Мареев Ю. В.^{1,2}, Мареев В. Ю.³

¹ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² – «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, G128QQ, Великобритания, Глазго, Университетское Авеню, Здание Бойд Орр

³ – МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10

ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХСН, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР

Ключевые слова: ХСН, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, декомпенсация сердечной недостаточности, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)

Ссылка для цитирования: Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57(54):20–30

РЕЗЮМЕ

В статье анализируется характеристика пациентов с декомпенсацией ХСН, госпитализирующихся в стационары, по данным российских и международных регистров, а также методы терапии декомпенсации ХСН и тактика титрования основных препаратов для ее лечения. Демографические характеристики пациентов в регистрах, которые были использованы в статье, схожи, но отмечается большая доля пациентов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по данным ряда российских работ. При этом если исключить из анализа пациентов, не получавших петлевые диуретики, а значит, по всей видимости, не имевших застойных явлений, доля пациентов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ становится сходной с данными иностранных работ. Данные регистров декомпенсированных пациентов с ХСН показывают, что отек легких и острая левожелудочковая недостаточность встречаются меньше чем в половине случаев. При этом пациенты с меньшей выраженностью застойных симптомов, имеют также плохой длительный прогноз и требуют не меньшего внимания врачей. До 40% госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН происходит из-за нарушений в диете (избыточный прием натрия) и низкой приверженности к лечению. Более того, анализ терапии, проводимой в амбулаторных условиях, перед будущей госпитализацией показывает низкий процент назначения препаратов, улучшающих прогноз и снижающих риск госпитализации (иАПФ или АРНИ, β -АБ, АМКР). Особенно подчеркивается, что у части пациентов назначение и/или титрование основных средств терапии ХСН можно начинать уже во время госпитализации. Также в статье обсуждается использование нового класса препаратов: ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), в том числе не только перевод пациентов с иАПФ на АРНИ, но и возможность назначения АРНИ у стабильных госпитализированных больных, не требующих введения внутривенных диуретиков и инотропных препаратов.

Mareev Yu. V.^{1,2}, Mareev V. Yu.³

¹ – National Medical Research Center for Preventive Medicine bld. 10, Petroverigskiy lane, Moscow 101990

² – Robertson Centre for Biostatistics – University of Glasgow Boyd Orr Building University Avenue, Glasgow, Great Britain. G128QQ

³ – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27-10, Moscow 119192

CHARACTERISTICS AND TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHF

KEYWORDS: CHF, HEART FAILURE HOSPITALIZATIONS, DECOMPENSATED HEART FAILURE, ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN INHIBITOR (ARNI)

For citation: Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. Kardiologiya. 2017;57(54):20–30

SUMMARY

The article analyzes some characteristics of hospitalized patients with decompensated chronic heart failure (HF) according to data from Russian and international registries, management of decompensated HF, and tactics for titration of evidence-based disease-modified therapies. The demographic characteristics of the patients from the registers that were used for the research are similar. Yet, the proportion of HF patients with preserved LVEF was greater according to data from several Russian studies. Meanwhile, with the patients that did not receive any loop diuretics and therefore had apparently no congestion signs being excluded from the analysis, the proportion of HF patients with preserved LVEF became similar to that from the international studies. The registers also showed that pulmonary edema and acute left ventricular failure were observed in less than a half of the cases. Nevertheless, patients with mild congestion symptoms still have bad lingering prognosis and require the same amount of medical attention. Up to 40% of admissions for decompensated CHF resulted from a dietary disorder (excessive sodium consumption), low compliance with therapy and lack of access to primary care providers. Furthermore, the analysis of the outpatient treatment administered prior to the forthcoming hospitalization showed a low prescription rate of evidence-based disease-modifying therapies (ACEi or ARNi, BB, MRA). It is emphasized that in part of patients the administration and/or titration of this therapy can be started during hospitalization. The article also discusses the use of a new class of drugs, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNi), including not only transferring patients from ACEi to ARNi but also the possibility of administering ARNi to stable, hospitalized patients who do not require intravenous diuretics and inotropic drugs.

Хроническая СН – это заболевание, характеризующееся высоким риском смерти и госпитализации в связи с его обострением. В последние 30 лет произошел прорыв в методах лечения ХСН, связанный с комплексным воздействием на избыточно активированные РААС и симпатoadrenalовую систему (САС) (тройная нейрогормональная блокада) [1]. Это позволило существенно улучшить прогноз этих больных, хотя показатели 1- и 3-годовой смертности (12 и 30% соответственно) остаются высокими [2]. В настоящее время основные надежды на дальнейшее снижение заболеваемости и смертности больных ХСН связывают с восстановлением баланса нейрогормонов благодаря применению лекарств нового класса, получивших название ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ). Первый и пока единственный представитель этого класса – Юперо, одновременно блокирующий РААС и усиливающий защитное действие натрийуретических пептидов (НУП), показал достоверное превосходство над иАПФ по влиянию на смертность и риск повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [3].

