мг / 4 мл № 5
- таблетки 10 мг № 30

ТОРАСЕМІД ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ЯКОСТІ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА ДОСТУПНОЮ ЦІНОЮ

Р.П.: UA/11604/01/01. Наказ МОЗУ №730 від 19.07.2016 р.
UA/11604/02/01. Наказ МОЗУ №661 від 09.10.2015 р.

ПЕРЕВАГИ:

- покращує функцію лівого шлуночка
- знижує смертність
- зменшує частоту і тривалість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності
- підвищує переносимість фізичних навантажень
- зменшує функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією NYHA *
- покращує якість життя

*Carmen Acuna, Артеріальна гіпертензія, 4(18) 2011

ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ЗДОРОВ'Я",
Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22 www.zt.com.ua
ТОВ "Фармекс Груп", Україна, 08300, м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100
Тел.: + 38 (044) 391 19 19; факс: +38 (044) 391 19 18;
Тел. відділу збуту: +38 (044) 391 19 16 www.pharmex.com.ua

Здоров'я фармацевтична компанія

ФАРМЕКС ГРУП
Ми виробляємо Ліки

Продовження табл. 23.

Розв'язання проблем
Асимптомний низький артеріальний тиск: **• дозу можна зменшити, якщо відсутні симптоми чи ознаки затримки рідини.** **Симптомна гіпотензія:** **• якщо викликає запаморочення – зменшити дозу за відсутності симптомів чи ознак затримки рідини;** **• переглянути потребу в нітратах, антагоністах кальцію[4] та інших вазодилататорах;** **• якщо вжиті заходи не вирішили проблему, звернутися за порадою до фахівця.** **Гіпокаліємія/гіпомагніємія:** **• збільшити дозу ІАПФ/БРА;** **• додати АМР, калієві та магнієві добавки.** **Гіпонатріємія:** **• Унаслідок дефіциту об'єму:** **– якщо можливо, відмінити тіазидний діуретик або перевести пацієнта на петльовий діуретик;** **– якщо можливо, зменшити дозу або відмінити петльовий діуретик.** **• Унаслідок перевантаження об'ємом:** **– обмежити вживання рідини;** **– збільшити дозу петльового діуретика;** **– розглянути можливість призначення антагоніста вазопресинових V_2-рецепторів (наприклад, толваптан, якщо він доступний);** **– призначити внутрішньовенну ізотропну підтримку;** **– розглянути можливість застосування ультрафільтрації.** **Гіперурикемія/подагра:** **• розглянути можливість розпочати профілактику шляхом призначення алопуринолу;** **• при симптомній подагрі застосовувати колхіцин для полегшення болю;** **• уникати застосування НПЗП.** **Гіповолемія/дегідратація:** **• оцінити волемічний стан; розглянути можливість зниження дози діуретика.** **Недостатня відповідь на діуретичну терапію / резистентність до діуретиків:** **• перевірити виконання пацієнтом лікарських призначень і кількість уживаної рідини;** **• збільшити дозу діуретика;** **• розглянути можливість переходу з фуросеміду на буметанід чи торасемід;** **• додати АМР / збільшити дозу АМР;** **• комбінувати петльовий діуретик із тіазидним або з метолазоном[2];** **• призначити петльовий діуретик для прийому 2 рази (або більше) на добу чи на порожній шлунок;** **• розглянути можливість короткочасного введення петльового діуретика внутрішньовенно;** **• розглянути можливість застосування ультрафільтрації.** **Ураження нирок (підвищення рівня креатиніну / азоту сечовини крові):** **• перевірити, чи немає ознак гіповолемії/дегідратації;** **• виключити застосування інших нефротоксичних лікарських засобів, таких як НПЗП, триметоприм;** **• утриматися від застосування АМР;** **• якщо пацієнт приймає одночасно петльовий і тіазидний діуретик, то відмінити тіазидний;** **• розглянути можливість зменшення дози ІАПФ/БРА;** **• розглянути можливість гемофільтрації/діалізу.**
Поради пацієнтам
• Пояснити очікувану користь: **– полегшення задишки та набряків;** **– симптоми покращуються швидко – зазвичай через кілька днів після початку лікування.** **• Порадити пацієнтові повідомляти про виникнення побічних ефектів, таких як спрага (а також уникати вживання гіпотонічних рідин, які здатні спричиняти гіпонатріємію), запаморочення, гіпотензія (див. «Розв'язання проблем»).** **• Порадити уникати застосування НПЗП[3], які не були призначені лікарем, тобто придбаних без рецепта, адже це може спричинити резистентність до діуретичної терапії та ураження нирок.** **• Можна навчити пацієнта самостійно коригувати дозу, орієнтуючись на симптоми, ознаки та зміни маси тіла (за умови регулярного зважування).** **• Попередити про можливе виникнення потреби щодо зменшення дози при втраті рідини (наприклад, у разі виникнення діареї/блювання, надмірного спітніння).**
Примітки. [1] Інгібітори реніну не рекомендовані при СН. [2] Зазвичай це необхідно лише на короткий час, обов'язково моніторувати біохімічні показники крові. [3] Уникати призначення НПЗП без нагальної потреби. [4] Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності, дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СНзнижФВ через негативну інотропну дію.

Таблиця 24. Практична настанова із застосування івабрадину в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ[1]
Для чого?
Для зменшення ризику госпіталізацій із приводу СН та серцево-судинної смерті.
Кому і коли?
Показання: **1. Пацієнтам зі стабільною симптомною СН (II-IV ФК за NYHA) і ФВ ЛШ ≤35%, синусним ритмом та ЧСС у спокої ≥70 уд/хв, незважаючи на лікування згідно з рекомендаціями.** **2. Починати в пацієнтів зі стабільною симптомною СН (II-IV ФК за NYHA), які вже приймають максимальні переносимі та доказово обґрунтовані дози ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатора та АМР.**
Протипоказання: **1. Нестабільні серцево-судинні стани (гострий коронарний синдром, інсульт/ТІА, виражена гіпотензія).** **2. Тяжка дисфункція печінки або нирок (немає доказів безпечності й даних щодо фармакокінетики при значеннях кліренсу креатиніну <15 мл/хв).** **3. Вагітність або годування грудьми.** **4. Відома алергічна реакція / інша небажана реакція (специфічна на препарат).**
Застереження: **1. Тяжка СН (IV ФК за NYHA).** **2. Нинішнє чи недавнє (<4 тиж) загострення СН (наприклад, госпіталізація внаслідок погіршення СН).** **3. ЧСС у стані спокою <50 уд/хв під час лікування.** **4. Помірна дисфункція печінки.** **5. Хронічні захворювання сітківки, у тому числі пігментний ретиніт.** **6. Взаємодії з іншими лікарськими засобами:** **• Потенційний ризик розвитку брадикардії та індукції довгого QT у результаті брадикардії:** **– верапаміл, дилтіазем (обидва слід відмінити);** **– бета-адреноблокатор;** **– дигоксин;** **– аміодарон.** **• Препарати, які є потужними інгібіторами ізоензиму CYP3A4 системи цитохрому P450:** **– протигрибкові азоли (такі як кетоконазол, ітраконазол);** **– макролідні антибіотики (такі як кларитроміцин, еритроміцин);** **– інгібітори протеази ВІЛ (нелфінавір, ритонавір);** **– нефазодон.**
У якій дозі?
Івабрадин: стартова доза – 5 мг 2 р/добу, цільова доза – 7,5 мг 2 р/добу.
Де?
• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів із II-III ФК за NYHA. **• Пацієнтів IV ФК за NYHA або з недавнім загостренням СН слід направити до фахівця.** **• Інші обставини.**
Як застосовувати?
• Починати з дози 5 мг 2 р/добу. У пацієнтів віком >75 років можна застосувати нижчу стартову дозу – 2,5 мг 2 р/добу. **• Добову дозу можна збільшити до 7,5 мг 2 р/добу, зменшити до 2,5 мг 2 р/добу або відмінити препарат, залежно від ЧСС у стані спокою. Подвоювати дозу не менш ніж із двотижневими інтервалами (у деяких пацієнтів може знадобитися більш повільне титрування). Намагатися досягнути цільової дози (див. вище), а якщо цього не вдається, то найвищої переносимої дози, орієнтуючись на ЧСС у стані спокою. Якщо ЧСС спокою утримується в межах від 50 до 60 уд/хв, слід продовжувати терапію в нинішній дозі.** **• Моніторувати серцевий ритм, артеріальний тиск та клінічний стан.** **• Коли припиняти титрування дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Розв'язання проблем».** **• Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, моніторуванні ЧСС, веденні спостереження (персонально чи по телефону) і титруванні дози.**
Розв'язання проблем
• Якщо ЧСС у спокої постійно становить <50 уд/хв, слід зменшити дозу або припинити терапію. Якщо виникли симптоми брадикардії, необхідно: **– переглянути потребу в інших ЧСС-знижувальних препаратах або лікарських засобах, які впливають на метаболізацію івабрадину в печінці;** **– виконати ЕКГ для виключення інших, аніж синусова брадикардія, порушень ритму;** **– розглянути можливість виявити вторинні причини брадиаритмії (наприклад, дисфункції щитоподібної залози).**

Продовження табл. 24.

• Якщо у пацієнта під час терапії івабрадином розвивається персистуюча або тривала ФП, препарат слід відмінити. **• Зорові порушення зазвичай минущі, зникають у перші кілька місяців прийому івабрадину й не асоціюються із серйозною дисфункцією сітківки. Однак, якщо вони викликають у пацієнта дискомфорт, слід розглянути можливість відміни івабрадину.** **• У разі непереносимості лактози або галактози (компоненти таблетки івабрадину), якщо з'являються симптоми, може виникнути потреба відмінити препарат.**
Поради пацієнтам
• Пояснити пацієнтові очікувану користь (див. «Для чого?»): препарат призначають для зменшення ризику госпіталізацій із приводу СН та серцево-судинної смерті. **• З метою розпізнавання можливої брадикардії пацієнта слід заохочувати вимірювати й записувати свій пульс.** **• Порадити пацієнтові повідомляти про побічні ефекти лікарю або медичній сестрі. Побічні ефекти внаслідок симптомної брадикардії: задишка, виснаженість, синкопе, запаморочення. Інші побічні ефекти: світлові зорові феномени.**
Примітки. ТІА – транзиторна ішемічна атака; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини. [1] Ці рекомендації відображають експертну думку, що ґрунтується на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторування стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) і клінічному досвіді.

4.3.3. Інгібітор I_f-каналів

Івабрадин сприяє уповільненню серцевого ритму за рахунок блокування I_f-каналів у клітинах синусового вузла. Тому цей препарат можна призначати лише пацієнтам зі збереженим синусним ритмом. Івабрадин зменшує частоту комбінованої кінцевої точки смертності та госпіталізацій, спричинених СН, у хворих із маніфестною СНзнижФВ і ФВ ЛШ ≤35%, наявністю синусного ритму та ЧСС ≥70 уд/хв, якщо такі пацієнти були госпіталізовані з приводу СН упродовж попередніх 12 міс, отримують у рекомендованих (або максимальних, які вони здатні переносити) дозах бета-адреноблокатори, ІАПФ (або БРА) і АМР [88].

Практичні рекомендації щодо призначення івабрадину наведено в таблиці 24.

4.3.4. БРА

БРА рекомендовано призначати як альтернативний препарат лише тим хворим, які не переносять ІАПФ [89]. Показано, що кандесартан здатний зменшувати ризик серцево-судинної смертності [89]. Валсартан, якщо його додавати до ІАПФ, впливає на частоту госпіталізацій, спричинених СН (але не на загальну частоту госпіталізацій), у хворих із СНзнижФВ [90].

Призначення комбінації ІАПФ/БРА обмежується хворими з маніфестною СНзнижФВ, які отримують бета-адреноблокатори, але не переносять АМР. Такі пацієнти мають перебувати під пильним спостереженням.

4.4. Інші засоби з менш очевидним сприятливим клінічним впливом у хворих із маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

Цей підрозділ присвячено додатковим засобам, які продемонстрували здатність сприяти симптоматичному покращенню і/або зменшувати частоту госпіталізацій, спричинених СН, у пацієнтів із СНзнижФВ.

4.4.1. Дигоксин та інші серцеві глікозиди

Доцільність призначення дигоксину можна обговорювати у хворих із синусним ритмом та маніфестною СНзнижФВ для зниження ризику госпіталізацій (як загальних, так і спричинених СН) [91]. Водночас вплив дигоксину в разі його призначення додатково до бета-адреноблокаторів ніколи не вивчали. Ефекти дигоксину в пацієнтів із СНзнижФВ і ФП у РКД не досліджували. У хворих із ФП, які отримували дигоксин, ретроспективно виявлено потенційно вищий ризик смертельних випадків [92, 93].

Уповільнення ЧШС за допомогою дигоксину в пацієнтів із СНзнижФВ ЛШ та супутньою ФП рекомендовано лише тоді, коли інші терапевтичні засоби призначити неможливо [93-97].

Експертна група Європейського кардіологічного товариства у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ та ФП рекомендує підтримувати ЧШС у стані спокою в межах 70-90 уд/хв [98].

Пацієнт, який приймає дигіталіс, має перебувати під постійним спостереженням фахівця. З огляду на розподіл та кліренс цього препарату, його необхідно вкрай обережно призначати жінкам, особам похилого віку та хворим зі зниженою ШКФ.

4.4.2. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти

Згідно з даними великого РКД у пацієнтів із ХСН ω-3 ПНЖК демонструють певний помірний лікувальний ефект [99]. Можна обговорити доцільність призначення препаратів ω-3 ПНЖК (з умістом етилових естерів ейкозапентаєнової та декозагексаєнової кислот 850-882 мг у середньому співвідношенні 1,0:1,2) як засобу додаткового лікування у хворих із маніфестною СНзнижФВ, які вже отримують оптимальну рекомендовану терапію ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором і АМР.

4.5. Засоби, які небажано призначати хворим із маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

Таблиця 25. Лікарські засоби (або їх комбінації), що здатні завдати шкоди хворим із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Не рекомендовано призначати тіазолідиндіони (глітазони) пацієнтам із СН, оскільки ці засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації з приводу цього	III	A
Не рекомендовано призначати нестероїдні протизапальні засоби або інгібітори циклооксигенази 2 типу пацієнтам із СН, оскільки такі засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації з приводу цього	III	B
Не рекомендовано призначати дилтіазем або верапаміл пацієнтам із СНзнижФВ, оскільки такі засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації внаслідок цього	III	C
Не рекомендовано додавати БРА (або інгібітор реніну) до комбінованого лікування ІАПФ з АМР у пацієнтів із СН, оскільки це збільшує ризик розвитку ниркової дисфункції та гіперкаліємії	III	C

5. Нехірургічні апаратні методи лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ

5.1. Імплантований кардіовертер-дефібрилятор

Значна частина смертей серед хворих на СН, у тому числі осіб із помірними симптомами, трапляється раптово. ІКД ефективні в корекції потенційно летальних шлуночкових аритмій. Натомість деякі антиаритмічні препарати здатні зменшувати частоту розвитку тахіаритмій і випадків раптової смерті, проте не зменшують загальної смертності й навіть можуть її збільшувати.

5.1.1. Вторинна профілактика раптової серцевої смерті

ІКД порівняно з терапією аміодароном зменшує смертність хворих, які вижили після зупинки серця або перенесли стійкі симптомні шлуночкові аритмії. ІКД рекомендується таким хворим, якщо метою є підвищення виживання; під час прийняття рішення про імплантацію слід ураховувати думку пацієнтів та якість їхнього життя, ФВ ЛШ, а також виключити інші захворювання, які можуть спричинити смерть протягом наступного року [100-102].

5.1.2. Первинна профілактика раптової серцевої смерті

Незважаючи на те що аміодарон зменшував смертність у ході ранніх досліджень при СН [103, 104], сучасні дослідження, проведені після широкого впровадження терапії бета-адреноблокаторами, демонструють, що цей антиаритмічний засіб не знижує смертності в пацієнтів із СНзнижФВ [105-107]. Дронедарон [108, 109] й антиаритмічні препарати I класу [108, 110] не слід застосовувати для профілактики аритмій у цій популяції. Деякі рекомендовані засоби терапії, зокрема ІАПФ, бета-адреноблокатори, АМР, сакубітрил/валсартан та КРТ із функцією водія ритму (КРТ-В), зменшують ризик раптової смерті.

ІКД зменшує частоту випадків раптової аритмічної смерті в пацієнтів із СНзнижФВ [111, 112], проте не продемонстрував користі в пацієнтів, яким було імплантовано КД упродовж 40 днів після ІМ [113, 114]. Зовнішній портативний дефібрилятор може бути запропонований, якщо ризик виникнення фібриляції шлуночків у пацієнта вважається високим, однак на підтримку цього бракує доказів, отриманих у ході рандомізованих досліджень [115-117].

Імплантацію КД рекомендовано лише після адекватної спроби (щонайменше 3 міс) оптимальної медикаментозної терапії, якщо не було забезпечено збільшення ФВ ЛШ до показників >35%.

У пацієнтів із тривалістю QRS ≥130 мс доцільніше розглянути можливість встановлення КРТ із функцією дефібрилятора (КРТ-Д), аніж ІКД. За докладнішою інформацією слід звернутися до рекомендацій із КРТ (див. 5.2).

ІКД не рекомендовано пацієнтам IV ФК за NYHA з тяжкими симптомами, стійкими до фармакотерапії і які не є кандидатами на проведення КРТ, встановлення пристроїв допомоги шлуночкам або трансплантацію серця, оскільки у таких пацієнтів очікувана тривалість життя є вельми обмеженою. У пацієнтів із серйозними супутніми захворюваннями, очікувана тривалість життя яких не набагато перевищує один рік, сенс застосування ІКД також вважається сумнівним [118-122].

Таблиця 26. Рекомендації щодо встановлення ІКД у пацієнтів із СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Вторинна профілактика **Встановлення ІКД рекомендовано для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності у пацієнтів, які відновилися після шлуночкової аритмії з гемодинамічною нестабільністю, якщо очікувана тривалість їхнього життя в задовільному функціональному стані становить >1 року**	**I**	**A**
Первинна профілактика **Встановлення ІКД рекомендовано для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності у пацієнтів із симптомною СН (II-III ФК за NYHA) та ФВ ЛШ ≤35%, незважаючи на ≥3 міс оптимальної медикаментозної терапії, за умови, якщо очікувана тривалість їхнього життя в задовільному функціональному стані значно >1 року і вони мають:**		
• ІХС (за винятком ІМ у попередні 40 днів – див. нижче);	**I**	**A**
• дилатаційну кардіоміопатію	**I**	**B**
Імплантацію КД не рекомендовано протягом 40 днів після ІМ, оскільки в цей проміжок часу не покращує прогноз	**III**	**A**
ІКД не рекомендовано пацієнтам IV ФК за NYHA з тяжкими симптомами, стійкими до фармакотерапії, якщо вони не є кандидатами на проведення КРТ, встановлення пристроїв допомоги шлуночкам або трансплантацію серця	**III**	**C**
Перед заміною генератора пацієнта має ретельно обстежити досвідчений кардіолог, оскільки мета надання допомоги, потреби пацієнта і його клінічний стан можуть змінитися	**IIa**	**B**
Зовнішній портативний ІКД може бути запропонований пацієнтам із СН та ризиком раптової серцевої смерті на обмежений проміжок часу або як міст до встановлення імплантованого приладу	**IIb**	**C**

Пацієнтів слід проконсультувати щодо мети встановлення ІКД, ускладнень, пов'язаних з імплантацією та активацією пристрою (особливо щодо невідповідних шоків), а також стосовно обставин, за яких пристрій може бути деактивований (термінальна стадія захворювання) чи вилучений (відновлення функції ЛШ) [123]. Якщо генератор ІКД вичерпав свій ресурс або потребує вилучення, не слід автоматично виконувати заміну [124-127]. Перед заміною генератора пацієнта має ретельно обстежити досвідчений кардіолог, оскільки цілі лікування за час, що минув, могли змінитися, ризик фатальної аритмії зменшитися, а ризик неаритмічної смерті – збільшитися [124-127].

