

Мареев В. Ю.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2</sup>, Асташкин Е. И.<sup>3</sup>, Верткин А. Л.<sup>4</sup>, Глезер М. Г.<sup>3</sup>, Лопатин Ю. М.<sup>5</sup>,  
Мацкеплишвили С. Т.<sup>6</sup>, Мареев Ю. В.<sup>7</sup>, Ситникова М. Ю.<sup>8</sup>, Фомин И. В.<sup>9</sup>, Хирманов В. Н.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> – ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> – ГБОУ ВПО «МГМСУ им. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>5</sup> – ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» МЗ РФ, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

<sup>6</sup> – ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» РАМН, 117931, Москва, Ленинский пр-кт., д. 8, корп. 7

<sup>7</sup> – ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

<sup>8</sup> – ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>9</sup> – ГБОУ ВПО «НижГМА» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>10</sup> – ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

## ОСТРАЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ – 2014

УДК 616.12–008.46–036.11

**Ключевые слова:** декомпенсация кровообращения, острая сердечная недостаточность

**Ссылка для цитирования:** Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Асташкин Е. И. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (5):321–336

Mareev V. Yu.<sup>1</sup>, Arutyunov G. P.<sup>2</sup>, Astashkin E. I.<sup>3</sup>, Vertkin A. L.<sup>4</sup>, Glezer M. G.<sup>3</sup>, Lopatin Yu. M.<sup>5</sup>,  
Matskeplishvili S. T.<sup>6</sup>, Mareev Yu. V.<sup>7</sup>, Sitnikova M. Yu.<sup>8</sup>, Fomin I. V.<sup>9</sup>, Khirmanov V. N.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> – Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991

<sup>2</sup> – “Pirogov Russian National Research Medical University” MPH RF, Ostrovitianov 1, Moscow, Russia, 117997

<sup>3</sup> – “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University” MPH RF, Trubetskaya 8-2, Moscow, 119991

<sup>4</sup> – “A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” MPH RF, Delegatskaya 20-1, Moscow, 127473

<sup>5</sup> – “Volgograd State Medical University” MPH RF, Fallen Fighters Square 1, Volgograd, 400131

<sup>6</sup> – “Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery” RAMS, Leninsky Prospekt 8-7, Moscow, 117931

<sup>7</sup> – “Russian Cardiology Research and Production Complex” MPH RF, 3-Cherepkovskaya 15a, Moscow, 121552

<sup>8</sup> – “Federal Almazov Medical Research Centre” MPH RF, Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341

<sup>9</sup> – “Nizhny Novgorod State Medical Academy” MPH RF, Minin and Pozharsky plaza 10/1, Nizhny Novgorod, 603005

<sup>10</sup> – Federal State Institute of Public Health “The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine”  
EMERCOM of Russia, Acad. Lebedev 4/2, St. Petersburg, 194044

## ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE. CONSENSUS OF RUSSIAN EXPERTS, 2014

**KEYWORDS:** CIRCULATORY DECOMPENSATION, ACUTE HEART FAILURE

**For citation:** Mareev V. Yu., Arutyunov G. P., Astashkin E. I. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (5): 321–336

### Часть 1.

#### Терминология, диагностика, определение прогноза, применение средств лечения ХСН в период острой декомпенсации

По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в России составляет 7% (7,9 млн. человек), клинически выраженная ХСН имеет место у 4,5% населения, что делает это заболевание одним из самых распространенных среди пациентов кардиологического профиля [1]. При этом, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение и контроль за пациентами после выписки из стационара, однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, а 3-летняя – 36% [2].

На протяжении многих лет декомпенсация ХСН рассматривалась, как периодически возникающий эпизод обострения заболевания, что проявляется внезапным или, что бывает чаще, постепенным усилением симптомов и клинических признаков ХСН, требующих кратковременного усиления терапии диуретиками. На сегодняшний день стало совершенно очевидным, что период декомпенсации кардинальным образом меняет течение ХСН, ухудшая прогноз пациентов. В пилотном исследовании по СН Европейского общества кардиологов (ESC-HF Pilot study) было продемонстрировано, что смертность в течение 1 года больных ХСН, имевших эпизод обострения болезни, требовавший госпитализации, в сравнении с теми, у которых

не было обострения, увеличивается с 7,2 до 17,4% [3]. Более того, по данным исследования, проведенного в Канаде, удалось выявить прямую зависимость между количеством эпизодов декомпенсации и прогнозом больных. Средняя продолжительность жизни пациентов после первого эпизода декомпенсации ХСН составляла 2,4 года, после второго – 1,4 года, после третьего – 1 год, а после четвертого эпизода обострения ХСН – всего 0,6 года [4]. В связи с этим возникает необходимость анализировать не только лечение больных в период острой декомпенсации СН, но и после нормализации состояния во избежание повторных обострений.

Таким образом, предотвращение повторных госпитализаций больных с ХСН имеет не меньшее значение, чем непосредственное купирование симптомов декомпенсации [5]. Проблема усложняется и углубляется тем, что обострение болезни – это критический момент, требующий интенсивного лечения, которое, в свою очередь, влияет на прогноз. Поэтому лечение острой СН (ОСН) должно предполагать использование препаратов, не оказывающих негативного влияния на прогноз больных в долгосрочной перспективе.

Анализ современных международных и российских рекомендаций, регистров пациентов, клинических исследований и, наконец, реальная практика показывают отсутствие общепринятого подхода в отношении терминологии, используемой при описании декомпенсации ХСН, определения степени тяжести пациента, показаний для госпитализации, применения лекарственных препаратов. Это, безусловно, запутывает врача и зачастую ведет к выбору неверной тактики лечения, как в острых ситуациях, так и после достижения состояния компенсации.

Таким образом, в связи с отсутствием единых современных рекомендаций по ОСН Комитет экспертов проанализировал имеющиеся на сегодняшний день данные и считает необходимым сформулировать следующие позиции, касающиеся течения ХСН, патофизиологии декомпенсации и применения лекарственных препаратов при ОСН и их кратковременных эффектов при обострении болезни, их влияния на прогноз и риск повторных обострений (регоспитализаций).

Комитет экспертов рассматривает этот текст, как предпосылку к созданию новых Рекомендаций и приглашает к сотрудничеству всех заинтересованных специалистов: кардиологов, реаниматологов, терапевтов и врачей СМП.

### 1. Вопросы терминологии

Что такое острая СН? Является ли декомпенсация ХСН частью синдрома ОСН? Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению СН это

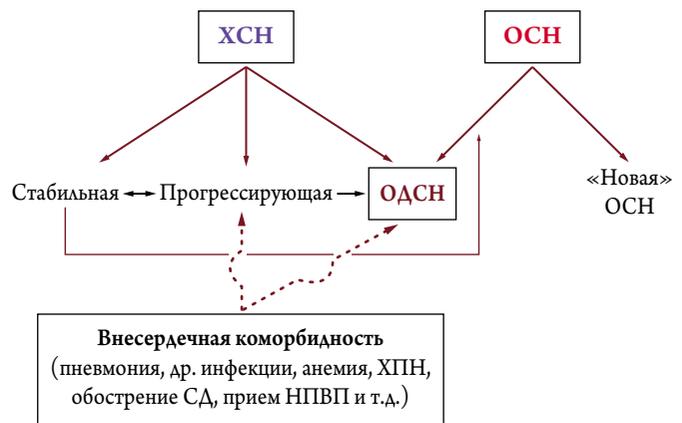


Рисунок 1. Виды сердечной недостаточности

термин, который используется для описания быстрого начала или изменения симптомов и клинических признаков СН [6]. Другими словами, ОСН объединяет в себя все случаи впервые возникшей СН (de novo – новой СН): ИМ, остро возникшая митральная регургитация, ТЭЛА и т.д. В общей структуре синдрома ОСН эти случаи составляют 25% [7]. В лечении этих состояний необходима не только коррекция СН, но и устранение причины ее возникновения – экстренное восстановление коронарного кровотока, протезирование клапана и т.д.