В то же время в области лечения острой декомпенсированной СН (ОДСН) успехи современной медицины оказались гораздо скромнее. Выявился парадоксальный факт – при снижении 30-дневной смертности больных, госпитализированных с обострением болезни, количество повторных госпитализаций даже возросло [4]. Серия работ, проведенных в последние годы, ставила своей целью внедрение в практику препаратов для снижения выраженности симптомов обострения ХСН (в первую очередь одышки в покое), что, по мнению исследователей, должно было позитивно сказаться и на прогнозе [5–9]. Неудачи этих работ поставили перед врачами ряд вопросов. Действительно ли одышка в покое является превалирующим симптомом у пациентов, госпитализированных в стационары с ХСН? Правда ли, что все или большинство госпитализаций больных ХСН – проявления ОДСН? Как избежать повторных госпитализаций, которые не только ухудшают качество жизни, но и приводят к летальным исходам [10, 11]? Что важнее: борьба с одышкой или рациональное применение основных лекарств для лечения ХСН с целью предупреждения обострения болезни?

Задача этой статьи – проанализировать, какие пациенты в действительности поступают в стационар с диагнозом ХСН и какое лечение необходимо в зависимости от тяжести состояния пациента при поступлении, а также когда и как нужно подбирать препараты для длительного лечения пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ХСН.

Причины поступления в стационар больных ХСН

Многочисленные анализы показывают, что больные ХСН, к тому же более старших возрастных групп и с ХСН

с сохраненной (>50%) ФВ ЛЖ (СНсФВ) имеют высокую коморбидность и множество причин для поступления в стационар, не связанных с развитием ОДСН. В регистре пациентов старше 75 лет с диагнозом ХСН, проводившемся в Санкт-Петербурге, у 68% выявлено 2 и более, а у 38% 5 и более сопутствующих заболеваний, что потребовало назначения у 89% пациентов некардиологических лекарственных средств [12]. Аналогичные данные по числу сопутствующих заболеваний зафиксированы и в США [13]. Это затрудняет правильную диагностику и трактовку причин заболеваемости и смертности пациентов, и до 65% больных в когортных исследованиях имеют экстракардиальные причины декомпенсации, в большей степени при СНсФВ [14]. Следует помнить, что и по данным наиболее авторитетных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проводившихся у больных с клинически выраженной ХСН II–IV ФК, от 40 до 70% госпитализаций пациентов с ХСН не связаны с ее очевидной декомпенсацией [15–18]. Иными словами, частота диагноза ОДСН, требующей агрессивной тактики лечения, оказалась равной 31–45% при ХСН II–IV ФК и даже у больных с тяжелой стадией болезни (преимущественно IV ФК) достигала лишь 58% [15–18]. Поэтому необходимо, во-первых, выделить пациентов, поступающих в стационар с декомпенсацией ХСН, от пациентов с ХСН, поступивших в стационар по другим причинам. Во-вторых, по отдельности проанализировать их тяжесть и возможности терапии, как направленной на купирование острой ситуации, так и призванной предупредить повторные госпитализации.

Пациенты с декомпенсацией СН

Для того чтобы обсудить реальный «портрет» госпитализированного пациента с ОДСН, посмотрим на данные когортных исследований, проводившихся в разных странах. В таблице 1 приведены результаты регистров, проведенных в Европе (без участия РФ), Российской Федерации, США и Японии, которые, как кажется, очень сильно отличаются по всем основным принципам организации здравоохранения и правилам лечения больных ХСН в стационаре и в амбулаторных условиях [19–22].

Как видно из таблицы 1, демографические характеристики включаемых пациентов оказались сходными. В стационар поступают немолодые пациенты (средний возраст – 69 и более лет) с заметной тахикардией, большая часть которых имеет нормальное или повышенное САД. Причем 49–71% больных могут быть квалифицированы как лица с артериальной гипертензией (АГ), у которых причина декомпенсации может быть связана с плохим контролем АД, а не со снижением сердечного выброса. Это косвенно подтверждается тем, что СНнФВ диагностирована лишь у половины больных в Европейском регистре и когортных исследованиях в США и Канаде. В россий-

Таблица 1. Характеристика пациентов в EURObservational Research Programme, ЭПОХА–Д–ХСН, OPTIMIZED–HF и ATTEND