Підшкірні дефібрилятори можуть бути так само ефективні, як і традиційні ІКД, проте асоціюються з меншим ризиком процедури [128, 129]. Їхні переваги можуть бути корисними в пацієнтів з ускладненим доступом або у тих, що потребують вилучення ІКД через інфекцію. Пацієнтів слід ретельно відбирати для застосування цього типу пристроїв, оскільки останні мають обмежену здатність впливати на серйозну брадиаритмію, неспроможні до ведення ритму при тахікардії і в них відсутня функція КРТ. Очікуються результати серйозних РКД, які дадуть більше даних про безпечність та ефективність цих пристроїв [130, 131].

Портативний ІКД (зовнішній дефібрилятор з електродами, закріпленими на вдягненому жилеті), що здатний розпізнавати й переривати шлуночкову тахікардію / фібриляцію шлуночків, може бути запропонований на обмежений термін деяким пацієнтам із СН та високим ризиком раптової смерті, які не підходять для імплантації КД (наприклад, пацієнтам із низькою ФВ ЛШ після гострого ураження міокарда доти, доки не відновиться функція ЛШ; пацієнтам, які очікують на пересадку серця) [115-117, 132]. Однак даних проспективних РКД, у ході яких вивчали б цей пристрій, не опубліковано.

5.2. Кардіоресинхронізуюча терапія

КРТ покращує функцію серця у правильно відібраних пацієнтів, полегшує симптоми [133], покращує самопочуття [133] і знижує ризик госпіталізації з приводу загострення СН та смертність [134].

Не всі пацієнти добре відповідають на КРТ [133]. За деякими характеристиками можна передбачити покращення показників смертності та частоти госпіталізацій. Ступінь зворотного ремоделювання ЛШ – також важливий показник. У пацієнтів з ішемічною етіологією СН не завжди слід очікувати значного покращення функції ЛШ через рубцеві

Таблиця 27. Рекомендації з імплантації пристроїв КРТ пацієнтам із СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
КРТ рекомендовано симптомним пацієнтам із СН, синусним ритмом, тривалістю QRS ≥150 мс із морфологією БЛНПГ та ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	**I**	**A**
КРТ слід розглядати в симптомних пацієнтів із СН, синусним ритмом, тривалістю QRS ≥150 мс без морфології БЛНПГ та з ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	**IIa**	**B**
КРТ рекомендовано симптомним пацієнтам із СН, синусним ритмом, тривалістю QRS 130-149 мс із морфологією БЛНПГ та ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	**I**	**B**
КРТ можна розглядати у симптомних пацієнтів із СН, синусним ритмом, тривалістю QRS 130-149 мс без морфології БЛНПГ та з ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	**IIb**	**B**
КРТ більшою мірою, ніж стимуляцію ПШ, рекомендовано з метою зменшення ризику розвитку ускладнень у пацієнтів із СНзнижФВ, незалежно від ФК за NYHA, які мають показання до стимуляції шлуночків і високий ступінь АВ-блокади. Це також стосується пацієнтів із ФП (див. 7.1)	**I**	**A**
КРТ слід розглядати у пацієнтів із ФВ ЛШ ≤35% та III-IV* ФК за NYHA, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності; за наявності ФП та тривалості QRS ≥130 мс слід переконатися, що буде забезпечено бівентрикулярну стимуляцію або можливе відновлення синусного ритму	**IIa**	**B**
У пацієнтів із СНзнижФВ, яким було встановлено традиційний водій ритму або ІКД і у яких згодом перебіг СН погіршився, незважаючи на ОМТ, і при цьому спостерігається велика пропорція стимуляції ПШ, можна розглянути можливість застосування КРТ. Це не стосується пацієнтів зі стабільним перебігом СН	**IIb**	**B**
КРТ протипоказано пацієнтам із тривалістю QRS <130 мс	**III**	**A**

Примітки.
БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса;
ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія;
АВ – атріовентрикулярна.
* Слід розважливо підходити до прийняття рішення щодо застосування КРТ у пацієнтів із термінальною стадією СН: їх краще вести консервативно, ніж застосовувати лікування для покращення симптомів чи прогнозу.

зміни міокарда [135]. Жінки можуть відповідати на терапію краще, ніж чоловіки [136-138]. Ширина комплексу QRS є предиктором відповіді на КРТ і критерієм включення в усіх рандомізованих дослідженнях. Однак морфологія QRS також була пов'язана зі сприятливим ефектом КРТ. Пацієнти з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) схильні краще відповідати на КРТ, тоді як у пацієнтів без морфології БЛНПГ результати не такі переконливі.

Результати дослідження Echo-CRT [139, 140] і метааналізу індивідуальних даних учасників [134] свідчать про відсутність належного ефекту від КРТ за тривалості QRS <130 мс, тому КРТ не рекомендовано в цієї категорії хворих [134, 139, 140].

Якщо пацієнтові показано встановлення ІКД і він має синусовий ритм із тривалістю QRS ≥130 мс, то можливість імплантації КРТ-Д має бути розглянута при QRS 130-149 мс і вважається рекомендованою при QRS ≥150 мс. Однак якщо головною метою імплантації КРТ є полегшення симптомів, клініцист може обирати між КРТ-В і КРТ-Д, залежно від того, який із цих пристроїв він вважатиме найбільш відповідним.

В умовах зниженої ФВ ЛШ стимуляція ПШ може поглибити асинхронію скорочень шлуночків. Цьому може запобігти КРТ, яка здатна покращувати прогноз пацієнта [141-144]. З урахуванням усіх доказів КРТ більшою мірою, ніж стимуляція ПШ, рекомендовано до застосування у пацієнтів із СНзнижФВ. У пацієнтів із СНзнижФВ, яким було встановлено традиційний водій ритму, слід розглянути можливість удосконалення стимуляції із застосуванням КРТ.

6. Лікування СН зі збереженою ФВ ЛШ

Патофізіологічні механізми СНзберФВ можуть бути різноманітними. Фенотипи СНзберФВ формуються на базі різних серцево-судинних захворювань і станів (ФП, артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, легенева гіпертензія) та несерцево-судинних патологій (цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, анемія, ХОЗЛ, ожиріння) [145, 146]. Порівняно з пацієнтами із СНзнижФВ серед пацієнтів із СНзберФВ госпіталізації і випадки смерті частіше зумовлені несерцево-судинними причинами [147, 148]. Тож необхідно проводити скринінг на серцево-судинні та несерцево-судинні супутні стани та у разі їх виявлення застосовувати лікувальні стратегії, які покращують симптоматику, самопочуття або прогноз і при цьому не погіршують перебігу СН.

Досі не було переконливо доведено ефективності жодного з видів лікування щодо зменшення смертності серед пацієнтів із СНзберФВ. Однак ці пацієнти здебільшого похилого віку, мають виражену симптоматику і часто – низьку якість життя [149]. Основними цілями терапії є полегшення симптомів і покращення самопочуття [150].

6.1. Вплив лікування на симптоми СН зі збереженою ФВ ЛШ

Діуретики зменшують застійні явища і в такий спосіб полегшують симптоми СН. Позитивний вплив діуретиків на симптоми доведено незалежно від величини ФВ ЛШ [83, 84].

Бракує доказів позитивного впливу бета-адреноблокаторів і АМР на симптоматику в цієї категорії пацієнтів. Суперечливими є докази покращення симптомів у пацієнтів, які приймали БРА [151, 152] або ІАПФ [153].

6.2. Вплив лікування на госпіталізації при СН зі збереженою ФВ ЛШ

Отримано докази, що небіволол [78, 154, 155], дигоксин [156], спіронолактон [157] і кандесартан [152] здатні зменшувати частоту госпіталізацій із приводу СН. Відповідні докази щодо інших видів БРА [158] чи ІАПФ [153] не переконливі.

6.3. Вплив лікування на смертність при СН зі збереженою ФВ ЛШ

У жодному з досліджень ІАПФ, БРА, бета-адреноблокатори та АМР не зменшували загальну смертність серед хворих із СНзберФВ. У комбінованій групі пацієнтів (із СНзнижФВ та із СНзберФВ) небіволол сприяв зменшенню частоти настання комбінованої кінцевої точки – смерть або серцево-судинної госпіталізації [78, 154].

6.4. Інші аспекти

Пацієнти з ФП та СНзберФВ мають отримувати антикоагулянт для зменшення ризику тромбоемболічних подій. Антитромбоцитарні засоби з цією метою практично не ефективні. Ниркова дисфункція, яка є досить поширеною в цій популяції пацієнтів, може стати протипоказанням або підвищувати ризик кровотечі під час прийому нових пероральних антикоагулянтів (НПАК).

Оптимальної ЧШС у пацієнтів із СНзберФВ та ФП не встановлено, а її агресивний контроль може бути шкідливим. Верапаміл або дилтіазем не слід поєднувати з бета-адреноблокатором. Наразі не маємо достатніх даних, щоб рекомендувати стратегії абляції (легеневих вен чи АВ-вузла) при СНзберФВ.

Деякі докази свідчать про важливість лікування гіпертензії у хворих із СНзберФВ [159, 160]. Прийнятними для цього засобами вважають ІАПФ та БРА. Пацієнтам із гіпертензією та СНзберФВ не слід призначати БРА, якщо вони отримують ІАПФ або бета-адреноблокатор [161].

Як гіпоглікемічний препарат першої лінії пацієнтам із СНзберФВ слід призначати метформін [162].

Ішемія міокарда може додатково зумовлювати симптоми, захворюваність та смертність, тож її слід ураховувати під час обстеження пацієнтів. Однак існують лише окремі спостереження про те, що реваскуляризація покращує симптоми чи прогноз. Пацієнтів зі стенокардією слід вести за тими самими принципами, що й пацієнтів із СНзнижФВ [163].

Таблиця 28. Рекомендації з лікування хворих із СН та ФВ >40%

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Серед пацієнтів із СНзберФВ рекомендовано проводити скринінг на серцево-судинні та несерцево-судинні коморбідності; у разі їх виявлення застосовують безпечні й ефективні втручання з доведеним позитивним впливом на симптоми, самопочуття і/або прогноз	I	C
Пацієнтам із СНзберФВ за наявності ознак застою рекомендовано призначати діуретики з метою полегшення симптомів та проявів	I	B

7. Аритмії та розлади провідності

Амбулаторне ЕКГ-моніторування можна застосовувати для дослідження симптомів, які, ймовірно, зумовлені аритміями [164-166], проте наразі бракує доказів на підтримку рутинного систематичного моніторування в усіх пацієнтів із СН для діагностики тахі- та брадиаритмій.

Амбулаторний запис ЕКГ виявляє передчасні шлуночкові комплекси практично в усіх пацієнтів із СН. Доволі поширеними є епізоди асимптомних нестійких шлуночкових тахікардій, частота яких збільшується з наростанням тяжкості СН і шлуночкової дисфункції, що свідчить про несприятливий прогноз, проте вони майже не становлять цінності для розрізнення прогнозу раптової смерті чи смерті внаслідок прогресування СН [167, 168]. Брадикардія і паузи також часто спостерігаються, особливо вночі, коли парасимпатична активність переважає над симпатичною; апное уві сні може бути їх пусковим чинником [169-171]. Паузи асоціюються з несприятливим прогнозом у пацієнтів із ІХС та дисфункцією ЛШ [172]. Брадиаритмії можуть робити вагомий внесок у механізми раптової смерті при СН [173].

7.1. Фібриляція передсердь

ФП є найпоширенішою аритмією при СН, незалежно від значень ФВ ЛШ; підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень (насамперед інсульту) і здатна порушувати функцію серця, що призводить до поглиблення симптомів СН [167]. СН, спричинена ФП, має більш сприятливий прогноз [174], однак ФП, що вперше розвивається у пацієнта з раніше встановленим діагнозом СН, асоціюється з гіршим прогнозом [175, 176].

Пацієнти з ХСН та постійною ФП мають гірший прогноз, аніж хворі із синусним ритмом, що здебільшого пояснюється старшим віком та тяжкістю перебігу СН [175, 176]. Персистуюча висока ЧШС може зумовити СНзнижФВ, яка демонструє зворотний розвиток після досягнення контролю частоти або відновлення ритму (тахікардіоміопатія) [177, 178]. ФП слід класифікувати та вести відповідно до чинних настанов (уперше діагностований епізод, пароксизмальна, персистуюча, тривало персистуюча чи постійна), але враховуючи те, що не завжди можна визначити справжню тривалість епізоду, а також можливість виникнення в минулому нерозпізнаних епізодів [167].

У пацієнтів із СН та ФП, незалежно від ФВ ЛШ, особливо при вперше діагностованому епізоді ФП або пароксизмальній ФП, слід виконати низку таких заходів [167]:

– ідентифікувати причини, які можуть піддаватися корекції (такі як гіпотиреоз чи гіпертиреоз, електролітні розлади, неконтрольована гіпертензія, патологія мітрального клапана), а також провокуючі фактори (такі як недавно перенесена операція, легенева інфекція або загострення ХОЗЛ/астми, гостра ішемія міокарда, зловживання алкоголем), оскільки це може визначати стратегію ведення;

– оцінити ризик розвитку інсульту й потребу в антикоагуляції;

– оцінити ЧШС і потребу в її контролі;

– оцінити симптоми СН та ФП.

7.1.1. Профілактика фібриляції передсердь у пацієнтів із СН

Багато засобів терапії СН, зокрема ІАПФ [179, 180], БРА [181], бета-адреноблокатори [182, 183] та АМР [184], сприяють зниженню частоти розвитку ФП. Так, аміодарон зменшує частоту розвитку ФП, здатний відновлювати синусний ритм і сприяє збереженню синусного ритму після кардіоверсії [185-188]. Дронедарон та антиаритмічні препарату I класу протипоказано в пацієнтів із СН та ФП [108, 109, 189].

7.1.2. Ведення фібриляції передсердь, що вперше розвинулася, у пацієнтів із СН

За відсутності в пацієнта вираженої симптоматики СН можна розпочинати лікування пероральними бета-адреноблокаторами з метою контролю ЧШС. У пацієнтів із вираженим застоєм слід віддавати перевагу початковій терапії пероральним або внутрішньовенним дигоксином. Гемодинамічно нестабільним пацієнтам можна призначати внутрішньовенно болюсно дигоксин або аміодарон [190, 191]. Пацієнтам із різким падінням гемодинаміки рекомендовано невідкладну електричну кардіоверсію.

7.1.3. Контроль ЧШС

Оцінка контролю ЧШС за пульсом на променевій артерії недостатньо інформативна, особливо в пацієнтів із СН, оскільки активація шлуночків не завжди генерує пульсову хвилю, яку можна виявити під час пальпації. Контроль ЧШС має бути задокументований електрокардіографічно, у тому числі за допомогою добового хотерівського моніторування.

Таблиця 29. Рекомендації з початкових заходів за високої ЧШС у пацієнтів із СН та ФП у гострому чи хронічному стані		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Невідкладну електричну кардіоверсію рекомендовано за наявності підстав вважати, що ФП значною мірою зумовлює гемодинамічну нестабільність пацієнта. Мета виконання – покращення клінічного стану пацієнта	**I**	**C**
У пацієнтів IV ФК за NYHA додатково до лікування гострої СН слід розглянути можливість внутрішньовенного болюсного введення аміодарону, а якщо пацієнт раніше не приймав дигоксин – внутрішньовенного болюсного введення дигоксину з метою зменшення ЧШС	**IIa**	**B**
У пацієнтів II-III ФК за NYHA бета-адреноблокатор, який зазвичай призначають перорально, є безпечним, тож рекомендований як перша лінія терапії для контролю ЧШС, за умови якщо стан пацієнта еуволемічний	**I**	**A**
У пацієнтів II-III ФК за NYHA слід розглянути можливість призначення дигоксину, якщо ЧШС залишається високою*, незважаючи на терапію бета-адреноблокаторами, або коли бета-адреноблокатори не переносяться чи протипоказані	**IIa**	**B**
Виконання катетерної абляції АВ-вузла розглядають у разі необхідності забезпечення контролю частоти й полегшення симптомів у пацієнтів, які не відповідають або не переносять інтенсивної терапії, спрямованої на контроль частоти чи ритму, визнаючи, що ці пацієнти стануть залежними від водія ритму	**IIb**	**B**
Лікування дронедароном з метою покращення контролю ЧШС не рекомендовано у зв'язку із сумнівами щодо безпеки	**III**	**A**
Примітка. * Оптимальної ЧШС для пацієнтів із ФП та СН не встановлено, але більшість доказів свідчать про те, що жорсткий контроль ЧШС може бути шкідливим. Підтримання ЧШС у стані спокою в межах 70-90 уд/хв можна вважати прийнятним.		

Бета-адреноблокатор або його комбінацію з дигоксином можна застосовувати для контролю ЧШС [192]. Не визначено, який із зазначених підходів є оптимальним, проте бета-адреноблокатори, на відміну від дигоксину, видаються безпечними як препарати першої лінії. Бета-адреноблокатори знижують ЧШС у періоди активності, а дигоксин чинить більший ефект уночі [192]. Незважаючи на те що аміодарон і недигідропіридинові антагоністи кальцію здатні знижувати ЧШС, вони мають більшу кількість побічних ефектів, тому слід уникати їх призначення з метою контролю ЧШС у пацієнтів із СНзнижФВ. У випадках, коли не вдається досягнути ЧШС <100-110 уд/хв за допомогою самої лише фармакотерапії, можна розглянути виконання абляції АВ-вузла зі встановленням водія ритму шлуночків. У цій ситуації у пацієнтів із СНзнижФВ обов'язково слід розглядати можливість імплантації КРТ замість традиційного водія ритму. Наразі не існує достатніх доказів, окрім тих, що отримані з реєстрів, на підтримку стратегії абляції АВ-вузла і КРТ порівняно з лише фармакотерапією у пацієнтів із ФП і ЧШС у спокої <100-110 уд/хв [193]. Водночас у пацієнтів із високою ЧШС і стійкими до фармакотерапії симптомами можна розглядати можливість АВ-абляції. Крім того, у разі наявності показань до ІКД абляція АВ-вузла зі встановленням КРТ-Д є оптимальним вибором.

7.1.4. Контроль ритму

У пацієнтів із ХСН стратегія контролю ритму (включаючи фармакологічну чи електричну кардіоверсію) не продемонструвала переваг над стратегією контролю ЧШС щодо зменшення смертності чи госпіталізацій [194]. Невідкладну кардіоверсію показано лише в тому разі, якщо ФП загрожує життю; за інших обставин слід прагнути досягти контролю і симптомів СН, і ЧШС перед тим, як виконувати кардіоверсію. Стратегію контролю ритму слід краще залишити в резерві для пацієнтів із потенційно зворотними причинами ФП (наприклад, з гіпертиреозом) або з очевидними провокуючими факторами (наприклад, із нещодавно перенесеною пневмонією) і для пацієнтів із вираженими симптомами СН, які з високою ймовірністю пов'язані з ФП. Застосування антиаритмічних препаратів I класу і дронедарону підвищує смертність серед пацієнтів із СН та ФП, тому їх призначення слід уникати [108, 109, 189]. Аміодарон дає змогу в деяких пацієнтів із СН відновити синусовий ритм і допомагає утримувати його після спонтанної чи електричної кардіоверсії [185-188]. Під час лікування аміодароном слід регулярно переглядати й підтверджувати потребу в продовженні терапії та провадити контроль гормонів щитоподібної залози.