Сложнее обстоит дело со второй частью определения – изменение симптомов и клинических признаков СН, т.е. с декомпенсацией уже существующей ХСН (75% всех случаев ОСН). Как известно, течение декомпенсации ХСН может быть различным: от быстрого начала и прогрессирования типичных симптомов в течение нескольких часов до постепенного развития клинической картины в течение нескольких недель. Исходя из положения о том, что ОСН – это жизнеугрожающее состояние, требующее немедленной госпитализации, очевидно, что не всякая декомпенсация ХСН является частью синдрома ОСН, поскольку у значительной части больных нет симптомов, представляющих угрозу для жизни и требующих экстренной госпитализации. В этих случаях речь идет о прогрессирующей ХСН, которая чаще всего поддается амбулаторному ведению. Однако на определенном этапе своего развития прогрессирующая ХСН начинает представлять угрозу для жизни и требует немедленной госпитализации. При таком развитии событий Комитет экспертов предлагает использовать термин «Острая декомпенсированная СН» (ОДСН). При этом по причинам возникновения ОДСН можно разделить на:

- быстрое прогрессирование собственно ХСН;
- возникновение тех же состояний, которые приводят к новой ОСН – острый ИМ, ТЭЛА, острые клапанные поражения и т.д. у больных ХСН;

- быстрое прогрессирование ХСН в связи с наличием и обострением экстракардиальных коморбидных состояний (пневмонии, другие инфекции, нарушение функции почек, анемия, аденома предстательной железы, пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), декомпенсация СД и т. д.). Схематично это представлено на рисунке 1.

### **Заключение**

Обсуждая вопрос, является ли декомпенсация ХСН частью синдрома ОСН, Комитет экспертов пришел к следующему заключению: является, но только в случае развития клинической картины, представляющей непосредственную угрозу жизни, и необходимости экстренной госпитализации пациента вне зависимости от наличия ранее установленного диагноза ХСН. В этих случаях Комитет экспертов рекомендует использовать термин – Острая декомпенсированная СН (ОДСН). Причины возникновения ОДСН могут быть различными, в том числе декомпенсация ХСН может развиваться на фоне внесердечных коморбидных состояний.

### **2. Где проходит граница между прогрессирующей ХСН и ОДСН? Является ли переход пациента из II в III, из III в IV ФК доказательством развития ОДСН?**

Вопрос не имеет однозначного ответа. Данные проведенных исследований позволяют предположить, что в случаях, когда причиной ОСН является не вновь возникшее острое состояние (острый ИМ, ТЭЛА, и др.), может и не быть четкой грани между переходом пациента из одного ФК в другой и развитием ОСН, проявляющейся клинически острым нарастанием одышки (вплоть до удушья), требующей срочной госпитализации.

Возможности врача в клинической оценке состояния больного нередко затруднены. Одышка – симптом весьма субъективный, степень ее выраженности не полностью коррелирует со степенью застойных явлений в малом круге кровообращения. Важную роль в правильной трактовке основных симптомов (одышка, ортопноэ и даже отеки) играет и наличие внесердечной патологии (см. подробнее раздел «Коморбидность»). Кроме того, своевременное выявление таких симптомов, как перегрузка малого круга кровообращения и ранних признаков застоя, требует высокой квалификации и нередко запаздывает.

Это было продемонстрировано в исследованиях IN-TIME (The Influence of Implant-Based Home Monitoring on the Clinical Management of Heart Failure Patients with an Impaired Left Ventricular Function) [8] и FAST (Fluid Accumulation Status Trial) [9] по исполь-

зованию телеметрии с имплантированных СРТ и ИКД, имеющих функцию OPTIVOL (мониторирование внутригрудного импеданса, который отражает степень застоя [накопления жидкости, влияющей на электропроводность] в легких). Прибор регистрировал начало застойных явлений за 12–14 суток до эпизода ОДСН. Использование импедансометрии легких показывает, что во многих случаях декомпенсации ХСН можно избежать за счет своевременной коррекции проводимой терапии. Подобные результаты были получены также в исследовании CHAMPION [10], по данным которого применение имплантируемых аппаратов для непрерывного измерения давления в легочной артерии позволяет выявлять прогрессирующую ХСН до появления клинической картины. Регулярная коррекция терапии на основании данных о давлении в легочной артерии, позволила снизить количество госпитализаций вследствие декомпенсации на 28% за первые 6 месяцев применения и на 37% – за 450 дней применения. Таким образом, более ранняя диагностика, действительно, может помочь предотвращению перехода прогрессирующей ХСН в ОДСН.

### **Заключение**

Очевидно, что необходимо определить максимально точные критерии перехода стабильной ХСН в прогрессирующую СН, которая осложняется развитием ОДСН, с целью своевременной коррекции ведения пациентов и возможности более быстрого купирования жизнеугрожающих явлений декомпенсации.

### **3. Какой доступный инструмент определения тяжести ОДСН необходим? Могут ли шкалы оценки тяжести пациентов с СН помочь в успешной своевременной и эффективной коррекции состояния больных?**

Как упоминалось выше, применение высоких современных технологий позволяет улучшать диагностику ОСН, однако учитывая факторы реальной жизни и скорость развития угрожающих симптомов болезни, необходим клинический инструмент оценки тяжести состояния больного и, возможно, его прогноза. В связи с тем, что не существует четкой границы между прогрессирующей ХСН, которая в большинстве случаев подлежит амбулаторному ведению, и ОДСН, требующей экстренной госпитализации пациента, возникает необходимость разработки шкалы оценки тяжести состояния больного СН. К сожалению, в Европейских рекомендациях по СН не предлагается таковой, за исключением градации больных по выраженности снижения АД и наличию гипоксемии, дистресса и перегрузки малого круга кровообращения [6].

Перфузия тканей (СИ л/мин/м <sup>2</sup> )	> 2,2	Сухой и теплый	Влажный и теплый
	< 2,2	Сухой и холодный	Влажный и холодный
<b>Застой в легких (ДЗЛА)</b>			
		<18 мм рт. ст.	>18 мм рт. ст.

**Рисунок 2.** Клинические и гемодинамические профили пациентов с острой СН (по Forrester и L.W. Stevenson)

Американский алгоритм определения тяжести прогноза больных с ОСН строится на основании комбинации уровня САД (ниже или выше 115 ммрт.ст.) и функции почек (уровень азота в крови выше или ниже 43 мг/дл =15,3 ммоль/л мочевины). В случае САД >115 ммрт.ст. и уровня азота в крови <43 мг/дл госпитальная смертность составляет 2,14%, в то время как у пациентов при САД ниже 115 ммрт.ст. и одновременном повышении уровня азота в крови выше 43 мг/дл госпитальная смертность составляет 15,28%, то есть возрастает более чем в 7 раз. Использование в качестве дополнительного критерия прогноза уровня креатинина в крови выше 2,75 мг/дл (243 мкмоль/л) увеличивает смертность до 21,94% (в 10 раз) (ADHERE-CART) [11].

Однако оба эти алгоритма направлены на выявление пациентов с ОСН наиболее высокого риска, а не на клиническую оценку тяжести их состояния, что превалирует при попадании больного в клинику с жизнеугрожающими симптомами СН. К сожалению, они не включают в оценку степень одышки, ортопноэ, застойных явлений в малом круге кровообращения и наличие или отсутствие гипонатриемии, являющейся одной из характеристик неблагоприятного прогноза при ОСН [12].

Чаще всего в Европе для оценки именно тяжести состояния пациентов используется шкала Killip, изначально созданная для пациентов с острой СН, возникшей как осложнение острого ИМ:

- Стадия I – нет признаков СН.
- Стадия II – умеренная СН. Влажные хрипы в нижней половине легочных полей, III тон сердца, признаки венозной гипертензии в легких.
- Стадия III – тяжелая СН. Явный отек легких; влажные хрипы распространяются за пределы, нижней половины легочных полей.
- Стадия IV – кардиогенный шок. САД <90 мм рт. ст. с признаками периферической вазоконстрикции: олигурия, цианоз, потливость.