Показатель	ESC–HF (Европа) [21] (n=5118)	ЭПОХА–Д–ХСН (Россия) [19] (n=750)	OPTIMIZED–HF (США) [22] (n=48 612)	ATTEND (Япония) [20] (n=1110)
Возраст	69,0±13,0 лет	72,9±10,5 лет	73,2±14,0 лет	73,0±13,8 лет
Доля женщин	37,4%	56,8%	52%	41%
Частота ИБС	50,7%	70,6%	46%	33%
САД	133±29 мм рт. ст.	141,1±30,5 мм рт. ст.	143±32,9 мм рт. ст.	145,4±36,7 мм рт. ст.
Распределение САД	н.д.	58,2% САД >140/90 мм рт. ст. 22,4% САД 120–139 19,4% САД <120	50% САД >140/90 мм рт. ст. 25% САД 120–139 25% САД <120	49,5% САД >140 мм рт. ст. 42,4% САД 100–140 7,9% САД <100
ЧСС	88±24 уд./мин	93,9±27,7 уд./мин	87,0±21,5 уд./мин	99±30 уд./мин
ФВ ЛЖ	38,3±14,2%	46,4±13,3%	39,0±17,6%	–
Распределение по ФВ ЛЖ	64,5% ФВ ЛЖ <45% 35,5% ФВ ЛЖ >45%	13,1% ФВ ЛЖ <35% 48,6% ФВ ЛЖ 36–55% 38,3% ФВ ЛЖ >55%	48,8% ФВ ЛЖ <40% 17,7% ФВ ЛЖ 40%–50% 24,4% ФВ ЛЖ >50% 9,1% – известно только, что ФВ ЛЖ >40%	57% ФВ ЛЖ <40% 43% ФВ ЛЖ >40%
Частота АГ	61,8%	58,2%*	71%	49,5%*
Частота СД	35,1%	29,6 %	42%	33,8%
Частота ФП	43,7%	46,3%	31%	39,6%
Частота ХОБЛ	15,2%	7,8%	28%	9,5%
Длительность госпитализации (сут)	–	11,6±3,9	5,7	31

ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая болезнь легких. * – число пациентов с АД выше 140/90 мм рт. ст. на момент поступления в стационар

ском исследовании ЭПОХА–Д–ХСН лишь 13,1% больных имели ФВ ЛЖ <35%, но, естественно, при границе значения ФВ 40% эта цифра возрастет, и ниже мы обсудим возможные причины относительно низкого числа больных с СНнФВ, особенно в анализе первичных баз данных реальных городских стационаров. Высокий процент больных с сопутствующей ФП (от 31 до 46%) позволяет предположить, что тахикардия также может оказаться в ряду причин развития ОДСН. Нельзя сбрасывать со счетов и высокую встречаемость СД, как правило, ассоциирующегося с СНсФВ и ХОБЛ, возможной причиной усиления одышки. То есть теоретически в кажущейся однородной группе больных с ОДСН могут иметься различные причины обострения болезни.

Ведущая причина госпитализации была подробно проанализирована в 3 из 4 исследований (ЭПОХА–Д–ХСН, OPTIMIZED–HF и ATTEND) [19, 20, 22]. Результаты этих исследований подтвердили, что большая часть пациентов с диагнозом ОДСН поступает в стационар в относительно стабильном состоянии. Так, по данным OPTIMIZED–HF, где проводился анализ симптомов пациентов, было показано, что только у 44% больных имелись жалобы на одышку в покое, в исследовании ЭПОХА–Д–ХСН, где оценивался клинический статус, было показано, что только 20% пациентов имели отек легких или острую левожелудочковую недостаточность. В регистре ATTEND, где оценивались гемодинамические типы пациентов, было показано, что наиболее тяжелые гемодинамические типы

(«холодный сухой» и «холодный влажный») имели только около 20% пациентов. Большая часть пациентов, поступающих в стационар, по данным ATTEND, относилась к «влажному» и «теплому» типам, при которых пациенту требуется диуретическая терапия и при высоком АД (неадекватное лечение иАПФ, β-АБ и диуретиками в амбулаторных условиях) – вазодилаторы, а 4% пациентов вообще имеют «сухой теплый» тип, при котором показана лишь коррекция постоянной терапии ХСН. Алгоритм лечения ОДСН, согласно рекомендациям ОССН–ВНОК–РНМОТ 2017 года, представлен на рисунке 1 [23].

Крайне важно не назначать пациентам те препараты, которые им не показаны. Так, проведенные исследования не показали эффективности в снижении риска внутрибольничной и отдаленной смерти при использовании положительных инотропных средств у пациентов без сочетания признаков гипоперфузии и низкого (<80–90 мм рт. ст.) САД [24, 25], а данные регистров показали, что применение этих препаратов может ухудшать прогноз пациентов [26, 27]. Просто снижение АД не является показанием к применению положительных инотропных средств, а многие из них сами обладают способностью расширять сосуды («инодилаторы»). Использование таких препаратов (например, левосимендана) тем опаснее, чем ниже уровень АД [24]. Не оправдались надежды и на использование невысоких (2–5 мкг/мин) доз дофамина, который рассматривался как препарат, способный повышать почечный кровоток и способствовать увеличению диуретиче-

Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов, поступивших с декомпенсацией ХСН, из российских рекомендации по ХСН 2017

ИУФ – изолированная ультрафильтрация

ского ответа на применение мочегонных. Хотя ухудшения прогноза при его использовании не было, что оставляет его в списке приоритетных препаратов этого класса [28].