Безпечність та ефективність катетерної абляції легеневих вен як стратегії контролю ритму при СН наразі не встановлені, за винятком випадків

Таблиця 30. Рекомендації зі стратегії контролю ритму в пацієнтів із ФП, симптомною СН (II-IV ФК за NYHA) і СД ЛШ без ознак гострої декомпенсації		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Електричну кардіоверсію чи фармакологічну кардіоверсію аміодароном можна розглядати у пацієнтів із персистуючими симптомами і/або ознаками СН, які спостерігаються, незважаючи на ОМТ і адекватний контроль ЧШС, з метою покращення клінічного/симптомного стану	IIb	B
Абляцію ФП можна розглядати як спосіб відновлення синусного ритму для полегшення симптомів у пацієнтів із персистуючими симптомами і/або ознаками СН, які спостерігаються, незважаючи на ОМТ і адекватний контроль ЧШС, з метою покращення клінічного/симптомного стану	IIb	B
Призначення аміодарону можна розглядати перед успішною електричною кардіоверсією та після для утримання синусного ритму	IIb	B
Дронедарон не рекомендовано через підвищений ризик госпіталізацій із серцево-судинних причин та підвищений ризик передчасної смерті в пацієнтів III-IV ФК за NYHA	III	A
Антиаритмічні препарати I класу не рекомендовано, оскільки в цієї категорії пацієнтів підвищують ризик смерті	III	A

кардіоміопатії, індукованої перманентною тахісистолією [167]. Наразі продемонстровано успішність абляції легеневих вен при ФП у пацієнтів із дисфункцією ЛШ, що супроводжувалося в них покращенням ФВ ЛШ та функціональної спроможності [195].

7.1.5. Профілактика тромбоемболічних ускладнень

Пацієнти із СН та ФП мають отримувати антикоагулянтну терапію; співвідношення користі й ризику розвитку кровотеч оцінюють за допомогою шкал CHA_2DS_2-VASc і HAS-BLED відповідно до рекомендацій із лікування ФП.

Таблиця 31. Визначення ризику розвитку інсульту в пацієнтів із ФП*	
Шкала CHA_2DS_2-VASc	**Бали**
ХСН або ФВ ЛШ <40%	1
АГ (артеріальний тиск ≥140/90 мм рт. ст.)	1
Вік >75 років	2
Цукровий діабет	1
Інсульт, транзиторна ішемічна атака чи тромбоемболія в анамнезі	2
Судинна хвороба (перенесений ІМ, облітеруюча хвороба периферичних артерій або бляшка в аорті)	1
Вік 65-74 роки	1
Жіноча стать	1
Максимальна сума балів	9
Примітка. * Сума балів дорівнює 0 – антитромботична терапія не потрібна; сума балів дорівнює 1 – розглянути ПАК; сума балів >2 – показано ПАК.	

Таблиця 32. Фактори ризику розвитку кровотеч у пацієнтів на тлі антикоагулянтної терапії
Модифіковані фактори
АГ (особливо, якщо систолічний артеріальний тиск >160 мм рт. ст.)
Лабільне МНВ або якщо на тлі прийому варфарину значення МНВ перебуває в терапевтичному вікні <60% часу
Прийом препаратів, що підвищують ризик розвитку кровотеч (антитромбоцитарні препарати, НПЗП)
Надмірне вживання алкоголю (>8 доз на тиждень)
Потенційно модифіковані фактори
Анемія
Порушення функції нирок
Порушення функції печінки
Тромбоцитопенія
Немодифіковані фактори
Вік (>65 років) (>75 років)
Великі кровотечі в анамнезі
Інсульт в анамнезі
Пацієнти з хронічною хворобою нирок, які потребують діалізу, чи після трансплантації нирки
Цироз печінки
Онкозахворювання
Генетичні фактори
Біомаркери
Тропонін високої чутливості
Фактор диференціації росту 15
Рівень креатиніну плазми крові / кліренс креатиніну

НПАК мають перевагу в пацієнтів із СН та неклапанною ФП, оскільки порівняно з антагоністами вітаміну К забезпечують щонайменше однакову ефективність та більш безпечні у хворих із СН [167, 196, 197]. У пацієнтів із СН та ФП, які мають механічні клапани серця або мітральний стеноз помірного/тяжкого ступеня, для профілактики кардіоемболічного інсульту слід застосовувати лише антагоністи вітаміну К [198].

Доза дабігатрану має бути 110 мг 2 р/добу, якщо кліренс креатиніну становить 30-49 мл/хв, ривароксабану – 15 мг/добу, едоксабану – до 30 мг/добу при значеннях кліренсу креатиніну 30-50 мл/хв. Доза апіксабану має становити 2,5 мг 2 р/добу, якщо пацієнт має дві або більше з таких ознак: вік ≥80 років, рівень сироваткового креатиніну ≥1,5 мг/дл або маса тіла ≤60 кг [198, 203]. Резюме рекомендацій із профілактики тромбоемболій у пацієнтів із симптомною СН і пароксизмальною або персистуючою/постійною формами ФП подано в таблиці 33.

Можливість встановлення пристрою для оклюзії вушка лівого передсердя слід розглядати як альтернативу пероральному антикоагулянту (ПАК) у пацієнтів із ФП, які мають високий ризик розвитку як тромбоемболій, так і кровотеч [204, 205].

7.2. Шлуночкові аритмії

Початковими заходами при асимптомних шлуночкових аритміях є корекція електролітних розладів (низького рівня калію та магнію в сироватці), відміна препаратів, які можуть провокувати аритмії, і в пацієнтів із СНзнижФВ – оптимізація фармакотерапії із застосуванням ІАПФ, бета-адреноблокаторів, АМР або сакубітрилу/валсартану (замість ІАПФ), кожен із яких сприяє зниженню ризику раптової смерті [81, 182, 206, 207].

Для пригнічення симптомних шлуночкових аритмій можна застосовувати аміодарон (зазвичай у комбінації з бета-адреноблокатором) [105, 106]. Інших антиаритмічних препаратів слід уникати [109]. Транскатетерна радіочастотна модифікація аритмогенного субстрату здатна зменшувати кількість відповідних розрядів ІКД і її застосовують для переривання аритмічного «шторму» в пацієнтів із СН та частими повторними шлуночковими тахіаритміями; тож цю опцію слід розглядати у таких пацієнтів. Під час надання допомоги пацієнтам зі стійкими до лікування шлуночковими аритміями необхідно консультуватися з фахівцями у галузі серцевої електрофізіології.

Таблиця 33. Рекомендації з профілактики тромбоемболій у пацієнтів із симптомною СН (II-IV ФК за NYHA) та пароксизмальною або персистуючою/постійною формами ФП

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Шкали CHA_2DS_2-VASc і HAS-BLED є рекомендованими інструментами для оцінки ризику тромбоемболізму та ризику розвитку кровотеч відповідно, асоційованих із пероральною антикоагулянтною терапією у пацієнтів із СН	I	B
Терапію ПАК рекомендовано для профілактики тромбоемболізму в усіх пацієнтів із пароксизмальною чи персистуючою/постійною ФП та оцінкою за шкалою CHA_2DS_2-VASc ≥2 балів за умови відсутності протипоказань і незалежно від того, яку стратегію застосовують – контролю ритму чи частоти (у тому числі після успішної кардіоверсії)	I	A
Терапію ПАК протипоказано пацієнтам із механічними клапанами або принаймні з помірним мітральним стенозом	III	B
Пацієнтам із ФП тривалістю ≥48 год або якщо тривалість ФП не відома рекомендовано призначати ПАК у терапевтичній дозі на період ≥3 тиж перед виконанням електричної чи фармакологічної кардіоверсії	I	B
Внутрішньовенне введення гепарину або низькомолекулярного гепарину і стратегія, що ґрунтується на результатах черезстравохідної ЕхоКГ, рекомендовані в пацієнтів, які не отримували антикоагулянтну терапію протягом ≥3 тиж і потребують термінової електричної чи фармакологічної кардіоверсії внаслідок розвитку аритмії, що загрожує життю	I	C
Поєднання ПАК і антитромбоцитарного засобу не рекомендовано в пацієнтів із хронічною (>12 міс після гострої події) ІХС або з іншим артеріальним захворюванням через високий ризик розвитку серйозної кровотечі. Після 12 міс перевагу слід віддавати монотерапії ПАК	III	C
У пацієнтів із СН та неклапанною ФП, які є кандидатами на антикоагулянтну терапію за результатами оцінки за шкалою CHA_2DS_2-VASc, слід віддавати перевагу НПАК перед варфарином, оскільки прийом ПАК асоціюється з нижчим ризиком розвитку інсульту, внутрішньочерепних крововиливів та нижчою смертністю, що переважує підвищений ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч	IIa	B

Таблиця 34. Рекомендації з ведення шлуночкових тахіаритмій при СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
У пацієнтів із шлуночковими аритміями слід виявляти й коригувати потенційні підсилювальні/провокуючі фактори (наприклад, низькі рівні калію та магнію в сироватці, ішемію, що триває)	**IIa**	**C**
Терапія бета-адреноблокатором, АМР, сакубітрилом/валсартаном знижує ризик раптової смерті й рекомендована пацієнтам із СНзнижФВ та шлуночковими аритміями (як і іншим пацієнтам) (див. 4)	**I**	**A**
Імплантацію пристроїв ІКД або КРТ-Д рекомендовано відібраним за показаннями пацієнтам із СНзнижФВ (див. 5)	**I**	**A**
Перелічені стратегії слід розглянути для зменшення тягаря повторних симптомних аритмій у пацієнтів з ІКД (або у тих, яким не показано встановлення ІКД): корекція факторів ризику та оптимальна медикаментозна терапія СН, призначення аміодарону, катетерна абляція та КРТ	**IIa**	**C**
Рутинне застосування антиаритмічних засобів не рекомендоване в пацієнтів із СН та асимптомними шлуночковими аритміями через сумніви щодо безпечності (погіршення СН, проаритмогенна дія і смерть)	**III**	**A**

7.3. Симптомна брадикардія, паузи та атріовентрикулярна блокада

Якщо під час ЕКГ-моніторування виявлено паузи тривалістю >3 с, слід переглянути медикаментозну терапію й відмінити або зменшити дозу препаратів, які знижують ЧСС (недигідропіридинові антагоністи кальцію, аміодарон, дигоксин, івабрадин). У пацієнтів із ФП можна розглянути можливість зниження дози бета-адреноблокатора, що дасть змогу досягти зростання ЧШС у стані спокою до 70-90 уд/хв. У пацієнтів із паузами, проте на тлі синусового ритму, слід уникати зниження дози бета-адреноблокаторів, окрім випадків, коли паузи викликають симптоми, тривають значний період або виникають часто; в кожному випадку слід оцінювати користь від зниження дози або відміни бета-адреноблокатора чи застосування водія ритму (з бівентрикулярною стимуляцією). Наразі бракує доказів на підтримку стратегії імплантації водія ритму з метою забезпечення можливості призначення бета-адреноблокатора чи титрування його дози за відсутності стандартних показань до електростимуляції; отже, цю стратегію не рекомендовано. У пацієнтів із СНзнижФВ та АВ-блокадою високого ступеня слід віддавати перевагу КРТ перед стимуляцією ПШ.

Таблиця 35. Рекомендації з ведення брадиаритмій при СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Якщо на ЕКГ виявляють паузи тривалістю >3 с або брадикардія супроводжується симптомами і ЧШС становить <50 уд/хв при синусовому ритмі або <60 уд/хв при ФП, слід переглянути потребу в раніше призначених препаратах, які знижують ЧСС; у пацієнтів із синусовим ритмом знижувати дозу бета-адреноблокаторів або відміняти їх можна лише в останню чергу	**IIa**	**C**
У пацієнтів із симптомними, тривалими чи частими паузами, які виникають, незважаючи на корекцію призначень ЧСС-знижувальних препаратів, відміну бета-адреноблокатора чи електростимуляцію можна розглядати як наступний крок	**IIb**	**C**
Встановлення водія ритму з єдиною метою – забезпечити можливість початку терапії бета-адреноблокатором або титрування дози за відсутності стандартних показань до електростимуляції не рекомендовано	**III**	**C**
У пацієнтів із СНзнижФВ, які потребують електростимуляції та мають АВ-блокаду високого ступеня, більшою мірою рекомендовано КРТ, аніж стимуляцію ПШ	**I**	**A**
У пацієнтів із СНзнижФВ, які потребують електростимуляції та не мають АВ-блокади високого ступеня, слід віддавати перевагу режимам стимуляції, які не спричиняють і не посилюють шлуночкову дисинхронію	**IIa**	**C**

8. Супутні захворювання

Супутні захворювання чинять значний вплив на перебіг СН. Іноді вони навіть визначають тактику лікування у таких пацієнтів. Терапія супутніх захворювань – ключова умова індивідуалізованого ведення пацієнтів із СН. Порівняно із СНзнижФВ при СНзберФВ поширеність супутніх захворювань є вищою, причому ці хвороби можуть призводити до загострення СН [208].

Таблиця 36. Значущість супутніх захворювань у пацієнтів із СН

- **Впливають на результати діагностичного пошуку у хворих на СН (наприклад, ХОЗЛ як потенційний фактор, що ускладнює інтерпретацію задишки).**
- **Посилюють суб'єктивну симптоматику СН і ще більше погіршують якість життя.**
- **Сприяють збільшенню частоти госпіталізацій і смертності та є головною причиною повторної госпіталізації впродовж наступних 1-3 міс.**
- **Можуть змінювати лікувальну тактику при СН (наприклад, інгібітори РААС протипоказано деяким пацієнтам із вираженою дисфункцією нирок; бета-адреноблокатори не рекомендовано при бронхіальній астмі).**
- **Обмежують доказову базу лікування СН, оскільки значною мірою супутні захворювання є критеріями виключення у клінічних випробуваннях. Отже, дані щодо ефективності та безпеки лікувальних заходів за наявності супутніх захворювань відсутні.**
- **Погіршують перебіг СН унаслідок застосування певних лікарських засобів, які призначають для лікування супутніх захворювань (наприклад, НПЗП, що приймають хворі з артритом, деякі протипухлинні засоби).**
- **Є причиною взаємодії між препаратами, які призначають для лікування СН, і лікарськими засобами, що приймають для терапії супутніх захворювань. Наслідками такої взаємодії можуть бути зниження ефективності, погіршення профілю безпеки та розвиток побічних дій (наприклад, бета-адреноблокатори при СНзнижФВ і бета-агоністи при ХОЗЛ або бронхіальній астмі).**

8.1. Стенокардія та ІХС

8.1.1. Медикаментозне лікування

Бета-адреноблокатори, а в окремих групах хворих – їх поєднання з івабрадином [88], ефективно контролюють перебіг стенокардії, і, з іншого боку, їх призначення є важливим підходом у лікуванні СНзнижФВ. Отже, у хворих із СНзнижФВ ці препарати можна призначати для полегшення перебігу стенокардії.

Продемонстровано, що в пацієнтів із СН і стенокардією триметазидин, якщо його додають до бета-адреноблокаторів, посилює позитивні ефекти терапії [209-215], зокрема при СНзнижФВ зменшує ФК СН, збільшує тривалість фізичного навантаження, поліпшує функцію ЛШ [211-215]. Ефекти деяких інших антиангінальних засобів вивчали у хворих із СНзнижФВ / дисфункцією ЛШ і було встановлено, що амлодипін [216, 217], нікорандил [218], нітрати [219-221] є безпечними. Профіль безпеки при СНзнижФВ інших антиангінальних засобів (зокрема ранолазину) не визначено, тоді як дилтіазем і верапаміл у таких пацієнтів вважають небезпечними [222]. Дигідропіридинові антагоністи кальцію можуть стимулювати симпатичний тонус; наразі їх безпеку при СНзнижФВ (за винятком амлодипіну [222] та фелодипіну [224]) і при СНзберФВ не визначено.

8.1.2. Реваскуляризація міокарда

Черезшкірна та хірургічна реваскуляризація – додаткові підходи до полегшення проявів стенокардії у хворих на ХСН. Вплив реваскуляризації на клінічний прогноз пацієнтів із СНзнижФВ ЛШ, які отримують сучасну фармакологічну терапію, вивчали у РКД STICH. За даними цього дослідження, аортокоронарне шунтування (АКШ) рекомендовано проводити хворим із СНзнижФВ, значущою ІХС (ураження лівої передньої низхідної артерії або мультисудинне ураження) і ФВ ЛШ ≤35%. У вказаної категорії хворих це зменшує частоту летальних випадків і госпіталізацій унаслідок серцево-судинних причин [225].

Вибір між АКШ і черезшкірним втручанням на вінцевих артеріях мають здійснювати відповідні спеціалісти після ретельної оцінки клінічного стану пацієнта та анатомії його коронарних судин, очікуваної повноти реваскуляризації, співіснуючих клапанних вад серця та супутніх захворювань.

8.2. Кахексія і саркопенія

Кахексія – це процес генералізованої втрати маси тіла, який уражає всі основні тканини організму: скелетні м'язи, жирову та кісткову тканини. Кахексія розвивається приблизно у 15% пацієнтів із СН, як правило, при СНзнижФВ [226-228]. Зазначене ускладнення супроводжується іншою тяжкою симптоматикою й обмеженою здатністю до виконання фізичного навантаження, більш частими госпіталізаціями і низькою виживаністю. Кахексію при СН можна діагностувати/визначити як спонтанну, не пов'язану з динамікою набряків втрату маси тіла ≥6% від загальної впродовж попередніх 6-12 міс [226-229].

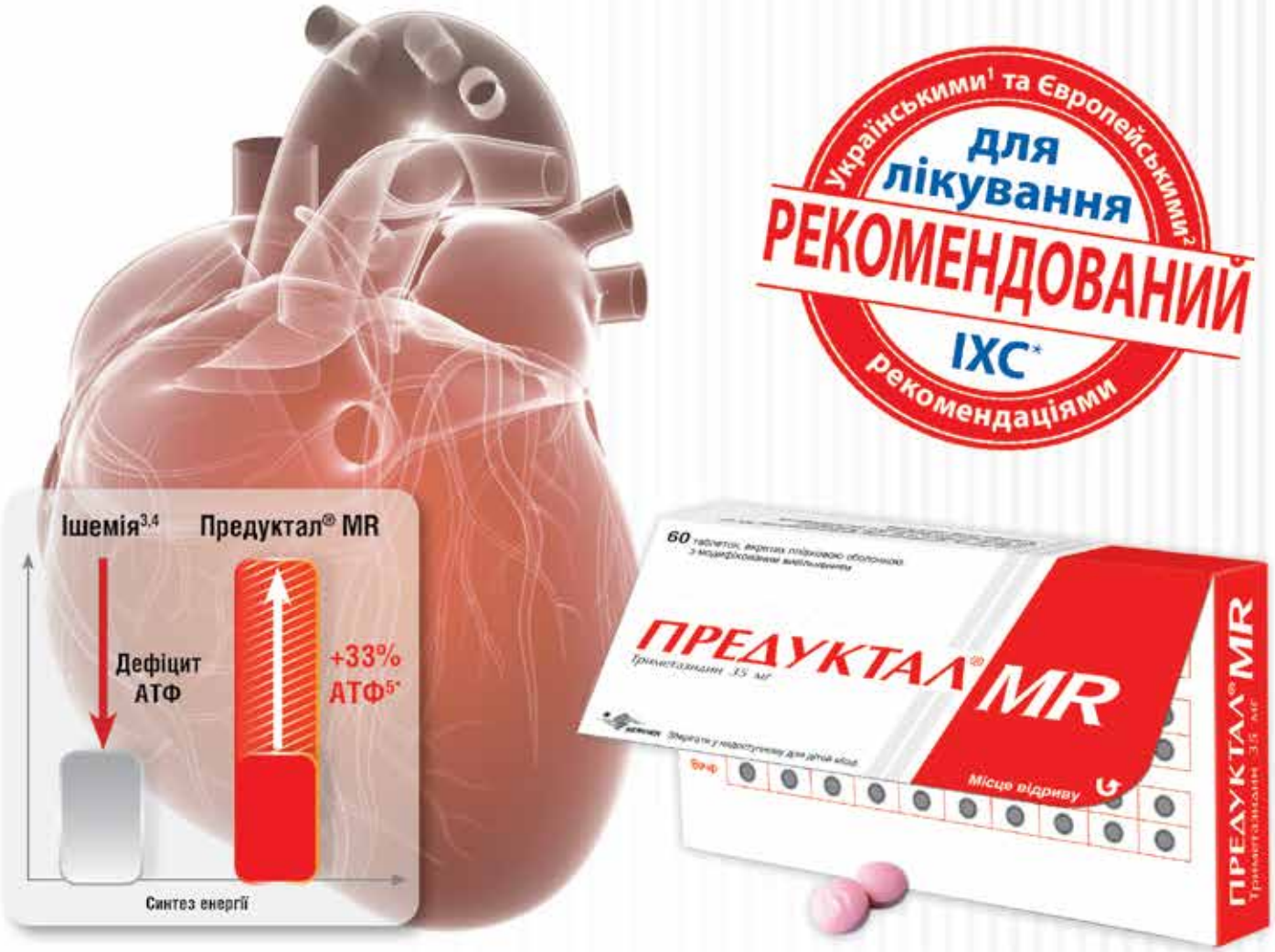
ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки з модифікованим вивільненням

1 таблетка вранці#
1 таблетка ввечері#

Більше енергії – менше симптомів![4]



1.Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця». Київ 2014. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 3. Вывод сделан на основе публикации Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. – Cardiovasc Res. 1997;33:243-257. 4. Вывод сделан на основе: Gary D. Lopaschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Fragasso et al., Eur. Heart, J, 2006;27:942-948.