Недостатком данной шкалы является ориентировка на новую, впервые возникшую ОСН, что и объясняет отсут-

ствие таких важных клинических признаков, как ортопноэ, расширение яремных вен и реакцию на предыдущую диуретическую терапию у больных с ОДСН, которые критически важны для пациентов с уже имевшейся ХСН.

Логическим продолжением определения тяжести течения ОСН и выбора характера медикаментозного воздействия является выделение 4-х гемодинамических типов ХСН на основании величины сердечного выброса и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), как показателей перфузии тканей и застоя в малом круге кровообращения (J.S. Forrester, 1977) [13]. Позднее клиническая расшифровка этих 4 профилей пациентов с ОСН была предложена L.W. Stevenson (рис. 2) [14]. Оценка пациентов при помощи этой таблицы позволяет быстро определить тяжесть состояния пациента, однако не выявляет причины ухудшения состояния больных.

Эта классификация позволяет не только определить тяжесть состояния больных, но и наметить типы медикаментозного воздействия. Например, при сохранном сердечном выбросе и нормальном ДЗЛА (сухой и теплый тип, I класс по Killip) активного лечения не требуется. При сниженном выбросе и нормальном ДЗЛА (сухой и холодный тип) возможно введение жидкости, малых доз дигиталиса. При нормальном сердечном выбросе и повышенном ДЗЛА (влажный и теплый тип, классы II–III по Killip) требуется лечение диуретиками и вазодилататорами и в зависимости от степени застоя (класс II или III по Killip) интенсивность дегидратационной терапии должна возрастать. Наконец, при самом неблагоприятном типе со сниженным сердечным выбросом и повышенном ДЗЛА (влажный и холодный тип, класс IV по Killip) требуется агрессивная терапия, включающая положительные инотропные средства (плюс к дегидратации и вазодилатации) или вспомогательное кровообращение. Некоторый «перекос» в сторону опасности «влажных» типов (с повышением давления в системе малого круга кровообращения) легко объясним: именно повышение ДЗЛА, а не снижение сердечного индекса достоверно ухудшает прогноз при ОДСН. Как видно, при определенных различиях шкалы Killip, Forrester и Stevenson во многом сходны и построены в первую очередь на оценке состояния малого круга кровообращения. Это важно при ОСН, но менее чувствительно у больных с ОДСН (на фоне предшествующей ХСН) и не полностью отвечает требованию быстрой оценки динамики клинического состояния больного с ОДСН.

Поэтому в последнее время в клинических исследованиях также используется шкала одышки – в подавляющем большинстве случаев основного симптома ОСН. Смысл таких шкал достаточно прост – пациенты самостоятельно при помощи классических шкал для проведения опросов (как медицинских, так и социологических), напри-



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству

**Вальсакор®**

валсартан  
таблетки 80 мг и 160 мг

**Вальсакор® Н 80**

таблетки по 80 мг валсартана  
и 12,5 мг гидрохлоротиазида

**Вальсакор® Н 160**

таблетки по 160 мг валсартана  
и 12,5 мг гидрохлоротиазида

**Вальсакор® НД 160**

таблетки по 160 мг валсартана  
и 25 мг гидрохлоротиазида



## СОВЕРШЕННЫЙ КОНТРОЛЬ – БЕЗУПРЕЧНОЕ ИСПОЛНЕНИЕ!

**Показания Вальсакор®:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность в составе комплексной терапии и у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Снижение сердечно-сосудистой смертности у стабильных пациентов, у которых развилась недостаточность/дисфункция левого желудочка вследствие перенесенного инфаркта миокарда. **Показания Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Форма выпуска:** Вальсакор – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг и 160 мг. Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160 – таблетки,

покрытые пленочной оболочкой, 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 28 таблеток в упаковке. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема – 1 раз в сутки. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационные удостоверения:** Вальсакор – ЛСР-004921/08 от 25.06.2008. Вальсакор Н 80 – ЛСР-001731/10-050310, Вальсакор Н 160 – ЛСР-001730/10-050310, Вальсакор НД 160 – ЛСР-001419/10-260210

1. Инструкции по применению препаратов Вальсакор, Вальсакор Н80, Вальсакор Н160, Вальсакор НД160

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

мер, шкалы Лайкерта или Визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), оценивают у себя степень одышки перед началом лечения и на фоне проводимой терапии. Шкалы одышки не созданы для выяснения причины одышки, в определенной степени субъективны, но позволяют быстро оценить эффект от лечения у пациентов с уже установленным при помощи данных лабораторного (мозговой натрий-уретический пептид – МНУП) и инструментального (признаки застоя по данным рентгенографии грудной клетки, зондирование легочной артерии) обследования диагнозом ОСН.

Главным недостатком этих шкал являются завышенно оптимистические результаты. Хорошо известно, что у части больных с ОСН, попавших в стационар, одышка существенно уменьшается или проходит в первые несколько часов, что связано с целым комплексом факторов (не только медикаментозных). Проблема в том, что быстрое уменьшение одышки не гарантирует клинического улучшения в долгосрочной перспективе и не коррелирует с прогнозом и числом регоспитализаций, особенно у больных с ОДСН (имевших ХСН ранее). То есть эти шкалы (Лайкерта, ВАШ одышки)

**Таблица 1.** Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) пациентов с ХСН (модификация В. Ю. Мареева, 2000)

1.	Одышка	0 – нет 1 – при нагрузке 2 – в покое
2.	Изменился ли за последнюю неделю вес?	0 – нет 1 – увеличился
3.	Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет 1 – есть
4.	В каком положении находится в постели	0 – горизонтально 1 – с приподнятым головным концом 2 – с приподнятым головным концом + просыпается ночью от одышки 3 – сидя
5.	Набухшие шейные вены	0 – нет 1 – лежа 2 – стоя
6.	Влажные хрипы в легких	0 – нет 1 – нижние отделы (до 1/3) 2 – до лопаток (до 2/3) 3 – над всей поверхностью легких
7.	Наличие ритма галопа	0 – нет 1 – есть
8.	Печень	0 – не увеличена 1 – до 5 см 2 – более 5 см
9.	Отеки	0 – нет 1 – пастозность 2 – отеки 3 – анасарка
10.	Уровень САД	0 – более 120 мм рт. ст. 1 – от 100 до 120 мм рт. ст. 2 – менее 100 мм рт. ст.

хороши лишь для оценки острого эффекта проводимого воздействия [15].

В противоположность этому Шкала застоя, предложенная С. Lucas [16], и Шкала оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В. Ю. Мареева) более подходят для больных с ОДСН, т.к. учитывают важные симптомы ухудшения течения предшествующей ХСН. Также важно, что обе шкалы прошли проверку в клинических исследованиях. Было убедительно доказано, что большее количество баллов по этим шкалам свидетельствует о более плохом прогнозе пациентов.

Шкала застоя проста в использовании. В нее входят 5 параметров: ортопноэ, расширенные яремные вены (повышенное ЦВД), периферические отеки, необходимость увеличения дозы диуретиков и увеличение веса за последние дни. Наличие признака означает, что пациент получает балл по шкале, при наличии  $\geq 3$  баллов застой считается тяжелым. Более того, большее число баллов по Шкале застоя прямо коррелирует с долгосрочным прогнозом больных с ОДСН.

В Шкале застоя не учитывается выраженность каждого из оцениваемых признаков. Понятно, что выраженность отеков или ортопноэ может быть разной. Шкала ШОКС учитывает выраженность клинических проявлений, что делает ее более точной, но в то же время более сложной в использовании (табл. 1).