Назначение вазодилаторов (чаще всего нитроглицерина) должно быть строго обоснованно, так как чрезмерное снижение САД на фоне их приема может приводить к ухудшению функции почек и увеличению риска смерти [29].

Так как большинство пациентов, поступающих в стационар с декомпенсацией ХСН, имеют разную степень застойных явлений, им требуется диуретическая терапия. При этом она должна быть своевременной, так как задержка в назначении диуретиков может неблагоприятно сказаться на прогнозе больных с истинной ОДЧН [30], и проводиться в адекватных дозах. Исследование DOSE [31], изучавшее применение внутривенно диуретиков у пациентов с декомпенсацией ХСН, не выявило разницы между способами внутривенного введения диуретиков (болюс или внутривенно капельно, длительно) и применением больших (200 мг/сут.) и малых (80 мг/сут.) доз фуросемида. Более того, применение больших доз диуретиков приводило к транзиторному ухудшению функции почек. То есть адекватная доза диуретиков – не синоним большой дозе (в мг); способ и длительность введения мочегонных препаратов при ОДЧН не имеют принципиального значения. Более того, длительное внутривенное капельное введение фуросемида в рамках исследования Рора-Дор приводило к более частому нарушению почеч-

ной функции, чем традиционное применение препаратов болюсом в виде однократного введения.

При этом интенсивность снижения веса в первые 48 часов (ответ на применение мочегонных) определяют 30- и 180-дневный прогноз больных с ОДЧН [32]. Неснижение массы тела ассоциируется с низким давлением, ухудшением функции почек, сопутствующим СД и длительным анамнезом применения петлевых диуретиков. При снижении массы тела на 1,2–6,0 кг за 48 часов, в сравнении с неснижением, риск смерти и повторных госпитализаций за 30 дней снижается на 56% ($p < 0,001$) [32].

Приведенные выше данные регистров свидетельствуют, что лишь 20–40% больных требуют немедленного внутривенного применения мочегонных препаратов. Можно ли части пациентов, поступивших с декомпенсацией ХСН, в 60–80% случаев весьма умеренной, использовать диуретики внутрь и при хорошем ответе положительно влиять на прогноз больных? Прямого сравнения применения диуретиков внутривенно и per os не проводилось, так как способ введения обычно определяется клинической картиной (и квалификацией врача). Но в российском исследовании ДУЭЛЬ-ХСН сравнивалось применение таблетированных форм торасемида и фуросемида у пациентов II–IV ФК, поступивших в стационар с декомпенсацией (пациенты с отеком легких исключались из работы). При этом лишь у 6,7% пациентов в группе фуросемида и у 4,2% в группе торасемида потребовалось

введение диуретиков внутривенно [33]. В итоге у 86% больных в группе фуросемида и 95% в группе торасемида ($p < 0,01$) терапия без внутривенного использования диуретиков позволила добиться состояния полной компенсации. Торасемид имел преимущество и по времени достижения компенсации при минимальном риске побочных реакций (0,3% против 4,2% в группе фуросемида; $p < 0,001$) [33]. Снижение массы тела за 48 часов составило 1,4 кг в группе торасемида против 0,9 кг в группе фуросемида ($p = 0,01$), что, по аналогии с ОДСН, должно было влиять на прогноз. В группе лечения торасемидом реже имели место повторные обострения болезни за 6 месяцев (15,4% против 28,1% в группе фуросемида; $p = 0,0014$), хотя снижение риска смерти было недостоверным.

Характер и агрессивность диуретической (и другой) терапии при ОДСН могут определять скорость достижения компенсации и длительность пребывания пациентов в стационаре. При этом обращает на себя внимание значимая разница в сроках госпитализации по странам: в США срок госпитализации 5,7 дней, в РФ 11,7 дней, в Японии 31 день. Разница сроков госпитализации пациентов с обострением ХСН в странах также отмечалась в РККИ (в РФ в среднем 14,6 дней, в Западной Европе около 10 дней и в США 5–7 дней) [34, 35]. Эти работы показали, что большая длительность госпитализации позволяет достоверно уменьшать риск повторных обострений болезни, особенно в первые месяцы после выписки [34, 35]. Но при этом должно сохраняться основное правило: чем лучше достижение состояния компенсации и меньше выраженность застойных явлений перед выпиской, тем лучше прогноз больных ХСН [36]. Для максимальной объективной оценки степени декомпенсации больных ХСН в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации наиболее просто и информативно использовать шкалу ШОКС [37, 38].