*Триметазидин рекомендований Українськими та Європейськими рекомендаціями для лікування стабільної ІХС. Удосконалена та єдина зареєстрована зараз в Україні форма оригінального триметазидину, який вивчали в дослідженні (р/с МОЗ України № UA / 3704/02/01). - Предуктал MR, Біоеквівалентність Предукталу та Предукталу MR доведена, представлена і підтверджена в процесі реєстрації.

Особливі групи пацієнтів дивіться у повній інструкції до препарату Предуктал MR (р/с МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Склад: 1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 35 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакотерапевтична група:** кардіологічні засоби. Триметазидин. Код АТС C01E B15. **Показання:** дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка 35 мг триметазидину два рази на добу під час їди. Препарат застосовують перорально вранці та ввечері. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності ефекту триметазидин необхідно відмінити. Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку на добу вранці під час сніданку. У пацієнтів літнього віку концентрація триметазидину в крові може бути підвищеною через вікове зниження функції нирок. Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30-60 мл/хв) рекомендована доза становить 1 таблетку 35 мг вранці під час сніданку. Для пацієнтів літнього віку необхідно уважно титрувати дозу. **Побічні реакції. Часті:** запаморочення, головний біль, біль в відомінальній ділянці живота, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висип, свербіж, кропив'янка, астенія. **Рідкісні:** тахікардія, екстрасистолія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездужанням, запамороченням або падінням, зокрема у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. **Частота невідома:** симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів, нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного; які зазвичай минають після припинення лікування; розлади сну (безсоння, сонливість), запор, гострий генералізований екзантематозний пустульозний висип, ангіоневротичний набряк, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Передозування*. Фертильність*. Вагітність*.** Не рекомендується. **Годування грудьми*.** Не рекомендується. **Особливості застосування:** цей лікарський засіб не слід застосовувати для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда як первинну терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації. У випадку виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути стан хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість реваскуляризації). Триметазидин може спричинити або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. Можуть бути падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які приймають антигіпертензивне лікування. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами*:** зафіксовані випадки запаморочення і сонливості, які можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. **Фармакологічні властивості*:** завдяки збереженню енергетичного метаболізму у клітинах, які потерпають від гіпоксії або ішемії, триметазидин запобігає зменшенню рівня внутрішньоклітинного АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. **Категорія відпуску:** за рецептом.

*Детальну інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування Предуктал MR (р/с МОЗ України № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України № 213 від 28.03.12 із внесеними змінами згідно з наказом МОЗ України № 288 від 31.03.2016).

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

SERVIER

Таблиця 37. Рекомендації щодо лікування стабільної стенокардії напруження у хворих із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Крок 1		
Рекомендовано призначати бета-адреноблокатор (у дозі, що має доказову базу, або в максимальній дозі, яку переносить пацієнт) як препарат першої лінії, котрому віддають перевагу. Мета – полегшити перебіг стенокардії за рахунок користі від такої терапії (зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, і ризику передчасної смерті)	I	A
Крок 2. На додаток до бета-адреноблокатора або якщо пацієнт не переносить бета-адреноблокатор		
Слід обговорити доцільність призначення івабрадину як антиангінального засобу хворим із СНзнижФВ, яким цей препарат показано (наявність синусного ритму з ЧСС ≥70 уд/хв) для рекомендованого лікування СНзнижФВ	IIa	B
Крок 3. Для додаткового полегшення перебігу стенокардії, за винятком ситуацій, коли жодну з комбінацій не показано		
Слід обговорити доцільність призначення оральних або трансдермальних нітратів короткої дії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIa	A
Слід обговорити доцільність призначення оральних або трансдермальних нітратів тривалої дії (ефективне антиангінальне лікування, дія якого при СН недостатньо вивчена)	IIa	B
Можна обговорити доцільність призначення триметазидину, якщо стенокардія персистує, попри призначення бета-адреноблокатора (або альтернативного засобу). Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIb	A
Можна обговорити доцільність призначення амлодипіну у хворих, які не переносять бета-адреноблокатор. Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIb	B
Крок 4. Реваскуляризація міокарда		
Рекомендовано реваскуляризацію міокарда, якщо стенокардія персистує, попри лікування антиангінальними засобами	I	A
Можна обговорити доцільність альтернативи реваскуляризації міокарда (комбінація ≥3 антиангінальних засобів, зазначених вище), якщо стенокардія персистує, попри лікування бета-адреноблокатором, івабрадином і додатковим антиангінальним засобом (за винятком нерекомендованих комбінацій, зазначених нижче)	IIb	C
Не рекомендовано призначати дилтіазем і верапаміл через наявність у цих засобів негативної інотропної дії та збільшення ризику загострення СН	III	C

Втрату маси скелетної мускулатури, яка супроводжується обмеженням мобільності та суб'єктивною симптоматикою (так звана саркопенія, або міопенія), діагностують у 30-50% хворих із СНзнижФВ [230, 231].

До можливих лікувальних заходів належать стимулятори апетиту, фізичні вправи [232] та анаболічні засоби. Водночас наразі ефективність жодного з цих методів не доведено, а профіль їхньої безпеки не відомий [233].

8.3. Злоякісні новоутворення

Деякі з хіміотерапевтичних засобів здатні спричиняти розвиток СД ЛШ і СН. Серед таких препаратів найактуальнішими є антрацикліни (насамперед доксорубіцин), трастузумаб та інгібітори тирозинкінази [234, 235]. Для хворих, які отримують кардіотоксичну хіміотерапію, до і на тлі лікування вкрай важливою є оцінка ФВ ЛШ. У пацієнтів, у яких виникла помірна або тяжка СД ЛШ, необхідно припинити хіміотерапію і почати лікування СНзнижФВ. Після покращення функції ЛШ оцінюють ризики та користь від продовження хіміотерапії [236, 237]. Медіастинальна променева терапія також може призводити до відтермінованих кардіальних ускладнень. Щоб встановити пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику розвитку кардіотоксичних реакцій, можна застосовувати визначення серцевих біомаркерів (НУП і тропоніни) з метою моніторування адекватності доз кардіотоксичних цитостатиків [236, 237].

8.4. Центральна нервова система

Інсульт і СН часто співіснують, оскільки їм характерні спільні фактори ризику. Обидва захворювання погіршують прогноз хворого. Перенесений інсульт ускладнює самодогляд пацієнта із СН. Під час ведення хворих із СН та високим ризиком розвитку інсульту слід ураховувати ризики кровотечі, асоційовані з антикоагулянтною або антитромбоцитарною терапією.

Депресія – доволі частий розлад, який погіршує клінічний статус хворого та прогноз СН [238-240]. Окрім того, депресія може знижувати прихильність до лікування і сприяти соціальній ізоляції. Підозра щодо наявності у пацієнта депресії потребує її діагностики, особливо в осіб похилого віку; в тому числі за певних стандартизованих анкет (шкала Бека, анкета HADS-D).

Для пацієнтів із СНзнижФВ та депресією корисними є психотерапія, призначення відповідного медикаментозного лікування, виконання фізичних вправ [241].

Трициклічні антидепресанти здатні спричинити гіпотензію, спровокувати виникнення серцевих аритмій і погіршити перебіг СН [239, 242]. Водночас інгібітори зворотного захоплення серотоніну вважають безпечними засобами.

8.5. Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) і СН співіснують дуже часто, причому в таких пацієнтів перебіг СН більш тяжкий і характеризується гіршим прогнозом. У пацієнтів із СНзнижФВ лікарські засоби, які зменшують захворюваність і смертність, є ефективними незалежно від наявності/відсутності ЦД [243]. Бета-адреноблокатори поліпшують наслідки СН як за наявності, так і за відсутності супутнього ЦД [244].

У пацієнтів із СН, у яких ЦД не лікували, більший рівень HbA_{1c} асоціювався з вищим ризиком серцево-судинних подій [245, 246]. У хворих із ЦД і СН контроль глікемії необхідно впроваджувати поступово й обережно, віддаючи перевагу такому лікарському засобу, як метформін, що продемонстрував свою безпеку та ефективність. Попри попередні уявлення, нині вважають, що метформін – безпечний для пацієнтів із СНзнижФВ і має бути препаратом вибору при СН [247, 248]. Водночас метформін підвищує ризик розвитку лактатацидозу, тож протипоказаний хворим із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю.

Інсулін необхідно призначати хворим із ЦД 1 типу, а також пацієнтам із ЦД 2 типу й маніфестною гіперглікемією на тлі виснаження бета-клітин острівців Лангерганса. Проте інсулін – потужний гормон, який затримує натрій. Отже, на тлі застосування препаратів та інсуліну паралельно зі зниженням глюкозурії може посилюватися затримка рідини, що спричинить погіршення перебігу СН. Похідні сульфонілсечовини також збільшують ризик загострення СН, тож їх слід призначати обережно. Тіазолідиндіони (глітазони) зумовлюють затримку рідини, збільшуючи ризик погіршення перебігу СН і госпіталізації. Отже, ці засоби не можна призначати хворим із СН [249, 250]. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), або гліптини, поліпшують показники глікемії, проте не зменшують ризик виникнення серцево-судинних подій і загострення СН [243, 251, 252].

Нещодавно було встановлено, що емпагліфлозин, інгібітор натрієвого котранспортера глюкози 2 типу, знижує у пацієнтів із ЦД і високим серцево-судинним ризиком (частина з них – із СН) частоту госпіталізацій унаслідок СН і загальну смертність [253]. Утім, зазначений результат некоректно екстраполювати на інші засоби зазначеного класу.

У разі прогресування глікемії корекцію останньої слід проводити з урахуванням стану серцево-судинної системи. Якщо пацієнтові було призначено новий протидіабетичний засіб, кардіолог має додатково оцінити його безпечність.

8.6. Еректильна дисфункція

Еректильна дисфункція – поширений стан, що впливає на якість життя чоловіків із СН [254, 255]. Деякі засоби, які призначають із приводу СН (наприклад, тіазидні діуретики, спіронолактон, бета-адреноблокатори) в певної чатини хворих можуть посилювати еректильну дисфункцію [254, 255]. Її лікування передбачає оптимальну терапію основного серцево-судинного захворювання та іншої супутньої патології (наприклад, ЦД), боротьбу з тривожними й депресивними розладами.

8.7. Подагра й артрит

Гіперурикемія і подагра при СН трапляються доволі часто; зумовлюють або провокують їх діуретики. Гіперурикемія погіршує прогноз СНзнижФВ [256]. Згідно з останніми рекомендаціями з лікування подагри Європейської протиревматичної ліги (EULAR) гіпоурикемічну терапію показано хворим із повторним загостренням, артропатією, тофусами або рентгенологічними ознаками подагри. Мета терапії – підтримання рівня сечової кислоти нижче точки кристалізації урату натрію – <357 мкмоль/л (<6 мг/дл) [257].

Для профілактики подагри можна призначати інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, оксипуринол), хоча наразі їх безпека при СНзнижФВ не визначена [258]. Для лікування нападу подагри слід застосовувати колхіцин, а не НПЗП, однак необхідно враховувати, що колхіцин протипоказано при тяжкій дисфункції нирок. У хворих із моноартикулярною подагрою альтернативним методом лікування є внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів. Водночас слід пам'ятати, що кортикостероїди системної дії спричиняють затримку натрію та води.

Артрит – поширена супутня патологія і часта причина прийому певних препаратів (насамперед НПЗП), які здатні погіршувати функцію нирок і перебіг СН. Ревматоїдний артрит зумовлює підвищення ризику виникнення СНзберФВ. Безпечність засобів, що модифікують перебіг ревматоїдного артриту і нерідко застосовують при цьому захворюванні, у пацієнтів із СН не визначена.

8.8. Гіпо- та гіперкаліємія

Як гіпо-, так і гіперкаліємія асоціюються із СН і можуть бути зумовлені значною кількістю засобів, які приймають хворі для лікування зазначених синдромів [259]. Обидва електролітні розлади здатні провокувати виникнення шлуночкових аритмій.

Петльові й тіазидні діуретики знижують сироватковий рівень калію, тоді як ІАПФ, БРА та АМР підвищують його.

Терапія гострої гіперкаліємії (>6,0 ммоль/л) потребує короткотривалої відміни засобів, які затримують калій, та інгібіторів РААС. Проте тривалість такої відміни треба мінімізувати, а інгібітори РААС якнайшвидше призначити повторно, моніторуючи рівень калію.

8.9. Гіперліпідемія

При СНзнижФВ підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини спостерігається рідко. Хворі з тяжкою СНзнижФВ часто мають низьку концентрацію цих ліпопротеїнів, що асоціюється з гіршим прогнозом. За даними двох масштабних РКД, у хворих із СН (незалежно від наявності ІХС) розувастатин не зменшує частоту первинної комбінованої кінцевої точки (смертність/захворюваність), проте і не збільшує ризик госпіталізацій, а іноді навіть може знижувати їх частоту [260, 261]. Твердих доказів, які дадуть змогу рекомендувати ініціацію терапії статинами у більшості пацієнтів із СН, наразі немає. Водночас у хворих, які вже приймають статини для лікування ІХС, слід розглянути доцільність їх подальшого призначення.

8.10. Артеріальная гіпертензія

АГ збільшує ризик розвитку СН, тоді як лікування АГ, за винятком альфа-адреноблокаторів, істотно зменшує частоту її виникнення [262]. Нещодавно було встановлено, що серед осіб, у яких виникла СН, вищі рівні систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску (АТ) асоціюються з більшою частотою несприятливих подій [263]. Це ще один доказ важливості оптимального контролю АТ, який є елементом комплексного лікування хворих із СН.

Антагоністи кальцію, яким притаманний негативний інотропний ефект (наприклад, дилтіазем і верапаміл), не слід призначати хворим із СНзнижФВ для лікування АГ, хоча вважають, що вони можуть бути безпечними для пацієнтів із СНзберФВ. Окрім того, хворим із СНзнижФВ необхідно уникати прийому моксонідину, оскільки, за даними одного РКД [264], у зазначеної категорії хворих цей препарат підвищує смертність. Якщо рівень АТ не вдається контролювати за допомогою ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатора, АМР і діуретика, можна призначати гідралазин або амлодипін [223] (або фелодипін [224]) – додаткові антигіпертензивні препарати, безпечні за систолічної СН. Цільові рівні АТ, зазначені в чинних рекомендаціях із лікування АГ [160], є адекватними також для пацієнтів із СН. Неконтрольована АГ у хворих із СНзнижФВ трапляється дуже рідко. Водночас для пацієнтів із СНзберФВ у багатьох випадках антигіпертензивна терапія є неабияк актуальною. Хворим із гострою СН для зниження АТ рекомендовано вводити внутрішньовенно нітрати (або нітропрусид натрію).

8.11. Дефіцит заліза й анемія

Дефіцит заліза при СН, як і при інших хронічних захворюваннях, трапляється часто і може спричинити розвиток анемії і/або дисфункції скелетних м'язів навіть у пацієнтів без анемії [265]. У хворих на СН дефіцит заліза погіршує прогноз [266, 267]. Ефекти внутрішньовенного введення заліза хворим із СН і дефіцитом заліза (сироватковий рівень феритину <100 мкг/л або в межах 100-299 мкг/л на тлі показника насиченості залізом трансферину <20%) окремо вивчали під час двох РКД [268, 269], у які залучали пацієнтів як з анемією, так і без неї. За даними цих досліджень, призначення карбоксимальтози заліза істотно поліпшує функціональний і клінічний статус та якість життя пацієнтів із СНзнижФВ ЛШ, зменшує ризик їх госпіталізацій [268-271]. Пацієнтів із дефіцитом заліза необхідно ретельно обстежувати,

Таблиця 38. Рекомендації щодо лікування АГ у хворих із маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Крок 1		
Рекомендовано призначати ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатор або АМР (або їх комбінацію) як засоби терапії першої, другої та третьої лінії відповідно. Мета – зниження АТ, оскільки це корисно при СНзнижФВ (зменшується ризик смерті та госпіталізації внаслідок СН). Зазначені засоби також безпечні при СНзберФВ	**I**	**A**
Крок 2		
Рекомендовано призначати тіазидні діуретики (а якщо хворі вже приймають тіазидні діуретики, замінити їх на петльові) у разі збереження підвищеного АТ, попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ разом з ІАПФ), бета-адреноблокатора та АМР. Мета – зниження АТ	**I**	**C**
Крок 3		
Рекомендовано призначати амлодипін або гідралазин у разі збереження підвищеного АТ, попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ разом з ІАПФ), бета-адреноблокатора, АМР та діуретика. Мета – зниження АТ	**IIa**	**B**
Слід обговорити доцільність призначення фелодипіну в разі збереження підвищеного АТ, попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ разом з ІАПФ), бета-адреноблокатора, АМР та діуретика. Мета – зниження АТ	**IIa**	**B**
Не рекомендовано призначати для зниження АТ моксонідин через проблеми з безпекою цього засобу при СНзнижФВ (збільшення смертності)	**III**	**B**
Не рекомендовано призначати для зниження АТ альфа-адреноблокатори через проблеми з безпекою зазначених засобів при СНзнижФВ (нейрогуморальна активація, затримка рідини, загострення СН)	**III**	**A**
Не рекомендовано призначати для зниження АТ дилтіазем і верапаміл через їх негативну інотропну дію та ризик погіршення перебігу СН	**III**	**C**

щоб встановити його потенційно зворотні причини (наприклад, шлунково-кишкові джерела кровотечі).

Анемія (встановлюють за рівня гемоглобіну <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок) є поширеним станом при СН, зокрема в госпіталізованих хворих, частіше виникає у жінок, осіб літнього віку, пацієнтів із дисфункцією нирок та асоціюється з виразним ремоделюванням міокарда, запаленням і об'ємним перевантаженням [272]. Анемія супроводжується вираженими скаргами, гіршим функціональним статусом, вищим ризиком госпіталізації внаслідок СН, нижчою виживаністю.

У хворих із СНзнижФВ та анемією легкої/помірної тяжкості стимулятор еритропоетину дарбепоетин альфа не сприяв покращенню клінічних наслідків і збільшував частоту тромбоемболічних епізодів, а отже, не рекомендований для призначення таким пацієнтам [273].