Баллы по ШОКС хорошо коррелируют с тяжестью обострения ХСН. Как и в случае со шкалой одышки, количество баллов по ШОКС (причем как при поступлении больного с ОДСН, так и при выписке после проведенной терапии) коррелирует с прогнозом больных ХСН [16, 17]. Однако обе эти шкалы более ориентированы на оценку длительного прогноза, менее чувствительны при впервые возникшей ОСН и не ориентированы на выявление быстрой динамики состояния в процессе эпизода ОСН.

Заклячая этот раздел, необходимо коснуться наиболее широко применяемого биохимического маркера тяжести СН (в большей степени ХСН, чем ОСН) – МНУП. При всех недостатках определение значительно повышенного уровня этого фермента (BNP более 300 пг/мл) или его N-концевой части (NT-proBNP более 1000 пг/мл) у больных без предшествующей ХСН уверенно доказывают сердечный характер одышки. Динамика МНУП используется в качестве суррогатного критерия успешности лечения ОСН [18]. Кроме того, концентрация этого пептида после купирования симптомов ОСН коррелирует с длительным прогнозом больных [19].

### Заключение

Необходимо создание простого и ясного алгоритма (опросника, шкалы) оценки тяжести больных ОСН (и особенно ОДСН), позволяющего учитывать как острое изме-

нение состояния больных, так и долгосрочный прогноз, а также риск повторных госпитализаций. Имеющиеся шкалы требуют унификации и, возможно, дополнений и уточнений. Например, ШОКС является наиболее подходящей для первичной оценки состояния пациента с ОДСН, определения необходимости госпитализации и оценки динамики состояния, поскольку учитывает несколько параметров, степень их выраженности. Однако она требует доработки с точки зрения простоты использования и внедрения в реальную практику, в связи с чем необходимо участие в этом процессе врачей разных специальностей, которые занимаются лечением пациентов с СН.

Необходимо подчеркнуть и целесообразность широкого внедрения биохимического маркера тяжести декомпенсации (и ХСН) – концентрации МНУП.

#### **4. Всегда ли диагноз ОСН является поводом для госпитализации пациентов в стационар и должны ли все госпитализированные пациенты поступать в палату интенсивного наблюдения?**

В настоящее время нет четких инструкций относительно как необходимости, так и места госпитализации пациентов с ОСН. Очевидно, что если ОСН является осложнением острого ИМ, ТЭЛА и др., пациент нуждается в срочной госпитализации в реанимацию или палату интенсивного наблюдения (см. пункт 1). Сложнее ситуация с пациентами, имеющими прогрессирующую ХСН или ОДСН. У таких пациентов госпитализация может потребоваться при быстро нарастающей одышке, нестабильной гемодинамике, неэффективности амбулаторного лечения и необходимости внутривенного введения препаратов. Возможно, что разработка четкой шкалы оценки состояния пациента с острой СН (см. пункт 3) позволит получить алгоритм организации и тактики ведения таких пациентов.

#### **Заключение**

На основании оценки тяжести пациентов с ОСН и ОДСН и причин, вызвавших обострение болезни, требуется разработка единого междисциплинарного алгоритма показаний и порядка экстренных или плановых госпитализаций пациентов в соответствующие отделения. Это является особенно важным в условиях работы скорой медицинской помощи и для обеспечения преемственности лечения больных ОСН на всех этапах.

#### **5. Значение сопутствующих заболеваний (коморбидность)**

В отличие от проводимых клинических исследований, где наличие тяжелых сопутствующих заболеваний является противопоказанием для включения больных, в реальной клинической практике у пациентов часто встреча-

ются сопутствующие заболевания. Около 40% больных с тяжелой ХСН, особенно пожилого возраста, имеют до 5 сопутствующих заболеваний [20]. Эти внесердечные причины способны провоцировать обострение основного заболевания и развитие прогрессирующей ХСН и ОДСН [21].

Наличие коморбидности затрудняет и диагностику, и лечение пациентов с СН. В первую очередь это касается бронхолегочных заболеваний. Так, пациенты с обострением ХОБЛ и/или бронхиальной астмы также отмечают одышку и стремятся занять сидячее положение во время приступа удушья, однако в межприступный период такие больные лежат с низким изголовьем, что радикально отличает их от пациентов с СН, предпочитающих постель с высоким изголовьем. Именно повышенная концентрация МНУП в сложных случаях позволяет подтвердить обострение ХСН, а не легочной патологии. У части пациентов с ХСН, имеющих сопутствующие заболевания легких, один и тот же фактор может приводить к декомпенсации обоих заболеваний. Так, у пациента с бронхиальной астмой и ХСН вирусная инфекция может одновременно привести к обострению и бронхиальной астмы, и декомпенсации ХСН. Следует учитывать и тот факт, что проводимая терапия ХСН  $\beta$ -АБ может ухудшать течение обструктивных заболеваний легких [22]. В этих случаях предпочтительным выглядит использование максимально  $\beta_1$ -селективных  $\beta$ -АБ [23]. С другой стороны, терапия больных с бронхообструкцией  $\beta$ -стимуляторами чревата увеличением ЧСС и риском развития ОСН. Не следует забывать о том, что возникновение пневмонии, как на фоне, так и без ХОБЛ, может ухудшать течение СН, а из-за дыхательной недостаточности у пациента может быть две, а не одна причины для одышки. Пневмония может также осложнять инвазивные процедуры, проводимые у пациентов с ХСН, а госпитальная пневмония может быть причиной увеличения продолжительности госпитализации.

Затруднять лечение пациентов с СН могут и другие сопутствующие заболевания. К примеру, назначение диуретической терапии пациентам с задержкой мочеиспускания из-за аденомы предстательной железы может значительно ухудшить качество жизни и уменьшить их приверженность к лечению, что, в свою очередь, приведет к декомпенсации СН. А терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами в этой ситуации чревата задержкой жидкости и прогрессированием ХСН.

Существует также взаимосвязь между симптомами патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердца. К примеру, пациент с СН и гастроэзофагеальным рефлюксом может стремиться занять сидячее положение не из-за ортопноэ, а чтобы предотвратить забрасывание содержимого желудка в пищевод, однако это легко уточ-

нить при распросе. Нельзя забывать, что используемые при лечении ССЗ антиагреганты и антикоагулянты могут увеличить риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ, в связи с чем проведение контрольных гастроскопий целесообразно у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии (в частности, у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и ХСН).

Существует сложная взаимосвязь между заболеваниями печени и СН. Во-первых, одни те же факторы (алкоголь, вирусы) могут вызвать повреждение печени и сердца, а с другой стороны – нарушение гемодинамики во время декомпенсации СН может негативно влиять на функцию печени.

Особое место среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ОСН занимают заболевания почек. С одной стороны, снижение функции почек требует коррекции терапии у пациента как с ОСН так и с ХСН, а с другой – при ОСН, особенно при сниженном АД, поддержание функции почек является важным компонентом лечения. Исследования, проведенные в последние годы, не выявили оптимальной стратегии поддержания функции почек у пациентов с ОСН. Анализ завершенных протоколов по применению диуретиков и ультрафильтрации (DOSE, ДУЭЛЬ, UNLOAD, CARRESS-HF) подтвердил, что меньшая скорость дегидратации приводит к меньшему увеличению уровня креатинина в крови [24]. Исследование CARRESS-HF [25] не показало преимуществ ультрафильтрации над диуретиками. Попытки увеличения диуреза с помощью вазодилаторов или инотропных препаратов, улучшающих почечный кровоток, также не увенчались успехом. В исследовании ROSE-AHF [26] было продемонстрировано, что применение малых доз несиригида (0,005 мкг/кг/мин) и допамина (2 мкг/кг/мин) не позволяет увеличить количество выделенной мочи и улучшить функцию почек при ОСН, протекающей с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 15–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Необходимо напомнить и о других причинах обострения ХСН и развития ОСН:

- анемия, коррекция которой наряду с улучшением клинического состояния может провоцировать риск осложнений, но не влияет на прогноз больных ХСН (RED-HF) [27]. При этом в последнее время возрастает интерес к восполнению дефицита железа у пациентов с СН независимо от наличия у них анемии [28];
- терапия НПВП, блокирующими синтез простагландинов, приводит к задержке жидкости и снижению эффективности терапии диуретиками и иАПФ;
- нельзя не упомянуть пароксизмальные формы нарушений ритма (в случаях ОДСН чаще всего ФП), которые нередко провоцируют ОДСН;
- наличие инсульта в анамнезе у пациента с СН может затруднять оценку его физического состояния, а в ряде случаев требует особого ухода за пациентом и контроля за принимаемыми препаратами;
- у пациентов с СН увеличен риск тромбоза вен нижних конечностей как из-за нарушения гемодинамики, так и из-за постельного и полупостельного режима (при тяжелой декомпенсации СН). При этом проведение активной диуретической терапии (отрицательный баланс воды более 1000 мл в сутки) увеличивает риск тромбоэмболических осложнений;
- пациенты с СН часто оказываются длительно иммобилизованными по ряду причин, не связанных с СН (инсульт, перелом шейки бедра и т.д.). Следует помнить, что иммобилизованный пациент нуждается в профилактике тромбоэмболических осложнений и в особом сестринском уходе;
- в связи с тем, что риск СН увеличивается с возрастом, очевидно, что у части пациентов может быть сочетание СН с онкологическими заболеваниями, а применяемые химиопрепараты могут обладать кардиотоксическим действием;
- СД и заболевания щитовидной железы нередко сочетаются с СН. Это требует своевременного скрининга подобных состояний и учета наличия СН при выборе лечения;
- апноэ сна, как центрального генеза, так и обструктивное, часто сочетается с СН [29, 30];
- последним, но при этом крайне важным, является тот факт, что пациенты с коморбидностью принимают большое количество препаратов и у них возрастает риск полипрагмазии. Следует всегда помнить о потенциальных взаимодействиях между применяемыми препаратами.

### *Заключение*

Коморбидность больных ХСН, которая может провоцировать развитие ОДСН, требует специального раздела в рекомендациях по диагностике и лечению ОСН. Каждая из возможных причин требует правильного выявления и коррекции. К сожалению, в России в последние годы не были созданы современные рекомендации по диагностике и лечению ОДСН (последние национальные рекомендации по ОСН 2006 года) [31]. Существующие рекомендации по ХСН, ИМ, ТЭЛА и т.д., в которых затрагивается лечение ОСН, не уделяют должного внимания вопросам коморбидности. Существует необходимость создания подробных рекомендаций, при этом к их созданию должны быть привлечены врачи всех заинтересованных специальностей. В этих рекомендациях причинам развития ОСН, в том числе при сопутствующих заболеваниях, должно быть

CONGRESS ORGANISED BY THE HEART FAILURE ASSOCIATION OF THE ESC

# HEART FAILURE

23-26 MAY  
SEVILLE  
SPAIN

# 2015

## Открыта подача тезисов

14 November 2014 to 14 January 2015

### Congress Key Figures

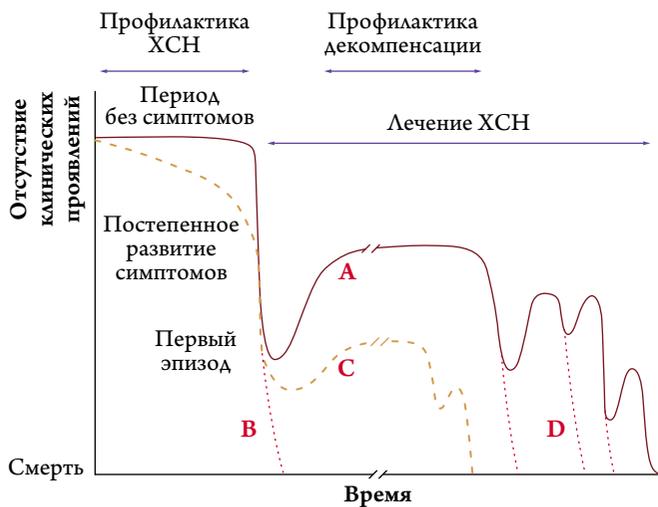
- 4 days of scientific exchange
- +2 000m<sup>2</sup> of exhibition
- +100 **scientific sessions** including sessions dedicated to the 2<sup>nd</sup> World Congress on Acute Heart Failure
- +300 international expert faculty members
- 4 500 healthcare professionals from **70+** countries
- +1 500 abstracts and clinical cases
- +20 industry sessions (satellite, hands-on sessions...)

[www.escardio.org/HFA](http://www.escardio.org/HFA)

HEART FAILURE  
TAKING CENTRE STAGE:  
DRUGS, DEVICES  
AND MULTIDISCIPLINARY  
CARE

2<sup>nd</sup> WORLD CONGRESS  
ACUTE HEART FAILURE 2015





Сплошная линия – «обычное, благоприятное» течение болезни с постепенным ухудшением. Пунктирные линии – варианты неблагоприятного течения болезни. Буквами обозначены варианты течения ХСН. А – период «плато» после первого эпизода декомпенсации; характеризуется различной продолжительностью и относительно стабильной функцией сердца, клинические проявления не выражены; В – первый эпизод декомпенсации СН приводит к смерти; С – во время периода декомпенсации не происходит полного клинического восстановления, состояние пациента постепенно ухудшается с последующим наступлением смерти; D – после периода «плато» начинаются периоды декомпенсации, один из которых приводит к летальному исходу.

**Рисунок 3.** Течение ХСН (адаптировано из Improving care for patients with acute heart failure. Before, during and after hospitalization)

уделено особое внимание, также как и особенностям лечения ОСН, сочетающейся с другими заболеваниями.

### **6. Какое влияние у пациентов с предшествующей ХСН оказывают эпизоды ОДСН на дальнейшее течение болезни и прогноз?**

Клиническое течение ОДСН может быть различным: от быстрого начала и прогрессирования типичных симптомов (одышка, слабость, периферические отеки) в течение нескольких часов до постепенного развития клинической картины в течение нескольких недель. В случае успешного медицинского вмешательства во время первого эпизода декомпенсации пациент может войти в так называемую «фазу плато», во время которой он выглядит клинически стабильным, а функция сердца существенно не ухудшается. Продолжительность этой фазы может быть различной и зависит от множества факторов (основные из них: качество подобранной терапии, приверженность к лечению и регулярность контроля). Однако с течением времени последовательно развиваются отдельные эпизоды декомпенсации, причем временные интервалы между ними становятся короче, а функция сердца прогрессивно снижается. Важно отметить, что после каждого эпизода декомпенсации функ-

ция сердца и качество жизни пациента не возвращаются на исходный уровень, даже при полном разрешении всех симптомов и клинических признаков ОДСН.

Схематично это представлено на рисунке 3 и подробно расшифровано в подписи к рисунку. Как видно, именно эпизод декомпенсации кардинальным образом меняет течение ХСН, с каждым новым обострением течение болезни усугубляется, что имеет вид «затухающей» или «падающей» кривой. И остановить это падение крайне трудно даже при эффективном купировании явлений ОСН.

К примеру, в регистре ESC-HF Pilot study уровень смертности в течение 1 года у пациентов со стабильной ХСН, наблюдавшихся амбулаторно, составил 7,2%, в то время как среди пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации, этот показатель достигал 17,4%. В другом регистре (IN-HF) [32] уровень смертности в течение 1 года у пациентов со стабильной ХСН составлял 5,9%, а в случаях развития эпизодов декомпенсации возрастал до 24%. Эти данные подтверждают тот факт, что важно не только эффективно купировать ОСН, но и предупредить ее повторное возникновение. Следует помнить, что не все средства для лечения ОСН положительно влияют на прогноз пациентов, а некоторые препараты даже увеличивают риск повторных госпитализаций и смерти. С другой стороны, некоторые средства лечения ХСН в период компенсации, даже положительно влияющие на прогноз, при неверном использовании могут спровоцировать развитие ОДСН (уменьшение доз диуретиков, отказ от применения сердечных гликозидов, ошибки в дозировании или отмена  $\beta$ -АБ).