Как мы уже отмечали выше, все 3 регистра [19, 20, 22] показывают, что большая часть пациентов с декомпенсацией, поступающих в стационар, не имеет выраженных симптомов левожелудочковой недостаточности. Означает ли это, что такие пациенты требуют меньше внимания и имеют лучший прогноз? По всей видимости, нет. Так, анализ пациентов, поступивших в стационар в английском городе Кингстон-апон-Халл (Kingston upon Hull), показал, что только 42% пациентов, поступающих в стационар с ХСН, имели сочетание одышки в покое с частотой дыхательных движений > 20 , и им необходимо было вводить внутривенно диуретики или опиаты сразу после поступления (то есть имели ОДСН). При этом риск смерти в стационаре был одинаков в группах, а пациенты, поступившие без одышки в покое, имели худший 1-летний прогноз [39]. Есть несколько объяснений этого факта, но главное то, что врачи не всегда сразу начинают подбор и титрование базовой терапии по поводу ХСН, а нередко

и вовсе отменяют базовую терапию ХСН во время декомпенсации ХСН, чего в большинстве случаев делать не нужно [23]. Этот вопрос мы подробно рассмотрим отдельно.

Пациенты с ХСН, поступающие в стационар из-за ухудшения течения основного заболевания или в связи с другими причинами

Как уже отмечалось в начале статьи, далеко не все госпитализации пациентов с ХСН связаны с декомпенсацией ХСН. При этом количество и причины госпитализаций, не связанных с декомпенсацией ХСН, будут зависеть от формы организации здравоохранения и характеристик коечного фонда. В связи с этим для анализа пациентов, госпитализированных с ХСН, мы проведем обзор российских работ (табл. 2) [38, 40].

Как видно из таблицы, большая часть пациентов с ХСН, находящихся в стационаре, не имеет выраженных симптомов ХСН. Только от 2 до 15% пациентов имеют IV ФК по классификации ОССН и от 4,0 до 8,6% САД < 100 мм рт.ст. Основными причинами ХСН и ее обострения во всех 3 когортах являются АГ (66–93%) и ИБС (69–82%). Пациенты, поступавшие в городские клиники, оказались существенно старше.

Процент больных с СНнФВ колебался в широких пределах – от 13,6 до 67,3%, при этом пропорция пациентов с СНсФВ также сильно отличалась: 14,4% в специализированном отделении СН, 74% в научно-консультативном отделе Томского Научного центра и 39% – в московских городских стационарах.

Однако необходимо учитывать, что гипердиагностика СНсФВ может искажать истинные цифры. В регистре г.Томска 26,7% больных имели I ФК ХСН, что, строго говоря, не требует госпитализации. При исключении этих больных пропорция пациентов с СНсФВ, естественно, уменьшится.

По результатам регистра ОССН 2012 г. СНсФВ диагностирована у 47% больных и СНнФВ – лишь у 26% больных. Европейские рекомендации также дают разброс встречаемости пациентов с СНнФВ от 22 до 73% [41]. Однако в крупнейшем американском регистре OPTIMIZED-HF доля пациентов с СНнФВ составляла 48,8%, а в международном РККИ CHARМ (с участием российских центров) даже 57%, то есть была существенно выше [22, 42]. Но после исключения из анализа в регистре ОССН 2012 г. пациентов, не получавших петлевые диуретики, а значит, по всей видимости, не имевших признаков и симптомов застойных явлений, доля пациентов с СНнФВ возросла до 42%, а число больных с СНсФВ уменьшалось до 29%, что очень близко к данным регистра OPTIMIZED-HF в США (рис. 2).

Интересно, что в двух московских исследованиях, где анализировались пациенты, поступившие в стационары

Таблица 2. Характеристика пациентов, госпитализированных в российские стационары с диагнозом ХСН

Показатель	Гарганеева М.А., 2017 (n=378)	Мареев В.Ю., 2013 (n=239)	Шаварова Е.К., 2016 (n=300)
Возраст	62 лет	62 лет	75 лет
Доля женщин	32,8%	24,2%	56%
ФК по НУНА	I – 26,7%; II – 45,2%; III – 25,7%; IV – 2%	II – 38%; III – 55%; IV – 7%	II – 24%; III – 61%; IV – 15%
Частота ИБС	82%	69,4%	74%
Частота АГ	92%	66%	93%
Частота САД <100 мм рт. ст.	–	4%	8,6%
ЧСС	–	80 [70; 90] уд./мин	–
Распределение по ФВ ЛЖ	СНнФВ – 13,6% СНпФВ – 12% СНсФВ – 74,4%	СНнФВ – 67,3% СНпФВ – 18,3% СНсФВ – 14,4%	СНнФВ – 46% СНпФВ – 15% СНсФВ – 39%

с ухудшением течения заболевания в 2012 и 2016 гг. (то есть с промежутком в 4 года), СНнФВ регистрировалась у 67,3 и 46%, а СНсФВ у 14,4 и 39% соответственно [38, 40]. При этом тенденция к увеличению доли пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ налицо (+24,6%) так же, как и уменьшение доли пациентов с СНнФВ (–21,3%), но общее число больных с ФВ ЛЖ <40% в реальности колеблется от 40 до 50%, что согласуется и с международными данными [20–22].