Таблиця 39. Рекомендації щодо лікування деяких супутніх захворювань у хворих на СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Дефіцит заліза		
Необхідно обговорити доцільність внутрішньовенного призначення заліза карбоксимальтози в пацієнтів із маніфестною СНзнижФВ і дефіцитом заліза (сироватковий рівень феритину <100 мкг/л або в межах 100-299 мкг/л на тлі сатурації трансферином <20%). Мета – полегшення симптоматики СН, поліпшення якості життя і здатності виконувати фізичні навантаження	**IIa**	**A**
Цукровий діабет		
Необхідно обговорити доцільність призначення (за відсутності протипоказань) метформіну як препарату першої лінії. Мета – контроль глікемії у хворих із СН і ЦД	**IIa**	**C**

8.12. Дисфункція нирок (хронічна хвороба нирок, гостре ураження нирок, кардіоренальний синдром та обструкція, зумовлена патологією передміхурової залози)

Хронічна хвороба нирок (ХХН) і СН часто співіснують, мають чимало спільних факторів ризику (ЦД, АГ, гіперліпідемія) і погіршують прогноз [274, 275]. Як правило, діагноз ХХН встановлюють, якщо обчислена ШКФ становить <60 мл/хв/1,73 м^2 і/або хворий має високу (30-300 мг альбуміну / 1 г креатиніну сечі) або дуже високу (>300 мг альбуміну / 1 г креатиніну сечі) альбумінурію. Пацієнтів із тяжкою дисфункцією нирок (обчислена ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) завжди виключали з РКД. Тож наразі доказового підходу до їх лікування не розроблено.

Підвищення рівня креатиніну впродовж перебування в стаціонарі після госпіталізації внаслідок гострої СН не завжди має клінічну значущість, особливо якщо супроводжується зворотним розвитком набряків, збільшенням діурезу й гемоконцентрацією [276]. Істотне підвищення сироваткової концентрації креатиніну при СН трапляється відносно рідко та асоціюється з прийомом діуретиків на тлі інших потенційно нефротоксичних засобів, зокрема НПЗП, деяких антибактеріальних засобів (гентаміцин і триметоприм), рентгеноконтрастних препаратів. Підвищення креатиніну іноді може спостерігатися на початку терапії інгібіторами РААС або у разі підвищення їхньої дози. Попри відомий факт, що у хворих із СН інгібітори РААС часто спричиняють зниження ШКФ, ці зміни, як правило, незначні й не мають бути причиною припинення лікування (за винятком істотного зниження ШКФ), оскільки користь від такої терапії зберігається [277]. Якщо спостерігається значне підвищення сироваткового рівня креатиніну, необхідно ретельно обстежити хворого, у тому числі для виключення стенозу ниркової артерії, суттєвої гіпо- або гіперволемії, прийому інших медикаментів, а також гіперкаліємії, яка часто поєднується з порушенням функції нирок.

Діуретики, особливо тіазидні (але й петльові), у хворих із дуже низькою ШКФ можуть виявитися менш ефективними. Через це для досягнення відповідного ефекту необхідно застосовувати вищі дози зазначених засобів. У пацієнтів з ураженням нирок препарати, які екскретуються із сечею (наприклад, дигоксин, інсулін і низькомолекулярні гепарини), можуть акумулюватися, що за умов погіршення ниркової функції потребує корекції їхніх доз. Хворі із СН та атеросклеротичним ураженням коронарних або периферійних артерій належать до групи ризику розвитку гострої дисфункції нирок на тлі введення контрастних засобів для ангіографії (контраст-індуковане гостре ураження нирок).

Обструкція, зумовлена патологією передміхурової залози, часто трапляється серед чоловіків літнього віку й здатна погіршувати функцію нирок. Отже, цю патологію треба виключати в чоловіків із СН і погіршенням ниркової функції. Альфа-адреноблокатори можуть спричиняти артеріальну гіпотензію й затримку натрію та води, тому при СНзнижФВ їх вважають небезпечними [212, 278, 279]. Відтак у пацієнтів із СН препаратами вибору при медикаментозному лікуванні доброякісної гіпертрофії передміхурової залози вважаються інгібітори 5-альфа-редуктази.

8.13. Захворювання легень (бронхіальна астма та ХОЗЛ)

У пацієнтів із СН діагностика ХОЗЛ і бронхіальної астми може бути ускладнена через певну подібність скарг та об'єктивної симптоматики; притому в цієї категорії хворих спостерігається гіпердіагностика ХОЗЛ (і бронхіальної астми) [280]. ХОЗЛ погіршує функціональний статус і прогноз при СНзнижФВ. Згідно із сучасними підходами для об'єктивізації діагнозу та визначення тяжкості ХОЗЛ рекомендовано застосування спірометрії, яку можна виконувати лише у разі стабільного (еуволемія) стану пацієнта.

Бета-адреноблокатори відносно протипоказані при бронхіальній астмі, проте не хворим із ХОЗЛ. У таких пацієнтів перевагу віддають селективним бета-адреноблокаторам (бісопрололу, метопрололу сукцинату або небівололу) [32, 33, 281]. У клінічній практиці починають із невеликих доз кардіоселективних бета-адреноблокаторів, ретельно спостерігаючи за можливою появою ознак бронхіальної обструкції (свистячих хрипів, задишки з подовженням видиху). Це дає змогу ефективно застосовувати бета-адреноблокатори у хворих із СНзнижФВ, зокрема в осіб похилого віку.

Наразі даних про безпеку при тривалому прийомі інгаляційних бронхолітичних препаратів, які впливають на серцево-судинну систему, немає. Питання про їх призначення хворим із СНзнижФВ необхідно розглядати разом із спеціалістом-пульмонологом. Пероральні кортикостероїди спричиняють затримку натрію і води, що може призвести до загострення СН. Утім, інгаляційним кортикостероїдам зазначений побічний ефект не притаманний. Тривале ХОЗЛ із тяжким перебігом здатне ускладнюватися легеневою гіпертензією, яка, у свою чергу, підвищує ризик формування правошлуночкової СН і застою у великому колі кровообігу.

8.14. Ожиріння

Ожиріння ускладнює діагностику СН і водночас є фактором її ризику [282]. Ожиріння зумовлює виникнення задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження, набряк кісточок й, окрім того, погіршує якість ЕхоКГ-візуалізації. В осіб з ожирінням нижчим є рівень НУП [283]. Ожиріння частіше спостерігається у хворих із СНзберФВ, ніж із СНзнижФВ. Незважаючи на те що ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку СН, у разі виникнення останньої прогноз пацієнта тим гірший, чим менший його індекс маси тіла (ІМТ) – так званий парадокс ожиріння при СН, який також притаманний іншим хронічним захворюванням [226, 228]. Хоча зниження маси тіла часто рекомендують для полегшення симптоматики й контролю факторів ризику, ефективність/безпеку такої рекомендації при ХСН у проспективних дослідженнях не тестували. Спонтанне зниження маси тіла при СН асоціюється зі зростанням смертності, погіршенням клінічного статусу та якості життя. Хворим із ХСН та помірним ступенем ожиріння (ІМТ <35 кг/м^2) зменшувати «суху» масу тіла не рекомендовано. За вищих значень ІМТ (>35 кг/м^2) доцільність зниження маси тіла (для полегшення симптоматики й підвищення толерантності до фізичних навантажень) можна обговорити.

8.15. Порушення сну та дихання уві сні

Порушення дихання уві сні (ПДС) реєструють у понад третини хворих із СН [284], причому в пацієнтів із гострою СН поширеність цього стану є навіть вищою [285]. До найчастіших видів ПДС належать центральне апное уві сні (ЦАС), яке подібне до дихання Чейна-Стокса, обструктивне апное уві сні (ОАС), а також комбінація цих двох розладів. До інших причин порушення сну належать тривожність, депресія, пароксизмальний легеневий застій (ортопное / пароксизмальна нічна задишка) й діуретична терапія, яка спричиняє нічний діурез. Розпитування у пацієнта про особливості його сну (у тому числі в партнера хворого) є частиною цілісного підходу до лікування осіб із СН. Встановлено, що ЦАС і ОАС погіршують прогноз СН [285, 286]. Діагностика потребує проведення нічної полісомнографії.

У хворих із СН, які страждають на ЦАС, застосування тривалого позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP-терапія) зменшує частоту епізодів апное/гіпопное, збільшує ФВ ЛШ і дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою, проте не покращує прогноз і не знижує частоту госпіталізацій, спричинених СН [287].

Нещодавно в РКД SERVE-HF було встановлено, що адаптивна сервовентиляція (ASV), яку застосовували в пацієнтів із СНзнижФВ і ПДС (переважно у вигляді ЦАС), збільшувала загальну та серцево-судинну смертність. Отже, ASV не слід призначати хворим із СНзнижФВ і ПДС.

8.16. Клапанні вади серця

Клапанні вади серця можуть спричиняти або провокувати виникнення СН. Хворі із СН та супутніми клапанними вадами серця формують групу високого ризику. Отже, вибір тактики ведення пацієнта має ґрунтуватися на ретельній оцінці ризику/користі різних лікувальних заходів. Бажано, щоб оцінку здійснювала багатопрофільна команда спеціалістів із відповідним досвідом у питаннях клапанних вад серця. Необхідно, щоб до складу цієї команди ввішли

Таблиця 40. Лікування, яке не рекомендовано призначати за певних супутніх захворювань у хворих на СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Апное уві сні		
Не рекомендовано призначати ASV пацієнтам із СНзнижФВ і ПДС (переважно у вигляді ЦАС) через збільшення загальної та серцево-судинної смертності	III	B
Цукровий діабет		
Не рекомендовано призначати тіазолідиндіони (глітазони) пацієнтам із СН через збільшення ризику погіршення перебігу захворювання та госпіталізацій, спричинених СН	III	A
Артрит		
Не рекомендовано призначати НПЗП або інгібітори циклооксигенази-2 пацієнтам із СН через збільшення ризику погіршення перебігу захворювання та госпіталізацій, спричинених СН	III	B

Таблиця 41. Рекомендації з лікування вад серця у хворих на СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Слід обговорити доцільність виконання стрес-ЕхоКГ із низькими дозами добутаміну в симптомних хворих зі зниженою ФВ ЛШ та «низькошвидкісним/низькоградієнтним» аортальним стенозом (площа аортального отвору <1 см², ФВ ЛШ <40%, середній градієнт тиску <40 мм рт. ст.) Мета – ідентифікувати хворих із тяжким аортальним стенозом, яким можна виконувати протезування клапана	**IIa**	**C**
Рекомендовано проведення TAIK хворим із тяжким аортальним стенозом, яким, за рішенням команди фахівців, не можна виконувати хірургічне втручання і в яких очікувана тривалість життя після TAIK перевищуватиме 1 рік	**I**	**B**
Слід обговорити доцільність проведення TAIK у хворих високого ризику з тяжким аортальним стенозом, яким іще можна виконати хірургічне втручання, проте в яких TAIK, за висновком команди фахівців, має переваги через індивідуальні особливості профілю ризику та анатомії	**IIa**	**A**
За тяжкої аортальної недостатності рекомендовано здійснювати (за відсутності протипоказань) пластику або протезування аортального клапана всім хворим зі скаргами, а також тим безсимптомним пацієнтам, у яких ФВ ЛШ ≤50%	**I**	**C**
Рекомендовано призначати медикаментозну терапію, що ґрунтується на доказах, пацієнтам із СНзнижФВ. Мета – зменшити функціональну мітральну недостатність	**I**	**C**
Слід обговорити доцільність проведення комбінованого хірургічного втручання на клапані та коронарних артеріях у маніфестних хворих із СД ЛШ (ФВ ЛШ <30%), які потребують реваскуляризації для корекції стенокардії, резистентної до медикаментозної терапії	**IIa**	**C**
Можна обговорити доцільність проведення ізольованого хірургічного втручання для корекції мітральної недостатності неішемічного генезу в окремих пацієнтів із тяжкою функціональною мітральною недостатністю і тяжкою СД ЛШ (ФВ ЛШ <30%). Мета – уникнути або відтермінувати проведення трансплантації серця	**IIb**	**C**
Примітка. TAIK – трансаортальна імплантація клапана.		

кардіолог, який має досвід роботи з хворими на СН, кардіохірург, інтервенційний кардіолог (якщо обговорюється доцільність катетерної корекції структури клапана), променевий діагност та анестезіолог.

Усім хворим слід отримувати оптимальну медикаментозну терапію. Пацієнтам із СНзнижФВ фармакологічне лікування планують відповідно до алгоритму. Хворим із тяжким аортальним стенозом доцільно призначати вазодилататори (ІАПФ, БРА, антагоністи кальцію, гідралазин, нітрати), проте так, щоб уникнути розвитку артеріальної гіпотензії.

9. Механічна підтримка кровообігу і трансплантація серця

9.1. Механічна підтримка кровообігу

У пацієнтів із гострою чи хронічною СН, які не можуть бути стабілізовані за допомогою медикаментозної терапії, можна застосовувати системи механічної підтримки кровообігу (МПК) для розвантаження неспроможного шлуночка та підтримки достатньої перфузії периферичних органів. Пацієнти у стані кардіогенного шоку, як правило, потребують підключення до екстракорпоральних систем життєзабезпечення, але їх використовують короткий період, і в цей час слід планувати подальшу стратегію. Пацієнтам із рефрактерною ХСН можуть бути імплантовані постійні пристрої допомоги ЛШ (ПДЛШ).

9.1.1. Механічна підтримка кровообігу на кінцевій стадії ХСН

Трансплантація серця завжди була обмеженою опцією для пацієнтів у кінцевій стадії ХСН. Зростання кількості пацієнтів із рефрактерною ХСН і неготовність суспільства до донорства органів зумовлюють тривале перебування в списку очікування на трансплантацію [288]. Понад 60% трансплантацій виконують у Европі в пацієнтів за високоургентними показаннями, залишаючи обмаль шансів дочекатися пацієнтам із менш ургентними станами. Втричі більше пацієнтів потрапляють у лист очікування, аніж реально виконують трансплантацій; рівень смертності серед них у 2013 році становив 21,7% [288]. Останні дані свідчать про те, що пацієнти, які перебувають на підтримці ПДЛШ, мають кращі показники виживання в очікуванні трансплантації [289].

Таблиця 42. Показання до механічної підтримки кровообігу	
Міст до прийняття рішення / міст до іншого мосту	**Застосування короткочасної МПК (наприклад, систем екстракорпорального життєзабезпечення чи екстракорпоральної мембранної оксигенації) у пацієнтів, які перебувають у стані кардіогенного шоку, до стабілізації гемодинаміки та перфузії периферичних органів, виключення протипоказань до тривалої МПК (ураження мозку після реанімації) і визначення подальших стратегій допомоги (імплантація ПДЛШ, трансплантація серця)**
Міст до зарахування у кандидати на трансплантацію	**Застосування МПК (зазвичай ПДЛШ) для покращення функціонування периферичних органів з метою переведення пацієнта у категорію кандидатів на трансплантацію серця**
Міст до трансплантації	**Застосування МПК (зазвичай ПДЛШ або пристроїв бівентрикулярної підтримки) для підтримки життя пацієнта, який має високий ризик померти в очікуванні донорського органа**
Міст до відновлення	**Застосування МПК (частіше ПДЛШ) для підтримки життя пацієнта, доки функція серця відновиться достатньою мірою, щоб можна було відключити МПК**
Пожиттєва терапія	**Довготривале застосування МПК (ПДЛШ) як альтернативи трансплантації у пацієнтів із кінцевою стадією СН, які не підходять для трансплантації або з високою ймовірністю не доживуть до неї**

У зв'язку з цим пристрої МПК, особливо ПДЛШ, дедалі частіше розглядають як альтернативу трансплантації серця. Спершу ПДЛШ розробляли як короткочасний міст до трансплантації [290], тепер їх застосовують упродовж місяців і навіть років у хворих, яким доводиться довго чекати (на сьогодні лише 10% пацієнтів із пристроями МПК як мосту до трансплантації отримують донорський орган протягом 1 року), або як пожиттєву терапію у хворих, котрі не підходять для трансплантації. Високі показники 2-3-річної виживаності ретельно відібраних пацієнтів, яким імплантують сучасні моделі пристроїв постійного кровоплину, зіставні з ранньою виживаністю після трансплантації серця [291].

9.2. Трансплантація серця

Таблиця 43. Трансплантація серця: показання і протипоказання	
Показання та умови	**Кінцева стадія СН із вираженими симптомами й поганим прогнозом, вичерпані альтернативні можливості терапії. Пацієнт мотивований, достатньо поінформований і емоційно стабільний. Пацієнт здатний дотримуватися режиму інтенсивної терапії після операції**
Протипоказання	**Активна інфекція. Тяжке захворювання периферичних артерій або цереброваскулярне захворювання. Фармакологічно неконтрольована легенева гіпертензія (слід розглянути можливість імплантації ПДЛШ із подальшим переглядом кандидатури на трансплантацію). Онкологічні захворювання (за участю онкологів слід визначати ризик рецидиву онкологічної патології у кожного пацієнта). Неконтрольована ниркова дисфункція (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Системне захворювання з поліорганним ураженням. Інші серйозні супутні захворювання з поганим прогнозом. ІМТ перед трансплантацією >35 кг/м^2 (рекомендовано знизити вагу до ІМТ<35 кг/м^2). Алкогольна чи наркотична залежність. Недостатня соціальна підтримка пацієнта для забезпечення належного догляду в амбулаторних умовах**

10. Рекомендації щодо амбулаторного нагляду

10.1. Загальні положення

Усі пацієнти з ХСН, зважаючи на серйозний клінічний прогноз, потребують диспансерного нагляду.

Основними завданнями лікаря під час спостереження пацієнта з ХСН на амбулаторному етапі мають бути: якнайдовше підтримання досягнутого у стаціонарі ефекту стабілізації клініко-гемодинамічного стану; запобігання наступним госпіталізаціям із приводу декомпенсації кровообігу та з інших серцево-судинних причин; сприяння досягненню

пацієнтом максимально можливої тривалості життя. Цього досягають а) завдяки регулярному контролю клінічного стану пацієнта та ретельному дотриманню ним рекомендацій щодо прийому ліків, способу життя, самодогляду (див. 11) і б) за необхідності корекції рекомендованої терапії з урахуванням її переносимості.

Важливе значення має лікування супутніх патологічних станів.

10.2. Терміни клінічного огляду

1. Після виписки зі стаціонару:

1-й візит – протягом перших 7-14 днів;

2-й візит – через 1 міс після першого візиту;

3-й візит – через 3 міс після виписки.

2. Надалі:

– за умови задовільного клініко-функціонального стану (NYHA I-II) – кожні 3-6 міс;

– за стабільно тяжкої ХСН (NYHA III-IV), якщо пацієнт не потребує стаціонарного лікування – не рідше одного разу на місяць.

10.3. Дії лікаря, рекомендовані за диспансерного спостереження

1. Загально-клінічне обстеження, оцінка волемічного статусу.

2. ЕКГ, вимірювання АТ.

3. Контроль і підтримка мотивації дотримання пацієнтом рекомендацій, за необхідності їх корекція.

4. Лабораторні аналізи:

– K^+, креатинін плазми через 1 тиж, 1, 3 та 6 міс від початку прийому ІАПФ (БРА) і/або АМР;

– інші – за рішенням лікаря з урахуванням клінічної ситуації та характеру лікування.

11. Трудова експертиза

Хворі на ХСН клінічних стадій II А, II Б і III є непрацездатними.

Рішення щодо працездатності пацієнтів із СН I стадії приймають органи медично-трудової експертизи індивідуально щодо кожного пацієнта з урахуванням основного захворювання, його клінічного перебігу та характеру трудової діяльності.