### **Заключение**

Каждый эпизод ОДСН ведет к ухудшению прогноза течения ХСН. Поэтому, занимаясь лечением ОДСН, врач должен держать в голове и идею правильной терапии, направленной на предотвращение регоспитализаций (профилактику новых эпизодов ОДСН).

Лечение пациентов с обострением ХСН и ОСН можно разделить на четыре компонента:

- устранение фактора, приведшего к декомпенсации (при его наличии – острый ИМ, ТЭЛА, острая митральная регургитация, пароксизм ФП и т. д.);
- коррекция коморбидных состояний в случаях, когда они послужили поводом к развитию ОДСН (лечение пневмонии, других инфекций, анемии, хронической болезни почек и исключение препаратов, провоцирующих развитие ОСН: НПВС, недигидроперидиновые блокаторы медленных кальциевых каналов и т. д.);
- назначение и/или коррекция доз основных препаратов для лечения ХСН;
- лечение (купирование) явлений ОСН.

## 7. Какая связь между лечением ХСН и ОДСН?

### Необходима ли коррекция основной терапии ХСН в период острой декомпенсации?

Важнейшими принципами лечения ХСН являются назначение нейрогормональных модуляторов, блокирующих различные компоненты РААС (иАПФ/АРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР) и САС ( $\beta$ -АБ), адекватная диуретическая терапия и в ряде случаев (особенно при ФП) – применение малых доз дигоксина. При синусовом ритме и невозможности контроля ЧСС с помощью  $\beta$ -АБ (или их непереносимости) рекомендовано использование ивабрадина.

У пациентов с ОДСН, ранее принимавших иАПФ/АРА, терапия этими препаратами должна быть продолжена, а отмена их возможна только в случае крайне низких цифр АД (САД <80 мм рт. ст.) и симптомной гипотонии. У пациентов, ранее не принимавших этих препаратов, назначение должно быть проведено как можно раньше. Следует отметить, что в исследовании CONSENSUS (COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study) [33] иАПФ назначался пациентам с IV ФК ХСН, поступившим в клинику с обострением болезни, и уже через 6 месяцев лечения смертность в группе эналаприла была на 40% ( $p=0,002$ ) ниже, чем в группе плацебо. Достоверно уменьшалось и число повторных эпизодов ОДСН. При 10-летнем контроле судьбы пациентов было продемонстрировано, что более раннее применение эналаприла сопровождалось увеличением продолжительности жизни в 1,5 раза [34]. Клинические исследования SAVE (Survival And Ventricular Enlargement trial) и AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) также подтвердили, что применение иАПФ в ранние сроки после острого ИМ (3–16 дней) у пациентов, имеющих систолическую дисфункцию, улучшает прогноз пациентов [35, 36]. Эти данные позволили предположить, что применение иАПФ целесообразно начинать в первый день острого ИМ у всех пациентов, независимо от клиники и ФВ ЛЖ [37]. Интересно, что в исследовании с использованием иАПФ длительного действия (CONSENSUS-2) внутривенное введение эналаприла в первые часы острого ИМ сопровождалось не снижением смертности, а увеличением количества осложнений [38], в то время как в исследовании ISIS4 применение иАПФ короткого действия (каптоприла) по сравнению с плацебо приводило к достоверному снижению риска смерти на 7% в течение месяца [39].

$\beta$ -АБ достоверно улучшают прогноз больных ХСН, однако учитывая наличие у них отрицательного инотропного действия, рекомендации по началу их применения предполагали изначальную стабилизацию состояния [6, 40]. Долгое время шла дискуссия о целесообразности отмены  $\beta$ -АБ у пациентов, поступивших

в стационар с диагнозом ОДСН. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что во многих случаях целесообразно продолжить терапию  $\beta$ -АБ во время эпизода декомпенсации ХСН. В регистре OPTIMIZE HF (Organized Program To Initiate lifesaving treatMent In hospitalizEd patients with Heart Failure) [41] ( $n=5\,791$ ) было обнаружено, что отмена  $\beta$ -АБ у таких пациентов увеличивает риск смерти (HR: 2,3; 95% ДИ 1,2–4,6;  $p=0,013$ ). В рандомизированном исследовании B-CONVINCED (Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode) [42] ( $n=147$ ) было проведено сравнение тактики отмены и продолжения терапии  $\beta$ -АБ у пациентов с ОДСН, не имеющих показаний к инотропной терапии. По данным исследования, не было выявлено различия в числе пациентов, отметивших улучшение состояния на третий день лечения, также не было достоверной разницы по 3-месячной смертности между группами. По данным B-CONVINCED, применение  $\beta$ -АБ не увеличивало потребность в использовании инотропной терапии в ходе лечения. При этом в группе пациентов, которым не отменяли  $\beta$ -АБ, больший процент больных принимал препараты через 3 месяца после декомпенсации ХСН. Субанализ исследования SURVIVE [43], в котором участвовали пациенты с показаниями к применению положительных инотропных препаратов и сравнивалось применение добутамин и левозимендана, также подтверждает отсутствие необходимости отмены  $\beta$ -АБ во время эпизода ОДСН. Было доказано, что наименьший риск смерти в течение 6 месяцев имели пациенты, принимавшие  $\beta$ -АБ до эпизода ОДСН, которым не отменялись  $\beta$ -АБ во время госпитализации, несмотря на терапию, проводимую положительными инотропными препаратами. Следует уточнить, что это не рандомизированное исследование, а ретроспективный анализ данных.

У пациентов, ранее не принимавших  $\beta$ -АБ, назначение этих препаратов должно быть проведено сразу после стабилизации состояния в случае отсутствия противопоказаний. По данным исследования COPERNICUS (CarvedilOl ProspEctive RaNdomIzed Cumulative survival) [44] ( $n=2\,289$ )  $\beta$ -АБ снижают риск смерти у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ( $\leq 20\%$ ), тяжелой ХСН (III–IV ФК), в том числе в подгруппе больных, имевших недавний эпизод ОДСН.

АМКР долгое время использовались в комплексном лечении ХСН как калийсберегающие диуретики. Поэтому у пациентов с ОДСН, у которых предполагается применение высоких доз активных диуретиков для блокады возможных негативных сдвигов электролитного профиля, терапия АМКР (если она проводи-

лась ранее) должна быть продолжена. Отмена АМКР целесообразна только при выраженной гиперкалиемии. Однако учитывая, что эффект спиронолактона развивается постепенно (в течение 72 часов) при ОСН его новое назначение не выглядело первоочередной задачей. В то же время в исследовании RALES было продемонстрировано, что назначение невысоких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) больным с ХСН III–IV ФК, многие из которых имели эпизоды ОДСН, сопровождалось снижением риска смерти и госпитализаций в связи с обострением ХСН [45].