Подробный анализ причин госпитализаций больных с ХСН был проведен в одной из трех работ, представленных в таблице 2 [40]. В большей части случаев ухудшение наступало из-за неконтролируемого АД и/или нарушений ритма сердца (то же самое мы отмечали и по регистрам лечения декомпенсированных больных ХСН в разных странах, таблица 1). Нередко это сочеталось с нарушением предписанного режима приема лекарственных препаратов. Только у 16% пациентов причиной было появление или прогрессирование ангинозного синдрома и у 14% бронхолегочная инфекция, у 6% злоупотребление алкоголем и у 2% прием НПВС. Анализ принимаемой пациентами базовой терапии ХСН позволяет сделать вывод, что она была недостаточной и зачастую неэффективной. Среди пациентов с СНнФВ (<40%), только 43% принимали иАПФ/антагонисты ангиотензиновых рецеп-

торов (АРА), 47% β-АБ, 26% антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и 39% диуретики (!). И это при том, что у 61% был диагностирован III, а у 15% IV ФК ХСН (в сумме более ¾ обследованных). По данным исследования ЭПОХА–Д–ХСН, дозы основных препаратов для лечения ХСН в амбулаторной практике были далеки от рекомендованных [19].

В то же время на момент выписки из стационара, уже 93% пациентов (42% в целевых дозах) получали иАПФ/АРА, 91% (33% в целевых дозах) β-АБ, 90% АМКР и 94% диуретики [40]. Это показывает недостаточную подготовленность первичного звена к назначению и титрованию доз препаратов для лечения ХСН, с одной стороны, а с другой – стимулирует возможность начала лечения или титрования препаратов, улучшающих прогноз уже во время госпитализации пациентов. Безусловно, решить проблему назначения и титрования можно только поднимая уровень знаний врачей, как в стационарах, так и в первичном звене, но, несомненно, настроенность врачей стационаров начинать/титровать терапию, продлевающую жизнь, является важным аспектом этого процесса. Опубликованный недавно анализ причин госпитализаций больных ХСН в стационар определил, что только 53% случаев было связано с ухудшением течения самой ХСН. Более того, по мнению пациентов, 46% этих случаев (а по мнению врачей, 40%) могли быть предотвращены, так как напрямую были связаны с нарушениями диеты (избыточный прием соли) и нарушениями приема основных средств лечения ХСН [43].

Применение основных препаратов для лечения ХСН у госпитализированных больных

Как известно, отказ от использования терапии, доказавшей свою эффективность связан со многими причинами, одна из которых, как это ни кажется странным – попытка спрятаться за догмами доказательной медицины. Сегодня существует строгая схема лечения больных с СНнФВ: тройная нейрогормональная блокада, включающая иАПФ (IA), при непереносимости АРА (IB) или перевод с иАПФ или

Примеры иностранных работ

CHARM: СНнФВ 57%; СНпФВ 17%; СНсФВ 26%
OPTIMIZED: HF 48,8% ФВ ЛЖ <40%; 17,7% ФВ ЛЖ 40–50%; 24,4% ФВ ЛЖ >50%; 9,1% – известно только что ФВ ЛЖ >40%

Рисунок 2. Российский регистр по ХСН 2012 года

АРА на АРНИ (ІВ) плюс β -АБ (ІА) плюс АМКР (ІА). Такое лечение позволяет значительно снизить риск смерти больных с выраженной ХСН в течение года с 50% на фоне приема только гликозидов диуретиков [44] до 10–12% на фоне комплексной терапии [38]. При этом в настоящее время нет разработанной схемы лечения пациентов с СНсФВ, для которой рекомендуется лечение заболеваний, приводящих к ней, и аккуратное использование диуретиков [41]. В последних рекомендациях (Европейских и Российских) была отдельно выделена новая группа ХСН – СН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) от 40 до 49% [23, 41]. Как было видно в 3 Российских исследованиях (табл. 2), регистре OPTIMIZED и международном РКИ CHARM, пропорция таких пациентов колеблется от 12 до 19% [22, 38, 40]. Никаких специальных РКИ по лечению этой группы больных до настоящего времени не проводилось. Тем не менее эксперты Ассоциации СН Европейского общества кардиологов предложили лечить их так же, как пациентов с СНсФВ (для которых схема рационального лечения не разработана) на том основании, что эти пациенты включались в часть РКИ по изучению СНсФВ [41]. Отмечено, что выделение этой группы стимулирует исследования и позволит (в будущем и, как показывает практика, нередко весьма далеко) разработать оригинальные методы терапии для СНпФВ.