Таблиця 44. Ключові теми й навички самодопомоги для навчання пацієнтів, а також професійні заходи щодо оптимізації процесу навчання та сприяння спільному ухваленню рішень

Тема навчання	Навички пацієнта	Професійні дії лікаря
Визначення етіології, закономірностей перебігу СН та прогнозу	Розуміти причини розвитку СН, появи симптомів та закономірності перебігу захворювання. Ухвалювати реалістичні рішення, у тому числі щодо лікування наприкінці життя	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією з урахуванням рівня освіти й компетенції в питаннях здоров'я. Виявити перешкоди в комунікації і постійно забезпечувати інформацією. Коректно інформувати щодо прогнозу на момент встановлення діагнозу, під час ухвалення рішень про лікування, за зміни клінічного стану та в будь-який час за запитом пацієнта
Моніторування симптомів і самодопомога	Відстежувати й розпізнавати зміни симптомів та ознак. Знати, як і коли зв'язуватися з лікарем. Спираючись на професійні поради, вміти самостійно керувати діуретичною терапією та регулювати вживання рідини	Забезпечити пацієнта індивідуалізованою інформацією для сприяння самодопомозі, наприклад: у разі наростання задишки чи набряків або несподіваного збільшення маси тіла на >2 кг за 3 дні пацієнт може збільшити дозу діуретика і/або повідомити про це фахівців; застосовувати гнучкий режим діуретичної терапії; застосовувати препарати у пакуваннях із нагадуванням про прийняту дозу
Фармакотерапія	Розуміти показання, режими дозування та побічні ефекти призначених препаратів. Розпізнавати основні побічні ефекти і знати, коли слід повідомити про них фахівця. Знати переваги від прийому ліків відповідно до призначень	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією про дозування, ефекти й побічні дії препаратів
Імплантовані пристрої і черезшкірні/хірургічні втручання	Розуміти показання, цілі процедур та імплантації пристроїв. Розпізнавати основні ускладнення і знати, коли слід повідомити про них фахівця	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією про переваги й побічні ефекти. Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією щодо регулярного контролю функціонування пристрою, регламенту планового обслуговування

Імунізація	**Пройти імунізацію проти грипу та пневмококової інфекції**	**Надати пацієнтові інформацію про місцеву практику імунізації**
Харчування і вживання алкоголю	**Уникати надмірного вживання рідини. Вміти розпізнавати потребу в необхідності змінити кількість вживання рідини: збільшувати – в періоди спеки та високої вологості; обмежувати до 1,5-2 л/добу – за тяжкої СН для полегшення симптомів і застійних явищ; моніторувати масу тіла й не допускати недоїдання; харчуватися здоровою їжею, уникати надмірного вживання солі (>6 г/добу), підтримувати здорову масу тіла; уникати надмірного вживання алкоголю**	**Індивідуалізувати інформацію щодо вживання рідини з урахуванням маси тіла, періодів спеки та високої вологості. Коригувати настанови під час періодів гострої декомпенсації і продовжувати переглядати обмеження протягом усього подальшого життя пацієнта. Прив'язати настанови щодо вживання алкоголю до конкретної етіології СН, наприклад, у разі алкогольної кардіоміопатії необхідно повністю заборонити вживання алкоголю. Повідомити пацієнта про прийнятні межі вживання алкоголю: 20 мл/добу для чоловіків і 10 мл/добу для жінок у перерахунку на чистий етиловий спирт (10 мл етанолу міститься в склянці вина, 0,25 л пива, чарці дистильованого напою)**
Куріння і вживання наркотичних речовин	**Припинити курити і вживати наркотичні речовини**	**Звернутися за порадою до фахівця з припинення куріння та замісної терапії синдрому відміни. Розглянути направлення на когнітивно-поведінкову терапію та психологічну консультацію, якщо пацієнт висловлює потребу в такій підтримці для припинення куріння**
Фізкультура	**Регулярно займатися фізкультурою до легкої чи помірної задишки**	**Порадити пацієнтові вправи з урахуванням фізичних та функціональних обмежень. Залучити пацієнта до тренувальної програми, якщо це можливо**
Подорожі та дозвілля	**Планувати поїздки та дозвілля відповідно до фізичної спроможності. Усвідомлювати ризик небажаних реакцій на сонячне опромінення у разі прийому деяких препаратів (наприклад, аміодарону). Усвідомлювати ефект зменшення оксигенації на висоті. Під час перельотів тримати ліки в ручному багажі, мати при собі список щодо призначеного лікування з дозами та назвами препаратів**	**Повідомляти пацієнта про можливі місцеві особливості правил кермування, пов'язані з ІКД. Повідомляти про можливі спрацьовування металошукачів в аеропортах за наявності ІКД**
Сон і дихання (див. 8.15)	**Розпізнавати проблеми зі сном, їх зв'язок із СН і вміти покращувати умови сну**	**Надати пацієнту поради щодо часу прийому діуретиків, комфортних умов сну, апаратної підтримки. За наявності розладів дихання під час сну порадити заходи для зниження/контролю маси тіла**
Сексуальна активність	**Усвідомлювати можливість сексуальної активності, якщо вона не провокує значні симптоми. Розпізнавати проблеми із сексуальною активністю, їх зв'язок із СН та призначеним лікуванням, знати про можливості лікування еректильної дисфункції**	**Надати пацієнтові поради щодо усунення факторів, які спричиняють розвиток еректильної дисфункції і доступних засобів фармакотерапії еректильної дисфункції. За необхідності направляти пацієнтів до фахівців із сексопатології**
Психосоціальні аспекти	**Розуміти, що депресія і когнітивна дисфункція частіше спостерігаються у людей із СН і що вони можуть впливати на прихильність до лікування. Розпізнавати психологічні проблеми, які можуть бути пов'язані зі змінами способу життя, фармакотерапією, імплантованими пристроями та іншими процедурами (у тому числі МПК і трансплантацією серця)**	**Регулярно спілкуватися з пацієнтом щодо перебігу захворювання, можливостей лікування та самодопомоги. Залучати сім'ю та осіб, що здійснюють догляд за пацієнтом, до ведення СН та самодопомоги. За необхідності направляти пацієнта до фахівців із психологічної підтримки**

12. Профілактика розвитку СН

Таблиця 45. Заходи щодо профілактики розвитку СН		
Рекомендації	**Клас рекомендацій**	**Рівень доказів**
Рекомендовано лікувати АГ. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**A**
Рекомендовано лікувати статинами пацієнтів з ІХС або з високим ризиком її розвитку незалежно від наявності в них СД ЛШ. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**A**
Рекомендовано консультувати й призначати лікування, спрямоване на відмову від куріння та зменшення вживання алкоголю в осіб, які палять або вживають надмірну кількість алкоголю. Мета – відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**C**
Необхідно обговорити доцільність корекції інших факторів ризику розвитку СН (наприклад, ожиріння, порушення рівня глюкози в крові). Мета – відтермінування або запобігання розвитку СН	**IIa**	**C**
Необхідно обговорити доцільність призначення емпагліфлозину в пацієнтів із ЦД 2 типу. Мета – збільшення тривалості життя, відтермінування або запобігання розвитку СН	**IIa**	**B**
Рекомендовано призначати ІАПФ пацієнтам із безсимптомною СД ЛШ та ІМ в анамнезі. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**A**
Рекомендовано призначати ІАПФ пацієнтам із безсимптомною СД ЛШ без ІМ в анамнезі. Мета – відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**B**
Необхідно обговорити доцільність призначення ІАПФ пацієнтам зі стабільною ІХС, навіть якщо вони не мають СД ЛШ. Мета – відтермінування або запобігання розвитку СН	**IIa**	**A**
Рекомендовано призначати бета-адреноблокатори пацієнтам із безсимптомною СД ЛШ та ІМ в анамнезі. Мета – збільшення тривалості життя, відтермінування або запобігання розвитку СН	**I**	**B**

Література

1. Wang T.J. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-982.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-691.
3. Butler J., Fonarow G.C., Zile M.R., Lam C.S., Roessig L., Schelbert E.B., Shah S.J., Ahmed A., Bonow R.O., Cleland J.G.F., Cody R.J., Chioncel O., Collins S.P., Dunnmon P., Filippatos G., Lefkowitz M.P., Marti C.N., McMurray J.J., Misselwitz F., Nodari S., O'Connor C., Pfeffer M.A., Pieske B., Pitt B., Rosano G., Sabbah H.N., Senni M., Solomon S.D., Stockbridge N., Teerlink J.R., Georgiopoulou V.V., Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014; 2: 97-112.
4. Ponikowski P. (Chairperson) (Poland), Voors A.A. (Co-Chairperson) (The Netherlands), Anker S.D. (Germany), Bueno H. (Spain), Cleland J.G.F. (UK), Coats A.J.S. (UK), Falk V. (Germany), Gonzalez-Juanatey J.-R. (Spain), Harjola V.-P. (Finland), Jankowska E.A. (Poland), Jessup M. (USA), Linde C. (Sweden), Nihoyannopoulos P. (UK), Parissis J.T. (Greece), Pieske B. (Germany), Riley J.P. (UK), Rosano G.M.C. (UK/Italy), Ruilope L.M. (Spain), Ruschitzka F. (Switzerland), Rutten F.H. (The Netherlands), van der Meer P. (The Netherlands), Authors/Task Force Members and Document Reviewers. 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). European Heart Journal 2016; 37 (27): 2129-2200.
5. McMurray J.J.V. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010; 3623: 228-238.
6. Chen J., Normand S-L.T., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA 2011; 306: 1669-1678.
7. Dunlay S.M., Redfield M.M., Weston S.A., Therneau T.M., Hall Long K., Shah N.D., Roger V.L. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1695-1702.
8. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93: 1137-1146.
9. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202.
10. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M., Straus S.M.J.M., Hofman A., Deckers J.W., Witteman J.C.M., Stricker B.H.C. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J England; 2004; 25: 1614-1619.
11. Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H., Matias F., De Sousa A., Oliveira A.G. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 531-539.
12. van Riet E.E.S., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A.J., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014; 16: 772-777.
13. Filippatos G., Parissis J.T. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. Eur J Heart Fail 2011; 13: 467-471.
14. Rutten F.H., Cramer M.-J.M., Grobbee D.E., Sachs A.P.E., Kirkels J.H., Lammers J.-W.J., Hoes A.W. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2005; 26: 1887-1894.
15. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M., Landman M.J., Liem A.H., Rutten G.E.H.M., Hoes A.W. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012; 55: 2154-2162.
16. van Riet E.E.S., Hoes A.W., Wagenaar K.P., Limburg A., Landman M.A.J., Rutten F.H. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016.
17. Abhayaratna W.P., Smith W.T., Becker N.G., Marwick T.H., Jeffery I.M., McGill D.A. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. Med J Aust 2006; 184: 151-154.
18. Tiller D., Russ M., Greiser K.H., Nuding S., Ebelt H., Kluttig A., Kors J.A., Thiery J., Bruegel M., Haerting J., Werdan K. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population – the CARLA study. PLoS One 2013; 8: e59225.
19. Mureddu G.F., Agabiti N., Rizzello V., Forastiere F., Latini R., Cesaroni G., Masson S., Cacciatore G., Colivicchi F., Uguccioni M., Perucci C.A., Boccanelli A. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. Eur J Heart Fail 2012; 14: 718-729.
20. Badano L.P., Albanese M.C., De Biaggio P., Rozbowsky P., Miani D., Fresco C., Fioretti P.M. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 253-261.
21. Philbin E.F., Rocco T.A., Lindenmuth N.W., Ulrich K., Jenkins P.L. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med 2000; 109: 605-613.
22. Magana-Serrano J.A., Almahmeed W., Gomez E., Al-Shamiri M., Adgar D., Sosner P., Herpin D. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study). Am J Cardiol 2011; 108: 1289-1296.
23. Peyster E., Norman J., Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. J Card Fail 2004; 10: 49-54.
24. Hellermann J.P., Jacobsen S.J., Reeder G.S., Lopez-Jimenez F., Weston S.A., Roger V.L. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. Am Heart J 2003; 145: 742-748.
25. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M.C., Drozdz J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A.A., Nielsen O.W., Zannad F., Tavazzi L., Crespo-Leiro M. 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: 808-817.
26. Davie P., Francis C.M., Caruana L., Sutherland G.R., McMurray J.J. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM 1997; 90: 335-339.
27. Mant J., Doust J., Roalfe A., Barton P., Cowie M.R., Glasziou P., Mant D., McManus R.J., Holder R., Deeks J., Fletcher K., Qume M., Sohanpal S., Sanders S., Hobbs F.D.R. 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 Technol Assess 2009; 13: 1-207, iii.
28. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A., Valk M.J., van Velzen E., Wielders J.P., Zuithoff N.P., Rutten F.H., Hoes A.W. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail 2011; 13: 518-527.
29. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev 2006; 11: 95-107.
30. Kelder J.C., Cramer M.J., van Wijngaarden J., van Tooren R., Mosterd A., Moons K.G.M., Lammers J.W., Cowie M.R., Grobbee D.E., Hoes A.W. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation 2011; 124: 2865-2873.
31. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J., Landman M.J., Zuithoff N.P.A., Liem A.H., Hoes A.W. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. Eur J Heart Fail 2015; 17: 187-195.
32. Rutten F.H., Moons K.G.M., Cramer M.-J.M., Grobbee D.E., Zuithoff N.P.A., Lammers J.-W.J., Hoes A.W. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. BMJ 2005; 331: 1379.
33. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Chalmers G.W., Dunn F.G., McMurray J.J.V. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail 2009; 11: 130-139.
34. Daniels L.B., Clopton P., Bhalla V., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Abraham W.T., Wu A.H.B., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A., Maisel A.S. How obesity affects the cutpoints for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am Heart J 2006; 151: 999-1005.
35. Wong C.M., Hawkins N.M., Jhund P.S., MacDonald M.R., Solomon S.D., Granger C.B., Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Petrie M.C., McMurray J.J.V. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1845-1854.
36. Wong C.M., Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Gardner R.S., Ariti C.A., Poppe K.K., Earle N., Whalley G.A., Squire I.B., Doughty R.N., McMurray J.J.V. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Eur Heart J 2014; 35: 2714-2721.
37. Dokainish H., Nguyen J.S., Bobek J., Goswami R., Lakkis N.M. 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. Eur J Echocardiogr 2011; 12: 857-864.
38. Nagueh S.F., Bhatt R., Vivo R.P., Krim S.R., Sarvari S.I., Russell K., Edvardsen T., Smiseth O.A., Estep J.D. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging 2011; 4: 220-227.

39. Voigt J.-U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houle H., Baumann R., Pedri S., Ito Y., Abe Y., Metz S., Song J.H., Hamilton J., Sengupta P.P., Kolias T.J., d'Hooge J., Aurigemma G.P., Thomas J.D., Badano L.P. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 1-11.
40. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbely A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. 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. Eur Heart J 2007; 28: 2539-2550.
41. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011; 32: 670-679.
42. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 233-270.
43. Caballero L., Kou S., Dulgheru R., Gonjilashvili N., Athanassopoulos G.D., Barone D., Baroni M., Cardim N., Gomez de Diego J.J., Oliva M.J., Hagendorff A., Hristova K., Lopez T., Magne J., Martinez C., de la Morena G., Popescu B.A., Penicka M., Ozyigit T., Rodrigo Carbonero J.D., Salustri A., Van De Veire N., Von Bardeleben R.S., Vinereanu D., Voigt J.-U., Zamorano J.L., Bernard A., Donal E., Lang R.M., Badano L.P., Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 1031-1041.
44. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1753-1760.
45. Gilman G., Nelson T.A., Hansen W.H., Khandheria B.K., Ommen S.R. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 2007; 20: 199-209.
46. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165-193.
47. Nishimura R.A., Appleton C.P., Redfield M.M., Ilstrup D.M., Holmes D.R., Tajik A.J. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1226-1233.
48. Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P., Miller F.A., Oh J.K., Redfield M.M., Tajik A.J. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. Circulation 2000; 102: 1788-1794.
49. Thomas J.T., Kelly R.F., Thomas S.J., Stamos T.D., Albasha K., Parrillo J.E., Calvin J.E. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med 2002; 112: 437-445.
50. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J.U., Zamorano J.L. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30: 278-289.
51. Garnier F., Eicher J.-C., Jazayeri S., Bertaux G., Bouchot O., Aho L.-S., Wolf J.-E., Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2014; 16: 648-654.
52. Gonzalez J.A., Kramer C.M. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr Heart Fail Rep 2015; 12: 276-283.
53. Kilner P.J., Geva T., Kaemmerer H., Trindade P.T., Schwitter J., Webb G.D. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31: 794-805.
54. Moon J.C., Messroghli D.R., Kellman P., Piechnik S.K., Robson M.D., Ugander M., Gatehouse P.D., Arai A.E., Friedrich M.G., Neubauer S., Schulz-Menger J., Schelbert E.B. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson 2013; 15: 92.
55. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G., Ho V.B., Jerosch-Herold M., Kramer C.M., Manning W.J., Patel M., Pohost G.M., Stillman A.E., White R.D., Woodard P.K., Harrington R.A., Anderson J.L., Bates E.R., Bridges C.R., Eisenberg M.J., Ferrari V.A., Grines C.L., Hlatky M.A., Jacobs A.K., Kaul S., Lichtenberg R.C., Lindner J.R., Moliterno D.J., Mukherjee D., Rosenson R.S., Schofield R.S., Shubrooks S.J., Stein J.H., Tracy C.M., Weitz H.H., Wesley D.J. ACCF/ ACR/ AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. Circulation 2010; 121: 2462-2508.
56. Yoshida A., Ishibashi-Ueda H., Yamada N., Kanzaki H., Hasegawa T., Takahama H., Amaki M., Asakura M., Kitakaze M. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2013; 15: 166-175.
57. Bonow R.O., Castelvecchio S., Panza J.A., Berman D.S., Velazquez E.J., Michler R.E., She L., Holly T.A., Desvigne-Nickens P., Kosevic D., Rajda M., Chrzanowski L., Deja M., Lee K.L., White H., Oh J.K., Doenst T., Hill J.A., Rouleau J.L., Menicanti L. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. JACC Cardiovasc Imaging 2015; 8: 1121-1129.
58. McDiarmid A.K., Loh H., Nikitin N., Cleland J.G., Ball S.G., Greenwood J.P., Plein S., Sparrow P. Predictive power of late gadolinium enhancement for myocardial recovery in chronic ischaemic heart failure: a HEART sub-study. ESC Heart Fail 2014; 1: 146-153.
59. Cleland J.G.F., Calvert M., Freemantle N., Arrow Y., Ball S.G., Bonser R.S., Chattopadhyay S., Norell M.S., Pennell D.J., Senior R. The heart failure revascularization trial (HEART). Eur J Heart Fail 2011; 13: 227-233.
60. Haneder S., Kucharczyk W., Schoenberg S.O., Michaely H.J. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. Top Magn Reson Imaging 2015; 24: 57-65.
61. Beller G.A., Heede R.C. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. J Cardiovasc Transl Res 2011; 4: 416-424.
62. Gonzalez-Lopez E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M., Robles C., Bornstein B., Salas C., Lara-Pezzi E., Alonso-Pulpon L., Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015; 36: 2585-2594.
63. Beanlands R.S.B., Nichol G., Huszti E., Humen D., Racine N., Freeman M., Gulenchyn K.Y., Garrard L., de Kemp R., Guo A., Ruddy T.D., Benard F., Lamy A., Iwanochko R.M. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2002-2012.
64. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Eur J Heart Fail 2015; 17: 367-373.
65. Jolicoeur E.M., Dunning A., Castelvecchio S., Dabrowski R., Waclawiw M.A., Petrie M.C., Stewart R., Jhund P.S., Desvigne-Nickens P., Panza J.A., Bonow R.O., Sun B., San T.R., Al-Khalidi H.R., Rouleau J.L., Velazquez E.J., Cleland J.G.F. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2092-2100.
66. Maisel A., Mueller C., Adams K., Anker S.D., Aspromonte N., Cleland J.G.F., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., DiSomma S., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Jourdain P., Komajda M., Liu P.P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M.S., Peacock W.F., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C.W., Zannad F., Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008; 10: 824-839.
67. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Helio T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A., Schultheiss H.-P., Seggewiss H., Tavazzi L., Thiene G., Yilmaz A., Charron P., Elliott P.M. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013; 34: 2636-2648.
68. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001; 357: 1385-1390.
69. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
70. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995; 273: 1450-1456.
71. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., Cleland J.G.F., Horowitz J.D., Massie B.M., Ryden L., Thygesen K., Uretsky B.F., Ryden L., Thygesen K., Uretsky B.F. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999; 100: 2312-2318.
72. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.

73. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U., Filippatos G., Ponikowski P., Zannad F., Amir O., Chioncel O., Leiro M.C., Drozdz J., Erglis A., Fazlibegovic E., Fonseca C., Fruhwald F., Gatzov P., Goncalvesova E., Hassanein M., Hradec J., Kavoliuniene A, Lainscak M., Logeart D., Merkely B., Metra M., Persson H., Seferovic P., Temizhan A., Tousoulis D., Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1173-1184.
74. Hjalmarson A., Goldstein S. Fagerberg B., Wedel H., Waagstein F., Kjekshus J., Wikstrand J., El Allaf D., Vitovec J., Aldershvile J., Halinen M., Dietz R., Neuhaus K.L., Janosi A., Thorgeirsson G., Dunselman P.H., Gullestad L., Kuch J., Herlitz J., Rickenbacher P., Ball S., Gottlieb S., Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). JAMA 2000; 283: 1295-1302.
75. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., Katus H.A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Roecker E.B., Schultz M.K., DeMets D.L. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-1658.
76. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-2007.
77. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
78. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S., van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D., Ferrari R., Lechat P., Soler-Soler J., Tavazzi L., Spinarova L., Toman J., Bohm M., Anker S.D., Thompson S.G., Poole-Wilson P.A., SENIORS Investigators. 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: 215-225.
79. Packer M. 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: 2194-2199.
80. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., Colucci W.S., Fowler M.B., Gilbert E.M., Shusterman N.H. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-1355.
81. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-717.
82. Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., van Veldhuisen D.J., Swedberg K., Shi H., Vincent J., Pocock S.J., Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11-21.
83. Faris R.F., Flather M., Purcell H., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD003838.
84. Faris R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2002; 82: 149-158.
85. King J.B., Bress A.P., Reese A.D., Munger M.A. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2015; 35: 823-837.
86. Mangiafico S., Costello-Boerrigter L.C., Andersen I.A., Cataliotti A., Burnett J.C. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013; 34: 886-893.
87. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.
88. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875-885.
89. Granger C.B., McMurray J.J.V., Yusuf S., Held P., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., Pfeffer M.A., Swedberg K. 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. Lancet 2003; 362: 772-776.
90. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-1675.
91. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-533.
92. Ouyang A.-J., Lv Y.-N., Zhong H.-L.,Wen J.-H.,Wei X.-H., Peng H.-W., Zhou J., Liu L.-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2015; 115: 901-906.
93. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. Eur Heart J 2015; 36: 1831-1838.
94. van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J.G.M., Tuininga Y.S., Tijssen J.G.P., Alings A.M., Hillege H.L., Bergsma-Kadijk J.A., Cornel J.H., Kamp O., Tukkie R., Bosker H.A., van Veldhuisen D.J., van den Berg M.P., RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010; 362: 1363-1373.
95. Bavishi C., Khan A.R., Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015; 188: 99-101.
96. Freeman J.V., Reynolds K., Fang M., Udaltsova N., Steimle A., Pomernacki N.K., Borowsky L.H., Harrison T.N., Singer D.E., Go A.S. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2015; 8: 49-58.
97. Washam J.B., Stevens S.R., Lokhnygina Y., Halperin J.L., Breithardt G., Singer D.E., Mahaffey K.W., Hankey G.J., Berkowitz S.D., Nessel C.C., Fox K.A.A., Califf R.M., Piccini J.P., Patel M.R. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Lancet 2015; 385: 2363-2370.
98. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Esquivias G.B., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y.H., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016; 37 (38): 2893-2962.
99. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1223-1230.
100. Wyse D.G., Friedman P.L., Epstein A.E. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997; 337: 1576-1583.
101. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P., Greene H.L., Boczor S., Domanski M., Follmann D., Gent M., Roberts R.S. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000; 21: 2071-2078.
102. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S., Dorian P., Roy D., Sheldon R.S., Mitchell L.B., Green M.S., Klein G.J., O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-1302.
103. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet 1997; 350: 1417-1424.
104. Andrey J.L., Gomez-Soto F.M., Romero S.P., Escobar M.A., Garcia-Egido A.A., Garcia-Arjona R., Gomez F. GAMIC (Grupo para Atencion Medica Integrada de Cadiz). Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone: a propensity-matched study. Int J Cardiol 2011; 151: 175-181.
105. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G, McNulty S.E., Clapp-Channing N., Davidson-Ray L.D., Fraulo E.S., Fishbein D.P., Luceri R.M., Ip J.H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-237.
106. Torp-Pedersen C., Metra M., Spark P., Lukas M.A., Moullet C., Scherhag A., Komajda M., Cleland J.G.F., Remme W., Di Lenarda A., Swedberg K., Poole-Wilson P.A. The safety of amiodarone in patients with heart failure. J Card Fail 2007; 13: 340-45.
107. Piepoli M., Villani G.Q., Ponikowski P., Wright A., Flather M.D., Coats A.J. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. Int J Cardiol 1998; 66: 1-10.
108. Chatterjee S., Ghosh J., Lichstein E., Aikat S., Mukherjee D. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol 2012; 110: 607-613.
109. Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J.V., Gotzsche O., Levy S., Crijns H., Amlie J., Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678-2687.
110. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H., Arensberg D., Baker A., Friedman L., Greene H.L., Huther M.L., Richardson D.W. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781-788.

111. Theuns D.A.M.J., Smith T., Hunink M.G.M., Bardy G.H., Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Europace 2010; 12: 1564-1570.
112. Cook N.R., Ridker P.M. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. Ann Intern Med 2009; 150: 795-802.
113. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P., Roberts R.S., Hampton J.R., Hatala R., Fain E., Gent M., Connolly S.J. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 2481-2488.
114. Steinbeck G., Andresen D., Seidl K., Brachmann J., Hoffmann E., Wojciechowski D., Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B., Lupkovics G., Hofgartner F., Lubinski A., Rosenqvist M., Habets A., Wegscheider K., Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 361: 1427-1436.
115. Opreanu M., Wan C., Singh V., Salehi N., Ahmad J., Szymkiewicz S.J., Thakur R.K. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 1305-1309.
116. Zishiri E.T., Williams S., Cronin E.M., Blackstone E.H., Ellis S.G., Roselli E.E., Smedira N.G., Gillinov A.M., Glad J.A., Tchou P.J., Szymkiewicz S.J., Chung M.K. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6: 117-128.
117. Chung M.K., Szymkiewicz S.J., Shao M., Zishiri E., Niebauer M.J., Lindsay B.D., Tchou P.J. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 194-203.
118. Sanders G.D., Hlatky M.A., Owens D.K. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med 2005; 353: 1471-1480.
119. Steinberg B.A., Al-Khatib S.M., Edwards R., Han J., Bardy G.H., Bigger J.T., Buxton A.E., Moss A.J., Lee K.L., Steinman R., Dorian P., Hallstrom A., Cappato R., Kadish A.H., Kudenchuk P.J., Mark D.B., Inoue L.Y.T., Sanders G.D. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. JACC Heart Fail 2014; 2: 623-629.
120. Raphael C.E., Finegold J.A., Barron A.J., Whinnett Z.I., Mayet J., Linde C., Cleland J.G.F., Levy W.C., Francis D.P. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? Eur Heart J 2015; 36: 1676-1688.
121. Miller R.J.H., Howlett J.G., Exner D.V., Campbell P.M., Grant A.D.M., Wilton S.B. Baseline functional class and therapeutic efficacy of common heart failure interventions: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol 2015; 31: 792-799.
122. Hess P.L., Al-Khatib S.M., Han J.Y., Edwards R., Bardy G.H., Bigger J.T., Buxton A., Cappato R., Dorian P., Hallstrom A., Kadish A.H., Kudenchuk P.J., Lee K.L., Mark D.B., Moss A.J., Steinman R., Inoue L.Y.T., Sanders G. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015; 8: 179-186.
123. Stewart G.C., Weintraub J.R., Pratibhu P.P., Semigran M.J., Camuso J.M., Brooks K., Tsang S.W., Anello M.S., Nguyen V.T., Lewis E.F., Nohria A., Desai A.S., Givertz M.M., Stevenson L.W. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. J Card Fail 2010; 16: 106-113.
124. Merchant F.M., Jones P., Wehrenberg S., Lloyd M.S., Saxon L.A. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assoc 2014; 3: e001289.
125. Yap S.-C., Schaer B.A., Bhagwandien R.E., Kuhne M., Dabiri Abkenari L., Osswald S., Szili-Torok T., Sticherling C., Theuns D.A. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. Heart 2014; 100: 1188-1192.
126. Kini V., Soufi M.K., Deo R., Epstein A.E., Bala R., Riley M., Groeneveld P.W., Shalaby A., Dixit S. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2388-2394.
127. Alsheikh-Ali A.A., Homer M., Maddukuri P.V., Kalsmith B., Estes N.A.M, Link M.S. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 784-789.
128. Bardy G.H., Smith W.M., Hood M.A., Crozier I.G., Melton I.C., Jordaens L., Theuns D., Park R.E., Wright D.J., Connelly D.T., Fynn S.P., Murgatroyd F.D., Sperzel J., Neuzner J., Spitzer S.G., Ardashev A.V., Oduro A., Boersma L., Maass A.H., van Gelder I.C., Wilde A.A., van Dessel P.F., Knops R.E., Barr C.S., Lupo P., Cappato R., Grace A.A. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. N Engl J Med 2010; 363: 36-44.
129. Aziz S., Leon A.R., El-Chami M.F. The subcutaneous defibrillator. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1473-1479.
130. Olde Nordkamp L.R.A., Knops R.E., Bardy G.H., Blaauw Y., Boersma L.V.A., Bos J.S., Delnoy P.P.H.M., van Dessel P.F.H.M., Driessen A.H.G., de Groot J.R., Herrman J.P.R., Jordaens L.J.L.M., Kooiman K.M., Maass A.H., Meine M., Mizusawa Y., Molhoek S.G., van Opstal J., Tijssen J.G.P., Wilde A.A.M. Rationale and design of the PRAETORIAN trial: a Prospective, RAndomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy. Am Heart J 2012; 163: 753-760, e2.
131. Burke M.C., Gold M.R., Knight B.P., Barr C.S., Theuns D.A.M.J., Boersma L.V.A., Knops R.E., Weiss R., Leon A.R., Herre J.M., Husby M., Stein K.M., Lambiase P.D. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1605-1615.
132. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.-H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., van Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. Eur Heart J 2015; 36: 2793-2867.
133. Sohaib S.M.M.A., Finegold J.A., Nijjer S.S., Hossain R., Linde C., Levy W.C., Sutton R., Kanagaratnam P., Francis D.P., Whinnett Z.I. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. JACC Heart Fail 2015; 3: 327-336.
134. Cleland J.G., Abraham W.T., Linde C., Gold M.R., Young J.B., Claude Daubert J., Sherfesee L., Wells G.A., Tang A.S.L. 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. Eur Heart J 2013; 34: 3547-3556.
135. Cleland J.G.F., Mareev Y., Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? Eur Heart J 2015; 36: 1948-1951.
136. Woods B., Hawkins N., Mealing S., Sutton A., Abraham W.T., Beshai J.F., Klein H., Sculpher M., Plummer C.J., Cowie M.R. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015; 101: 1800-1806.
137. Zusterzeel R., Selzman K.A., Sanders W.E., Canos D.A., O'Callaghan K.M., Carpenter J.L., Pina I.L., Strauss D.G. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med 2014; 174: 1340-1348.
138. Linde C., Stahlberg M., Benson L., Braunschweig F., Edner M., Dahlstrom U., Alehagen U., Lund L.H. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. Europace 2015; 17: 424-431.
139. Ruschitzka F., Abraham W.T., Singh J.P., Bax J.J., Borer J.S., Brugada J., Dickstein K., Ford I., Gorcsan J., Gras D., Krum H., Sogaard P., Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013; 369: 1395-1405.
140. Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., Dickstein K., Ford I., Gorcsan J., Gras D., Krum H., Sogaard P., Holzmeister J., Brugada J., Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J 2015; 36: 1983-1989.
141. Curtis A.B., Worley S.J., Adamson P.B., Chung E.S., Niazi I., Sherfesee L., Shinn T., St John Sutton M. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013; 368: 1585-1593.
142. Brignole M., Botto G., Mont L., Iacopino S., De Marchi G., Oddone D., Luzi M., Tolosana J.M., Navazio A., Menozzi C. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J 2011; 32: 2420-2429.
143. Stavrakis S., Garabelli P., Reynolds D.W. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2012; 14: 1490-1497.
144. Doshi R.N., Daoud E.G., Fellows C., Turk K., Duran A., Hamdan M.H., Pires L.A., PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16: 1160-1165.
145. Senni M., Paulus W.J., Gavazzi A., Fraser A.G., Diez J., Solomon S.D., Smiseth O.A., Guazzi M., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Tschope C., Metra M., Hummel S.L., Edelmann F., Ambrosio G., Stewart Coats A.J., Filippatos G.S., Gheorghiade M., Anker S.D., Levy D., Pfeffer M.A., Stough W.G., Pieske B.M. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. Eur Heart J 2014; 35: 2797-815.
146. Ferrari R., Bohm M., Cleland J.G.F., Paulus W.J.S., Pieske B., Rapezzi C., Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. Eur J Heart Fail 2015; 17: 665-671.

147. Ather S., Chan W., Bozkurt B., Aguilar D., Ramasubbu K., Zachariah A.A., Wehrens X.H.T., Deswal A. 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: 998-1005.
148. Henkel D.M., Redfield M.M., Weston S.A., Gerber Y., Roger V.L. Death in heart failure: a community perspective. Circ Heart Fail 2008; 1: 91-97.
149. 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. Eur J Prev Cardiol 2016; 23: 78-85.
150. Lewis E.F., Lamas G.A., O'Meara E., Granger C.B., Dunlap M.E., McKelvie R.S., Probstfield J.L., Young J.B., Michelson E.L., Halling K., Carlsson J., Olofsson B., McMurray J.J.V., Yusuf S., Swedberg K., Pfeffer M.A. 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: 83-91.
151. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Anderson S., Donovan M., Iverson E., Staiger C., Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456-2467.
152. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J.V., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-781.
153. Cleland J.G.F., Tendera M., Adamus J., Freemantle N., Polonski L., Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338-2345.
154. Mulder B.A., van Veldhuisen D.J., Crijns H.J.G.M., Bohm M., Cohen-Solal A., Babalis D., Roughton M., Flather M.D., Coats A.J.S., van Gelder I.C. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. Eur J Heart Fail 2012; 14: 1171-1178.
155. van Veldhuisen D.J., Cohen-Solal A., Bohm M., Anker S.D., Babalis D., Roughton M., Coats A.J.S., Poole-Wilson P.A., Flather M.D. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 2150-2158.
156. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L., Zile M.R., Young J.B., Kitzman D.W., Love T.E., Aronow W.S., Adams K.F., Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation 2006; 114: 397-403.
157. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., Clausell N., Desai A.S., Diaz R., Fleg J.L., Gordeev I., Harty B., Heitner J.F., Kenwood C.T., Lewis E.F., O'Meara E., Probstfield J.L., Shaburishvili T., Shah S.J., Solomon S.D., Sweitzer N.K., Yang S., McKinlay S.M. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370: 1383-1392.
158. McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K., Granger C.B., Held P., Michelson E.L., Olofsson B., Yusuf S., Pfeffer M.A. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-771.
159. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887-1898.
160. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Burnier M., Ambrosioni E., Caufield M., Coca A., Olsen M.H., Tsioufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clement D.L., Gillebert T.C., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hitij J.B., Caulfield M., De Buyzere M., De Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Ryden L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsioufis C., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. 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). Eur Heart J 2013; 34: 2159-2219.
161. Sakata Y., Shiba N., Takahashi J., Miyata S., Nochioka K., Miura M., Takada T., Saga C., Shinozaki T., Sugi M., Nakagawa M., Sekiguchi N., Komaru T., Kato A., Fukuchi M., Nozaki E., Hiramoto T., Inoue K., Goto T., Ohe M., Tamaki K., Ibayashi S., Ishide N., Maruyama Y., Tsuji I., Shimokawa H. 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. Eur Heart J 2015; 36: 915-923.
162. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C., Escaned J., Hammes H.-P., Huikuri H., Marre M., Marx N., Mellbin L., Ostergren J., Patrono C., Seferovic P., Uva M.S., Taskinen M.-R., Tendera M., Tuomilehto J., Valensi P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., De Backer G., Ezquerra E.A., Avogaro A., Badimon L., Baranova E., Betteridge J., Ceriello A., Funck-Brentano C., Gulba D.C., Kjekshus J.K., Lev E., Mueller C., Neyses L., Nilsson P.M., Perk J., Reiner Z., Sattar N., Schachinger V., Scheen A., Schirmer H., Stromberg A., Sudzhaeva S., Viigimaa M., Vlachopoulos C., Xuereb R.G. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013; 34: 3035-3087.
163. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.-J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W. 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). Eur Heart J 2014; 35: 2541-2619.
164. Katritsis D.G., Siontis G.C.M., Camm A.J. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 2013; 56: 133-142.
165. Camm A.J., Corbucci G., Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012; 110: 270-276.
166. Turakhia M.P., Ullal A.J., Hoang D.D., Than C.T., Miller J.D., Friday K.J., Perez M.V., Freeman J.V., Wang P.J., Heidenreich P.A. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). Clin Cardiol 2015; 38: 285-292.
167. Kirchof P., Benussi S., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
168. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P., Rutten F.H., Vahanian A., Auricchio A., Bax J., Ceconi C., Dean V., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hobbs R., Kearney P., McDonagh T., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Vardas P.E., Widimsky P., Agladze V., Aliot E., Balabanski T., Blomstrom-Lundqvist C., Capucci A., Crijns H., Dahlof B., Folliguet T., Glikson M., Goethals M., Gulba D.C., Ho S.Y., Klautz R.J.M., Kose S., McMurray J., PerroneFilardi P., Raatikainen P., Salvador M.J., Schalij M.J., Shpektor A., Sousa J., Stepinska J., Uuetoa H., Zamorano J.L., Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369-2429.
169. Cintra F.D., Leite R.P., Storti L.J., Bittencourt L.A., Poyares D., Castro L. de S., Tufik S., Paola A. de. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study. Arq Bras Cardiol 2014; 103: 368-374.
170. Gilat H., Vinker S., Buda I., Soudry E., Shani M., Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 2014; 93: e45.
171. Vizzardi E., Sciatti E., Bonadei I., D'Aloia A., Curnis A., Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias. J Cardiovasc Med 2014; 1.
172. Bloch Thomsen P.E., Jons C., Raatikainen M.J.P., Moerch Joergensen R., Hartikainen J., Virtanen V., Boland J., Anttonen O., Gang U.J., Hoest N., Boersma L.V.A., Platou E.S., Becker D., Messier M.D., Huikuri H.V. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. Circulation 2010; 122: 1258-1264.
173. Faggiano P., D'Aloia A., Gualeni A., Gardini A., Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2001; 87: 655-657, A10-A11.
174. Smit M.D., Moes M.L., Maass A.H., Achekar I.D., van Geel P.P., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van Gelder I.C. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. Eur J Heart Fail 2012; 14: 1030-1040.