В последние годы была продемонстрирована ведущая роль локального (тканевого) синтеза альдостерона (в этом случае – главного компонента РААС) в развитии фиброза миокарда, что может оказаться одной из причин прогрессирующего течения ХСН при повторяющихся эпизодах ОДСН [46–48]. В эксперименте высокоселективный АМКР эплеренон блокировал процессы ремоделирования, связанные с повышенным синтезом альдостерона [49]. При остром ИМ альдостерон выступает в качестве независимого предиктора ремоделирования ЛЖ [49], причем влияние АМКР на скорость апоптоза кардиомиоцитов, степень ревакуляризации перинфарктной зоны и экспансию зоны инфаркта отмечается с первых суток экспериментального острого ИМ [50]. В крупном исследовании EPRESUS больным, перенесшим острый ИМ (90% с явлениями СН), назначался эплеренон в дозах 25–50 мг/сут; была подтверждена способность АМКР к достоверному улучшению прогноза [51]. Причем снижение риска общей и внезапной смертности достигало степени статистической значимости уже через один месяц лечения [52], а уменьшение риска госпитализаций в связи с ОДСН у больных с предшествующей ХСН и ФВ ЛЖ <30% достигало 27% [53]. Наконец, в исследовании REMINDER изучалось возможно более раннее применение АМКР (в первые часы после перенесенного острого ИМ). Такая терапия позволила на 42% снизить риск комбинированной конечной точки, включавшей смерть, регоспитализации из-за ОДСН, развитие желудочковой тахикардии/фибрилляции ЛЖ, ремоделирование сердца со снижением ФВ ЛЖ менее 40% и повышение МНУП [54]. Таким образом, сегодня можно констатировать возрастающую роль АМКР в лечении ОСН и ОДСН, хотя исследования в этом направлении продолжаются.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ОСН и у всех больных с ОДСН происходит накопление жидкости, эти пациенты нуждаются в проведении эффективной дегидратационной (диуретической) терапии. Как уже говорилось выше, исследования INTIME, FAST, CHAMPION показали, что клиническая оценка угрожающей гипергидратации

часто запаздывает, а своевременная коррекция терапии ХСН, в первую очередь дозы диуретиков, позволяет предотвратить значимую часть декомпенсаций ХСН без негативного влияния на риск смерти этих пациентов. О применении диуретиков (DOSE, ДУЭЛЬ, UNLOAD) и ультрафильтрации (UNLOAD, CARRESS-HF) в момент обострения СН также уже говорилось выше. Стоит повторить, что нередко меньшая скорость дегидратации (т. е. дегидратация без избыточного диуреза) приводит к меньшему увеличению уровня креатинина в крови, а в долгосрочном прогнозе может уменьшать риск регоспитализаций, связанных с эпизодами ОДСН [24, 55]. Применение ультрафильтрации в качестве метода быстрой дегидратации не продемонстрировало преимуществ перед лечением диуретиками (CARERESS).

Дигоксин является единственным препаратом с положительным инотропным эффектом, который при правильном использовании не обладает отрицательным влиянием на риск смерти пациентов с ХСН. Традиционно считается, что дигоксин является препаратом выбора у пациентов с ХСН и ФП, но проспективных клинических исследований, подтверждающих последнее, нет. Существует лишь несколько ретроспективных работ, показывающих положительный эффект дигоксина на прогноз больных с выраженной ХСН и ФП [56, 57]. При внутривенном применении имеет место диссоциация ино- и хронотропного эффектов дигоксина, причем ЧСС снижается раньше, чем начинает повышаться сократимость миокарда [58]. При ОДСН, протекающей с ФП, само снижение ЧСС может обеспечивать быстрое улучшение клинического состояния. Следует отметить, что есть ретроспективные анализы, показавшие отрицательное влияние дигоксина на прогноз пациентов с ХСН и ФП [59]. Последнее, возможно, связано с тем, что дигоксин назначался более тяжелым пациентам. Безусловно, необходимо проведение рандомизированного контролируемого исследования для уточнения роли дигоксина в лечении этой категории пациентов.

Что касается пациентов с ХСН и синусовым ритмом, то в крупном исследовании DIG был показан нейтральный эффект дигоксина на риск смерти пациентов, однако отмечалось достоверное снижение риска повторных обострений ХСН на 30% [60], при этом эффект зависел от содержания препарата в крови. Так, при его концентрации 0,5–0,8 нг/мл риск смерти был достоверно ниже, чем на плацебо, при концентрации 0,9–1,1 нг/мл разницы в смертности не было, а при концентрации дигоксина выше 1,1 нг/мл риск смерти пациентов был выше, чем у пациентов, принимающих плацебо [61]. Следует помнить, что риск



## Европейский день знаний о сердечной недостаточности

Приглашаем Вас принять участие в очередном «Европейском дне знаний о сердечной недостаточности», который будет проходить в мае 2015 года уже в шестой раз!

Акции прошлых лет показали, что информация, которую мы предоставляем врачам, пациентам и широкой общественности с помощью инициативных групп по всей стране является чрезвычайно востребованной. Основопологающим принципом наших «Дней» является максимально персонализированная работа с пациентами. Именно поэтому вклад каждого волонтера является неоценимым.

Присоединяйтесь и Вы!!

В рамках этой акции 2015 года, мы планируем проведение:

- Образовательных мероприятий для пациентов.
- Телеконференций и других образовательных мероприятий для врачей.
- Создание информационно-образовательных материалов для пациентов, их близких и лиц, осуществляющих уход и широкой общественности.

Если вы хотите получить материалы для проведения акций в ваших городах/учреждениях, если у вас есть идеи и предложения по проведению данной акции, напишите нам на [info@ossn.ru](mailto:info@ossn.ru) (с пометкой «День знаний о ХСН»).



гликозидной интоксикации увеличивается у женщин, пожилых пациентов и при низкой СКФ, что требует мониторинга концентрации препарата в крови. Максимальный эффект дигоксина на риск смерти или обострения ХСН отмечался в подгруппах больных с более тяжелой ХСН (III–IV ФК), более низкой ФВ ЛЖ ( $\leq 25\%$ ) и/или дилатацией сердца (кардиоторакальный индекс  $> 55\%$ ) [62]. Наконец, необходимо вспомнить два двойных слепых исследования: PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular failure and the Efficacy of Digoxin) и RADIANCE (Randomized Assessment of [the effect of] Digoxin on Inhibitors of the ANgiotensin-Converting Enzyme), посвященных рандомизированной отмене дигоксина (перевод на плацебо) и отказу от продолжения терапии им больных со стабильной ХСН, имеющих синусовый ритм [63, 64]. В обоих исследованиях отмена дигоксина провоцировала достоверное ухудшение клинического состояния и рост числа случаев ОДСН.

Наконец, при ХСН на фоне синусового ритма в случае непереносимости  $\beta$ -АБ или невозможности контроля ЧСС ниже 70 уд/мин рекомендуется применение ивабрадина [65]. Влияние этого препарата на течение ОДСН не известно, однако его длительное применение на 25% снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН, причем и первичных, и повторных [66].

#### *Заключение экспертов по применению основных препаратов для лечения ХСН во время эпизода ОДСН*

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

- прием иАПФ и АРА должен продолжаться, кроме случаев выраженной гипотонии (менее 80/60 мм рт. ст.); если пациент ранее не принимал препарат, назначение иАПФ/АРА должно последовать сразу же после стабилизации у него уровня АД;
- прием  $\beta$ -АБ должен продолжаться во время эпизода ОДСН, кроме случаев выраженной гипотонии (менее 80/60 мм рт. ст.) или брадикардии менее 50 уд/мин.

Если пациент не принимал ранее  $\beta$ -АБ, то  $\beta$ -АБ должны быть назначены после достижения компенсации, а также при отсутствии выраженной гипотонии (менее 80/60 мм рт. ст.), брадикардии менее 50 уд/мин и противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ. Начинать лечение нужно с минимальных доз с последующим медленным (увеличение дозы через 2–4 недели под контролем АД и ЧСС) титрованием;

- прием АМКР должен быть продолжен, а если они не применялись ранее, их назначение возможно уже в первые часы после наступления ОДСН;
- дозы диуретиков должны быть увеличены для получения адекватного диуреза, устранения одышки и перегрузки малого круга кровообращения. Доказательств того, какой вид введения (внутривенно болюсно, внутривенно капельно/микроструйно, увеличение доз внутрь) и темп удаления жидкости (дозировки препаратов) имеют преимущества, в настоящее время нет. Поэтому нужно полагаться на клиническое наблюдение, опыт и классический принцип (quantum satis);
- прием дигоксина больными ХСН должен быть продолжен после контроля уровня препарата в крови (при концентрации более 1,2 нг/мл необходимо уменьшение дозировки) как на синусовом ритме, так и при ФП. У больных, ранее не принимавших дигоксин, его назначение показано в случаях тахисистолической формы ФП и должно быть рассмотрено у больных, имеющих синусовый ритм при наличии нескольких эпизодов ОДСН в течение года, низкой ФВ ЛЖ  $\leq 25\%$ , дилатации ЛЖ и высокого ФК по NYHA (III–IV) вне эпизода ОДСН;
- продолжение приема ивабрадина (не влияющего на гемодинамику) во время эпизода ОДСН возможно [67]. Доказательств его эффективности при ОДСН нет, однако его длительное применение может предотвращать новые обострения СН.