Однако опубликованные post-hoc анализы работ по лечению пациентов с ФВ ЛЖ >40%, а также мета-анализ исследований по использованию β -АБ при ХСН показали способность, по крайней мере, ингибиторов РААС и β -АБ, снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с СНпФВ, причем в той же степени, что у больных с СНнФВ, в отличие от подгруппы пациентов с СНсФВ, где достоверной пользы от лечения нейrogормональными модуляторами выявить не удалось¹ [45, 46]. На этом основании Российские рекомендации постулировали, что «до появления результатов специальных РКИ лечение больных с СНпФВ должно проводиться по тем же принципам, что и СНнФВ» [23]. Таким образом, пациенты со сниженной (<40%) и промежуточной (40–49%) ФВ ЛЖ, а это более 60% всех пациентов с клинически выраженной ХСН, должны рассматриваться, как имеющие систолическую дисфункцию, и терапия этих пациентов должна проводиться по единым принципам с упором на восстановление баланса нейrogормональных систем с дополнительным применением диуретиков и при необходимости сердечных гликозидов.

Ингибиторы АПФ/АРА

Первое РКИ по использованию иАПФ у пациентов с ХСН – CONSENSUS [44]) было проведено у тяжелых (IV ФК по классификации ОССН) госпитализированных пациентов с ХСН и продемонстрировало достоверное сни-

жение смерти в течение 6 месяцев лечения на 40%. В программе SOLVD treatment у пациентов с ХСН II–IV ФК применение эналаприла на 16% снижало риск смерти и на 1,5 года продлевало жизнь пациентам [47]. В российских рекомендациях по лечению СНнФВ (что может быть распространено и на СНпФВ) указано, что прием иАПФ должен быть продолжен и при ОДСН, кроме случаев выраженной гипотонии (АД <80/60 мм рт.ст.), и тем более у пациентов, госпитализированных без выраженных застойных явлений. При непереносимости иАПФ должны использоваться АРА, наиболее обоснованно – кандесартан, доказавший достоверное снижение комбинации смертей и госпитализаций из-за обострения ХСН [47]. Если пациент ранее не принимал иАПФ/АРА, терапия должна быть начата сразу же после стабилизации цифр давления, т.е. как можно быстрее после госпитализации больного.

Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ)

Достоверное преимущество Юперии – первого представителя этого класса над эналаприлом по снижению сердечно-сосудистой (на 20%), общей (на 16%) и внезапной сердечной (на 20%) смертностей и риска повторных госпитализаций было продемонстрировано в крупном РКИ PARADIGM-HF [3]. Перевод больных с терапии иАПФ/АРА на АРНИ позволяет продлить жизнь больным ХСН на 2,1 года [3]. Поэтому во всех рекомендациях указано, что больные ХСН должны быть переведены на лечение Юперии (класс рекомендаций I, степень доказанности B) [23, 41, 48]. Причем клинический эффект при лечении АРНИ развивается быстро, что сопровождается уменьшением обострений ХСН в сравнении с лечением иАПФ на 40% в течение первого месяца и приводит к снижению риска вызова скорой медицинской помощи (развитие ОДСН) на 30% [49]. К сожалению, неудачная формулировка Европейских рекомендаций о показаниях к применению АРНИ у амбулаторных больных и ссылки на то, что в исследовании PARADIGM-HF лечились «стабильные» пациенты вкуче с боязнью большей гипотонии в сознании части врачей оказались ограничениями к применению Юперии в стационаре.

Попробуем разобраться. В исследовании PARADIGM-HF не было требования к включению пациентов только вне больницы, поэтому ни в Американских, ни в Российских рекомендациях требований амбулаторного применения АРНИ нет [23, 48]. Стабильность пациентов в исследовании подразумевала 4 недели отсутствия изменений дозировок иАПФ/АРА. Больные с ХСН и коморбидностью нестабильны по своей природе и требуют постоянного контроля и коррекции доз мочегонных. Ограничения по уровню давления в исследовании PARADIGM-HF были умеренными:

¹ – Heart failure with mid ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire EF spectrum. Presented at ESC Heart Failure 2017 by Lars LUND (Stockholm, Sweden) <https://pace-cme.org/2017/04/30/phenotype-hf-with-midrange-ef-resembles-hfref-albeit-with-better-outcomes>