175. Swedberg K., Olsson L.G., Charlesworth A., Cleland J., Hanrath P., Komajda M., Metra M., Torp-Pedersen C., Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Eur Heart J 2005; 26: 1303-1308.
176. Hoppe U.C., Casares J.M., Eiskjaer H., Hagemann A., Cleland J.G.F., Freemantle N., Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. Circulation 2006; 114: 18-25.
177. Calvo N., Bisbal F., Guiu E., Ramos P., Nadal M., Tolosana J.M., Arbelo E., Berruezo A., Sitges M., Brugada J., Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. Int J Cardiol 2013; 168: 4093-4097.
178. Morris P.D., Robinson T., Channer K.S. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. Postgrad Med J 2012; 88: 706-712.
179. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 376-380.
180. Han M., Zhang Y., Sun S., Wang Z., Wang J., Xie X., Gao M., Yin X., Hou Y. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol 2013; 62: 405-415.
181. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A., Cohen-Solal A., Granger C.B., Maggioni A.P., Michelson E.L., McMurray J.J.V., Olsson L., Rouleau J.L., Young J.B., Olofsson B., Puu M., Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152: 86-92.
182. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D.G., Manzano L., Cleland J.G.F., Lip G.Y.H., Coats A.J.S., Andersson B., Kirchhof P., von Lueder T.G., Wedel H., Rosano G., Shibata M.C., Rigby A., Flather M.D. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014; 384: 2235-2243.
183. McMurray J., Kober L., Robertson M., Dargie H., Colucci W., Lopez-Sendon J., Remme W., Sharpe D.N., Ford I. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 525-530.
184. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., van Veldhuisen D.J., Shi H., Vincent J., Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1598-1603.
185. Brodsky M.A., Allen B.J.,Walker C.J., Casey T.P., Luckett C.R., Henry W.L. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. Am J Cardiol 1987; 60: 572-575.
186. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K., Fisher S., Fletcher R., Singh S.N. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation 1998; 98: 2574-2579.
187. Shelton R.J., Clark A.L., Goode K., Rigby A.S., Houghton T., Kaye G.C., Cleland J.G.F. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: CAFE-II Study. Heart 2009; 95: 924-930.
188. Capucci A., Villani G.Q., Aschieri D., Rosi A., Piepoli M.F. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2000; 21: 66-73.
189. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., Joyner C., Alings M., Amerena J., Atar D., Avezum A., Blomstrom P., Borggrefe M., Budaj A., Chen S.-A., Ching C.K., Commerford P., Dans A., Davy J.-M., Delacretaz E., Di Pasquale G., Diaz R., Dorian P., Flaker G., Golitsyn S., Gonzalez-Hermosillo A., Granger C.B., Heidbuchel H., Kautzner J., Kim J.S., Lanas F., Lewis B.S., Merino J.L., Morillo C., Murin J., Narasimhan C., Paolasso E., Parkhomenko A., Peters N.S., Sim K.-H., Stiles M.K., Tanomsup S., Toivonen L., Tomcsanyi J., Torp-Pedersen C., Tse H.-F., Vardas P., Vinereanu D., Xavier D., Zhu J.-R., Baret-Cormel L., Weinling E., Staiger C., Yusuf S., Chrolavicius S., Afzal R., Hohnloser S.H. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 2268-2276.
190. Hofmann R., Steinwender C., Kammler J., Kypta A., Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol 2006; 110: 27-32.
191. Hofmann R., Wimmer G., Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. Heart 2000; 84: 635.
192. Khand A.U., Rankin A.C., Martin W., Taylor J., Gemmell I., Cleland J.G.F. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1944-1951.
193. Gasparini M., Leclercq C., Lunati M., Landolina M., Auricchio A., Santini M., Boriani G., Lamp B., Proclemer A., Curnis A., Klersy C., Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail 2013; 1: 500-507.
194. Roy D., Talajic M., Nattel S., Wyse D.G., Dorian P., Lee K.L., Bourassa M.G., Arnold J.M.O., Buxton A.E., Camm A.J., Connolly S.J., Dubuc M., Ducharme A., Guerra P.G., Hohnloser S.H., Lambert J., Le Heuzey J.-Y., O'Hara G., Pedersen O.D., Rouleau J.-L., Singh B.N., Stevenson L.W., Stevenson W.G., Thibault B., Waldo A.L. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2667-2677.
195. Ganesan A.N., Nandal S., Luker J., Pathak R.K., Mahajan R., Twomey D., Lau D.H., Sanders P. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. Heart Lung Circ 2015; 24: 270-280.
196. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., Hoffman E.B., Deenadayalu N., Ezekowitz M.D., Camm A.J., Weitz J.I., Lewis B.S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E.M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955-962.
197. Xiong Q., Lau Y.C., Senoo K., Lane D.A., Hong K., Lip G.Y.H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. Eur J Heart Fail 2015; 17: 1192-1200.
198. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.-C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17: 1467-1507.
199. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.-C., Joyner C.D., Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151.
200. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A.A., Califf R.M. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
201. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Spinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Patel S.P., Patel I., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.M. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104.
202. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., Al-Khalidi H.R., Ansell J,. Atar D., Avezum A., Bahit M.C., Diaz R., Easton J.D., Ezekowitz J.A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B.J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A.G., Hohnloser S.H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B.S., Lopez-Sendon J.L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F.W.A., Zhu J., Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
203. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.-C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S.H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R.S., Sim K.-H., Lewis B.S., Van Mieghem W., Lip G.Y.H., Kim J.H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A.L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806-817.
204. Holmes D.R., Doshi S.K., Kar S., Price M.J., Sanchez J.M., Sievert H., Valderrabano M., Reddy V.Y. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 2614-2623.
205. Price M.J., Reddy V.Y., Valderrabano M., Halperin J.L., Gibson D.N., Gordon N., Huber K.C., Holmes D.R. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. JACC Cardiovasc Interv 2015; 8: 1925-1932.
206. Cleland J.G., Massie B.M., Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? Eur J Heart Fail 1999; 1: 41-45.
207. Desai A.S., McMurray J.J.V., Packer M., Swedberg K., Rouleau J.L., Chen F., Gong J., Rizkala A.R., Brahimi A., Claggett B., Finn P.V., Hartley L.H., Liu J., Lefkowitz M., Shi V., Zile M.R., Solomon S.D. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015; 36: 1990-1997.
208. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 263-271.
209. Marazzi G., Wajngarten M., Vitale C., Patrizi R., Pelliccia F., Gebara O., Pierri H., Ramires J.A.F., Volterrani M., Fini M., Rosano G.M.C. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2007; 120: 79-84.
210. Vitale C., Spoletini I., Malorni W., Perrone-Filardi P., Volterrani M., Rosano G.M.C. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina – the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013; 168: 1078-1081.

211. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B., Gebara O., Rossini P., Fini M., Volterrani M., Rosano G.M.C. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2004; 25: 1814-1821.
212. Gao D., Ning N., Niu X., Hao G., Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97: 278-286.
213. Tuunanen H., Engblom E., Naum A., Nagren K., Scheinin M., Hesse B., Juhani Airaksinen K.E., Nuutila P., Iozzo P., Ukkonen H., Opie L.H., Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2008; 118: 1250-1258.
214. Marazzi G., Gebara O., Vitale C., Caminiti G., Wajngarten M., Volterrani M., Ramires J.A.F., Rosano G., Fini M. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. Adv Ther 2009; 26: 455-461.
215. Rosano G., Vitale C., Sposato B., Mercuro G., Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003; 2: 16.
216. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., Pressler M.L., Carson P.E., Belkin R.N., Miller A.B., Neuberg G.W., Frid D., Wertheimer J.H., Cropp A.B., DeMets D.L. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107-1114.
217. Wijeysundera H.C., Hansen M.S., Stanton E., Cropp A.S, Hall C., Dhalla N.S., Ghali J., Rouleau J.L. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. Am Heart J 2003; 146: 291-297.
218. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269-1275.
219. Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S., Franciosa J.A., Harston W.E., Tristani F.E., Dunkman W.B., Jacobs W., Francis G.S., Flohr K.H., Goldman S., Cobb F.R., Shah P.M., Saunders R., Fletcher R.D., Loeb H.S., Hughes V.C., Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1986; 314: 1547-1552.
220. Cleland J.G., Gemmell I., Khand A., Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail. 1999 Aug; 1 (3): 229-41.
221. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S., Cobb F., Francis G., Tristani F., Smith R., Dunkman W.B., Loeb H., Wong M., Bhat G., Goldman S., Fletcher R.D., Doherty J., Hughes C.V., Carson P., Cintron G., Shabetai R., Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-310.
222. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation 1991; 83: 52-60.
223. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K., Pressler M.L., Carson P.E., Belkin R.N., Miller A.B., Neuberg G.W., Frid D., Wertheimer J.H., Cropp A.B., DeMets D.L. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107-1114
224. Cohn J.N., Ziesche S., Smith R., Anand I., Dunkman W.B., Loeb H., Cintron G., Boden W., Baruch L., Rochin P., Loss L. 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: 856-863.
225. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I.S., Pohost G., Gradinac S., Abraham W.T., Yii M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M.C., O'Connor C.M., Panchavinnin P., She L., Bonow R.O., Rankin G.R., Jones R.H., Rouleau J.-L. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011; 364: 1607-1616.
226. von Haehling S., Anker S.D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers – update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 261-263.
227. von Haehling S., Lainscak M., Springer J., Anker S.D. Cardiac cachexia: a systematic overview. Pharmacol Ther 2009; 121: 227-252.
228. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., Bales C., Baracos V., Guttridge D., Jatoi A., Kalantar-Zadeh K., Lochs H., Mantovani G., Marks D., Mitch W.E., Muscaritoli M., Najand A., Ponikowski P., Rossi Fanelli F., Schambelan M., Schols A., Schuster M., Thomas D., Wolfe R., Anker S.D. Cachexia: a new definition. Clin Nutr 2008; 27: 793-799.
229. Akashi Y.J., Springer J., Anker S.D. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. Curr Heart Fail Rep 2005; 2: 198-203.
230. Fulster S., Tacke M., Sandek A., Ebner N., Tschope C., Doehner W., Anker S.D., von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). Eur Heart J 2013; 34: 512-519.
231. Morley J.E., Anker S.D., von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology – update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014; 5: 253-259.
232. Piepoli M.F., Conraads V., Corra U., Dickstein K., Francis D.P., Jaarsma T., McMurray J., Pieske B., Piotrowicz E., Schmid J.-P., Anker S.D., Solal A.C., Filippatos G.S., Hoes A.W., Gielen S., Giannuzzi P., Ponikowski P.P. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 2011; 13: 347-357.
233. von Haehling S., Anker S.D. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 866-872.
234. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S., De Keulenaer G.W., Suter T.M., Anker S.D., Avkiran M., De Azambuja E., Balligand J.L., Brutsaert D.L., Condorelli G., Hansen A., Heymans S., Hill J.A, Hirsch E., Hilfiker-Kleiner D., Janssens S., De Jong S., Neubauer G., Pieske B., Ponikowski P., Pirmohamed M., Rauchhaus M., Sawyer D., Sugden P.H., Wojta J., Zannad F., Shah A.M. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2011; 13: 1-10.
235. Jones A.L., Barlow M., Barrett-Lee P.J., Canney P.A., Gilmour I.M., Robb S.D., Plummer C.J., Wardley A.M., Verrill M.W. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer 2009; 100: 684-692.
236. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: Importance and management. Eur Heart J 2013; 34: 1102-1111.
237. Zamorano J.-L., Lancelotti P., et al. 2016 Position paper on anticancer treatments and cardiovascular toxicity. Eur Heart J. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Forthcoming.
238. Fan H., Yu W., Zhang Q., Cao H., Li J., Wang J., Shao Y., Hu X. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. Prev Med 2014; 63: 36-42.
239. Diez-Quevedo C., Lupon J., Gonzalez B., Urrutia A., Cano L., Cabanes R., Altimir S., Coll R., Pascual T., de Antonio M., Bayes-Genis A. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. Int J Cardiol 2013; 167: 1217-1225.
240. Newhouse A., Jiang W. Heart failure and depression. Heart Fail Clin 2014; 10: 295-304.
241. Ski C.F., Thompson D.R., Hare D.L., Stewart A.G., Watson R. Cardiac Depression Scale: Mokken scaling in heart failure patients. Health Qual Life Outcomes 2012; 10: 141.
242. O'Connor C.M., Jiang W., Kuchibhatla M., Silva S.G., Cuffe M.S., Callwood D.D., Zakhary B., Stough W.G., Arias R.M., Rivelli S.K., Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 692-699.
243. Gilbert R.E., Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. Lancet 2015; 385: 2107-2117.
244. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., Messerli F.H., Phillips R.A., Raskin P., Wright J.T., Oakes R., Lukas M.A., Anderson K.M., Bell D.S.H. GEMINI Investigators for the. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227-2236.
245. Gerstein H.C., Swedberg K., Carlsson J., McMurray J.J.V., Michelson E.L., Olofsson B., Pfeffer M.A., Yusuf S. The hemoglobin A_{1c} level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Arch Intern Med 2008; 168: 1699-1704.
246. Goode K.M., John J., Rigby A.S., Kilpatrick E.S., Atkin S.L., Bragadeesh T., Clark A.L., Cleland J.G.F. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. Heart 2009; 95: 917-923.
247. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R., Lewsey J.D., Bhagra S., Jhund P.S., Petrie M.C., McMurray J.J.V., Petrie J.R., McAlister F.A. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. Diabetes Care 2010; 33: 1213-1218.
248. Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T., Kellou N., Cucherat M., Boissel J.-P., Kassai B., Moreau A., Gueyffier F., Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9: e1001204.
249. Hernandez A.V., 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. Am J Cardiovasc Drugs 2011; 11: 115-128.
250. Komajda M., McMurray J.J.V., Beck-Nielsen H., Gomis R., Hanefeld M., Pocock S.J., Curtis P.S., Jones N.P., Home P.D. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. Eur Heart J 2010; 31: 824-831.

251. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24: 689-697.
252. Savarese G., Perrone-Filardi P., D'Amore C., Vitale C., Trimarco B., Pani L., Rosano G.M.C. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis. Int J Cardiol 2015; 181: 239-244.
253. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
254. Giagulli V.A., Moghetti P., Kaufman J.M., Guastamacchia E., Iacoviello M., Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2013; 13: 125-134.
255. Vlachopoulos C., Jackson G., Stefanadis C., Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J 2013; 34: 2034-2046.
256. Anker S.D. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991-1997.
257. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312-1324.
258. Doehner W., Jankowska E.A., Springer J., Lainscak M., Anker S.D. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – Emerging data and therapeutic implications. Int J Cardiol. 2015 Aug 11. pii: S0167-5273 (15) 30319-3.
259. Desai A.S. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. Curr Heart Fail Rep 2009; 6: 272-280.
260. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Bohm M., Cleland J.G.F., Cornel J.H., Dunselman P., Fonseca C., Goudev A., Grande P., Gullestad L., Hjalmarson A., Hradec J., Janosi A., Kamensky G., Komajda M., Korewicki J., Kuusi T., Mach F., Mareev V., McMurray J.J.V., Ranjith N., Schaufelberger M., Vanhaecke J., van Veldhuisen D.J., Waagstein F., Wedel H., Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-2261.
261. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R., Lucci D., Nicolosi G.L., Porcu M., Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-1239.
262. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2000; 283: 1967-1975.
263. Lip G.Y.H., Skjoth F., Overvad K., Rasmussen L.H., Larsen T.B. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. Clin Res Cardiol 2015; 104: 1088-1096.
264. Cohn J.N., Pfeffer M.A., Rouleau J., Sharpe N., Swedberg K., Straub M., Wiltse C., Wright T.J. MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003; 5: 659-667.
265. Jankowska E.A., von Haehling S., Anker S.D., Macdougall I.C., Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J 2013; 34: 816-826.
266. Jankowska E.A., Kasztura M., Sokolski M., Bronisz M., Nawrocka S., Oleskowska-Florek W., Zymlinski R., Biegus J., Siwolowski P., Banasiak W., Anker S.D., Filippatos G., Cleland J.G.F., Ponikowski P. 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. Eur Heart J 2014; 35: 2468-2476.
267. Jankowska E.A., Malyszko J., Ardehali H., Koc-Zorawska E., Banasiak W., von Haehling S., Macdougall I.C., Weiss G., McMurray J.J.V., Anker S.D., Gheorghiade M., Ponikowski P. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013; 34: 827-834.
268. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., Willenheimer R., Dickstein K., Drexler H., Luscher T.F., Bart B., Banasiak W., Niegowska J., Kirwan B.A., Mori C., von Eisenhart Rothe B., Pocock S.J., Poole-Wilson P.A., Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361: 2436-2448.
269. Ponikowski P., van Veldhuisen D.J., Comin-Colet J., Ertl G., Komajda M., Mareev V., McDonagh T., Parkhomenko A., Tavazzi L., Levesque V., Mori C., Roubert B., Filippatos G., Ruschitzka F., Anker S.D. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015; 36: 657-668.
270. Filippatos G., Farmakis D., Colet J.C., Dickstein K., Luscher T.F., Willenheimer R., Parissis J., Gaudesius G., Mori C., von Eisenhart Rothe B., Greenlaw N., Ford I., Ponikowski P., Anker S.D. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1267-1276.
271. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Suchocki T., Drozd M., von Haehling S., Doehner W., Banasiak W., Filippatos G., Anker S.D., Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ejhf.473.
272. O'Meara E., Rouleau J.L., White M., Roy K., Blondeau L., Ducharme A., Neagoe P.-E., Sirois M.G., Lavoie J., Racine N., Liszkowski M., Madore F., Tardif J.-C., de Denus S. ANCHOR Investigators. Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes. Circ Heart Fail 2014; 7: 773-781.
273. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., Cheng S., Desai A.S., Diaz R., Maggioni A.P., McMurray J.J.V., O'Connor C., Pfeffer M.A., Solomon S.D., Sun Y., Tendera M., van Veldhuisen D.J. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 2013; 368: 1210-1219.
274. Damman K., Valente M.A.E., Voors A.A., O'Connor C.M., van Veldhuisen D.J., Hillege H.L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J 2014; 35: 455-469.
275. Filippatos G., Farmakis D., Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. Eur Heart J 2014; 35: 416-418.
276. Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J 2015; 36: 1437-1444.
277. 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: 41-48.
278. Dorszewski A., Gohmann E., Dorszewski B., Werner G.S., Kreuzer H., Figulla H.R. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. J Card Fail 1997; 3: 91-96.
279. Bayliss J., Norell M.S., Canepa-Anson R., Reid C., Poole-Wilson P., Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290: 1861-1865.
280. Guder G., Brenner S., Stork S., Hoes A., Rutten F.H. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment. Eur J Heart Fail 2014; 16: 1-10.
281. Hawkins N.M., Virani S., Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. Eur Heart J 2013; 34: 2795-2807.
282. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W.F., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 305-313.
283. Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M.S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol 2014; 176: 611-617.
284. McKelvie R.S., Moe G.W., Cheung A., Costigan J., Ducharme A., Estrella-Holder E., Ezekowitz J.A., Floras J., Giannetti N., Grzeslo A., Harkness K., Heckman G.A., Howlett J.G., Kouz S., Leblanc K., Mann E., O'Meara E., Rajda M., Rao V., Simon J., Swiggum E., Zieroth S., Arnold J.M.O., Ashton T., D'Astous M., Dorian P., Haddad H., Isaac D.L., Leblanc M.-H., Liu P., Sussex B., Ross H.J. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. Can J Cardiol 2011; 27: 319-338.
285. Khayat R., Jarjoura D., Porter K., Sow A., Wannemacher J., Dohar R., Pleister A., Abraham W.T. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. Eur Heart J 2015; 36: 1463-1469.
286. Nakamura S., Asai K., Kubota Y., Murai K., Takano H., Tsukada Y.T., Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 2015; 104: 208-216.
287. Bradley T.D., Logan A.G., Kimoff R.J., Series F., Morrison D., Ferguson K., Belenkie I., Pfeifer M., Fleetham J., Hanly P., Smilovitch M., Tomlinson G., Floras J.S. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. N Engl J Med 2005; 353: 2025-2033.
288. Rahmel A., ed. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2013. Leiden, The Netherlands: CIP-Gegevens Koninklijke Bibliotheek, 2013.
289. Trivedi J.R., Cheng A., Singh R., Williams M.L., Slaughter M.S. Survival on the heart transplant waiting list: impact of continuous flow left ventricular assist device as bridge to transplant. Ann Thorac Surg 2014; 98: 830-834.
290. Miller L.W., Pagani F.D., Russell S.D., John R., Boyle A.J., Aaronson K.D., Conte J.V., Naka Y., Mancini D., Delgado R.M., MacGillivray T.E., Farrar D.J., Frazier O.H. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. N Engl J Med 2007; 357: 885-896.
291. Riebandt J., Haberl T., Mahr S., Laufer G., Rajek A., Steinlechner B., Schima H., Zimpfer D. Preoperative patient optimization using extracorporeal life support improves outcomes of INTERMACS level I patients receiving a permanent ventricular assist device. Eur J Cardiothorac Surg 2014; 46: 486-492.
292. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012. – № 1. – С. 8-13.