Вопросы лечения именно эпизодов ОДСН будут подробно рассмотрены во второй части заключения экспертов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (3):112–115.
2. Беленков Ю.Н. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в 21 веке: достижение, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология 2008;48 (2):6–16.
3. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15 (7):808–17.
4. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J. 2007 Aug;154 (2):260–6.
5. Cowie MR, Anker SD, Cleland J et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. Oxford, UK: Oxford PharmaGenesis™; 2014. Available at: <http://www.oxfordhealthpolicyforum.org/reports/acute-heart-failure/improving-care-for-patients-with-acute-heart-failure>
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33 (14):1787–1847.
7. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first

- 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149 (2):209–216.
8. Hindricks G. IN-TIME: The Influence of Implant-Based Home Monitoring on the Clinical Management of Heart Failure Patients with an Impaired Left Ventricular Function. Congress of Heart Failure Association 2013. Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/hotline-two-in-time.aspx>
  9. Abraham WT, Compton S, Haas G, et al. Superior performance of intrathoracic impedance-derived fluid index versus daily weight monitoring in heart failure patients. Results of the Fluid Accumulation Status Trial. *Late Breaking Clinical Trials. J Card Fail.* November 2009;15 (9):813.
  10. Abraham WT1, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Feb 19;377 (9766):658–66.
  11. Fonarow GC, Adams K, Abraham WT. Risk Stratification for In-Hospital Mortality in Heart Failure Using Classification and Regression Tree (CART) Methodology: Analysis of 33,046 Patients in the ADHERE Registry. *J Card Fail.* 2003;9 (5) Suppl 1: S79.
  12. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291 (16):1963–1971.
  13. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1977 Feb;39 (2):137–45.
  14. Nohria AI, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 19;96 (6A): 32G–40G.
  15. Pang PS, Collins SP, Sauser K et al. Assessment of dyspnea early in acute heart failure: patient characteristics and response differences between likert and visual analog scales. *Acad Emerg Med.* 2014 Jun;21 (6):659–66.
  16. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J.* 2000 Dec;140 (6):840–7.
  17. Мареев Ю.В. Герасимова В.В. Горюнова Т.А. и соав. Факторы определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: Роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13 (5):255–266.
  18. Sanders-van Wijk S, Maeder MT et al. Long-term results of intensified, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided treatment in elderly patients with heart failure: five-year follow-up from TIME-CHF. *Circ Heart Fail.* 2014 Jan;7 (1):131–9
  19. Bhalla V, Willis S, Maisel AS et al. B-type natriuretic peptide: the level and the drug – partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail.* 2004 Jan-Feb;10 (1 Suppl 1):3–27.
  20. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 1;42 (7):1226–33.
  21. Вёрткин А.А., Петровская Т.П. Острая декомпенсация сердечной недостаточности – старая проблема в свете новых возможностей. *Врач скорой помощи.* 2014;4:4–9.
  22. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В. и соавторы. Особенности ведения пациента с коморбидной патологией. Лечение ХСН ишемического генеза карведилолом с сопутствующей ХОБЛ. *Земский врач.* 2012;6:31–37.
  23. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Шапорова Н.Л., Марченко В.Н. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небиволола. *Пульмонология.* 2011;5:53–56.
  24. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12 (3):3–10.
  25. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367 (24):2296–2304.
  26. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013 Dec 18;310 (23):2533–43.
  27. Swedberg K, Young JB, Anand IS et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013 Mar 28;368 (13):1210–9.
  28. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2014 Aug 31. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>
  29. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 22;49 (20):2028–34.
  30. Khayat R, Abraham W, Patt B et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2012 Jul;18 (7):534–40.
  31. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Павликова Е.П. Явлов И.С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5 (6 Прил 1):1–30.
  32. Tavazzi L, Senni M, Metra M et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6 (3):473–81.
  33. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316 (23):1429–35.
  34. Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J.* 1999 Jan;20 (2):136–9.
  35. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992 Sep 3;327 (10):669–77.
  36. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993 Oct 2;342 (8875):821–8.
  37. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Доступно на: <http://www.scardio.ru/recommendations/approved000ED/default.asp>
  38. Sigurdsson A, Swedberg K. Left ventricular remodelling, neurohormonal activation and early treatment with enalapril (CONSENSUS II) following myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1994 May;15 (Suppl B): 14–9.
  39. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995 Mar 18;345 (8951):669–85.
  40. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14 (7): 379–472.
  41. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jul 15;52 (3):190–9.
  42. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INterruption in patients with Congestive

- heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30 (18):2186–92.
43. Böhm M, Link A, Cai D et al. Beneficial association of  $\beta$ -blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med*. 2011 May;39 (5):940–4.
  44. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344 (22):1651–8.
  45. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341 (10):709–17.
  46. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991 Jun;83 (6):1849–65.
  47. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD, Long CS. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:657–87.
  48. Azibani F, Devaux Y, Coutance G et al. Aldosterone inhibits the fetal program and increases hypertrophy in the heart of hypertensive mice. *PLoS ONE*. 2012 May 30;7 (5):e38197.
  49. Weir RA, Tsoralis IK, Steedman T et al. Aldosterone and cortisol predict medium-term left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Dec;13 (12):1305–13.
  50. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2011 Feb 1;123 (4):400–8.
  51. 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 Apr 3;348 (14):1309–21.
  52. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46 (3):425–31.
  53. Pitt B, Gheorghide M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEBUS patients with baseline left ventricular ejection fraction less-than or equal to 30%. *Eur J Heart Fail*. 2006 May;8 (3):295–301.
  54. Montalescot G, Zannad F, Lopez de Sa E et al. Early administration of eplerenone in patients with acute myocardial infarction without heart failure: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled REMINDER Trial. *American College of Cardiology 2013 Scientific Sessions*. 2013 Mar 10.
  55. Mentz RJ, Cotter G, Cleland JG et al. International differences in clinical characteristics, management, and outcomes in acute heart failure patients: better short-term outcomes in patients enrolled in Eastern Europe and Russia in the PROTECT trial. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jun;16 (6):614–24.
  56. Jorge E, Baptista R, Martins H et al. Digoxin in advanced heart failure patients: a question of rhythm. *Rev Port Cardiol*. 2013 Apr;32 (4):303–10.
  57. Mareev Y, Danilyn M, Mareev V, Belenkov V. Different influence of digoxin on prognosis in CHF according the heart rhythm. *Eur J Heart Fail*. 2014;16 (s2):267.
  58. Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю., Цибекмахер Т.Д. Влияние быстрой дигитализации на функцию левого желудочка по данным эхокардиографии. *Кардиология*. 1977;17 (9):46–50.
  59. Freeman JV, Yang J, Sung SH et al. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Sep 1;6 (5):525–33.
  60. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336 (8):525–33.
  61. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003 Feb 19;289 (7):871–8.
  62. Gheorghide M. Effect of digoxin in high-risk chronic heart failure patients: a prespecified subgroup analysis of the Digitalis Investigation Group trial. *Heart Failure Congress 2012*; May 21, 2012, Belgrade, Serbia.
  63. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct; 22 (4):955–62.
  64. Packer M, Gheorghide M, Young JB et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*. 1993 Jul 1;329 (1):1–7.
  65. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376 (9744):875–85.
  66. Borer JS, Böhm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33 (22):2813–20.
  67. Sargento L, Satendra M, Longo S et al. Heart rate reduction with ivabradine in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Jun;14 (3):229–35.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 17/09/2014