САД не ниже 95 ммрт.ст. в момент рандомизации больных и дополнительное снижение САД при лечении Юперии в сравнении с эналаприлом составило лишь 2,7 ммрт.ст. [3]. Специальный анализ сравнительной эффективности АРНИ и иАПФ у больных с ХСН выявил, что у пациентов с исходно низким уровнем САД (<110 ммрт.ст.) оно через 4 месяца возросло (!), что связано со снижением после-нагрузки и постепенным облегчением опорожнения ЛЖ и ростом его насосной функции. При исходно высоком САД (>140 ммрт.ст.) оно, напротив, снижалось в обеих группах больных [50]. Преимущество АРНИ в снижении риска смерти и повторных госпитализаций сохранялось при исходном уровне САД ниже либо равном 100 ммрт.ст., и при любом изменении уровня давления в процессе терапии. Отмена Юперии в группе исходно низкого САД составила лишь 1,3%, а эналаприла 1,0%, что свидетельствует о безопасности применения нейрогормональных модуляторов (включая АРНИ) при ХСН и невысоком уровне САД [50]. Иными словами, страхи по поводу назначения Юперии стационарным больным не имеют под собой реальных оснований. В 60% случаев госпитализированные пациенты с ХСН не имеют реальной ОДСН, только до 8,6% имеют гипотонию ниже 100 ммрт.ст. и «стабильность» пациентов с ХСН должна трактоваться с большой долей осторожности. Во время Европейского Конгресса кардиологов в августе 2017 года на дискуссии по лечению ОДСН один из авторов этой статьи задал вопрос председателю Организационного комитета исследования PARADIM-HF профессору Milton Packer: «Пациенту с ХСН при госпитализации внутривенно ввели диуретик, а Вы на следующее утро видите, что больной не имеет выраженной ОДСН, что не требует агрессивной терапии мочегонными. Когда вы сможете назначить АРНИ?» Ответ: – «На следующий день».

Разумеется, определенная осторожность требуется. В отличие от иАПФ [44] пока еще нет данных о возможности назначения АРНИ в момент госпитализации пациента с декомпенсацией ХСН. В настоящее время проводятся проспективные исследования, цель которых – оценить возможность и безопасность назначения АРНИ непосредственно в момент (PIONEER – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02554890) и сразу после госпитализации (TRANSITION – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02661217) из-за декомпенсации ХСН. До появления данных этих работ назначение АРНИ возможно только у пациентов без ОДСН, требующей интенсивной внутривенной диуретической терапии, при АД выше 100 (минимум 95) ммрт.ст. в зависимости от опыта и квалификации врача. При этом, по данным post-hoc анализа PARADIM-HF, назначение АРНИ в ранние сроки (<3 месяцев) после декомпенсации ХСН приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализации таких пациентов в сравнении с лечением эналаприлом [51], а зна-

чит, возможно более раннее начало терапии Юперии у стабильных пациентов имеет смысл.

В исследовании PARADIM HF перед рандомизацией проводилось 2-недельное лечение иАПФ, из-за чего предпочтительной тактикой является назначение иАПФ/АРА и последующий перевод на АРНИ (при этом при использовании иАПФ необходима 36 часовая отмена препарата перед назначением АРНИ). На этом основании Европейские и Американские рекомендации по ХСН не допускают возможности начала лечения сразу с АРНИ у пациентов, не принимавших ранее иАПФ/АРА [41, 48]. Хотя в инструкции FDA допускается начало терапии Юперии у пациентов, не получавших иАПФ/АРА.

Российские эксперты допускают начало применения АРНИ без предшествующей терапии иАПФ/АРА у больных ХСН, не имеющих ОДСН, требующей активной диуретической терапии внутривенно и с уровнем САД >100 ммрт.ст. (IIa, уровень доказанности C) [23].

В случае когда пациент уже принимает АРНИ вместо иАПФ/АРА, и больной тем не менее госпитализируется, то их прием так же, как и иАПФ/АРА, может (и должен) быть продолжен, кроме случаев выраженной гипотонии (менее 95 ммрт.ст.).

Прием β -АБ также должен быть продолжен при декомпенсации ХСН, кроме случаев выраженной гипотонии (<85/60 ммрт.ст.) или брадикардии (<50 уд в мин). Возможность сохранения приема β -АБ у пациентов, поступивших с декомпенсацией ХСН, не требующих инотропной поддержки, было доказано в небольшом РКИ В-CONVINCED. По данным этого исследования, не было выявлено разницы в количестве пациентов, отметивших улучшение состояния на 3-й день лечения, также не было достоверной разницы по 3-месячной смертности между группами отмены и продолжения терапии β -АБ во время декомпенсации ХСН. При этом в группе пациентов, которым не отменяли β -АБ, больший процент больных принимал препараты через 3 месяца после декомпенсации ХСН.

Если же пациент не принимал ранее β -АБ, то они должны быть назначены только после достижения компенсации пациентов с ХСН, начиная с малых доз ($\frac{1}{8}$ терапевтической) и постепенным (раз в 2 недели у пациентов при I–II ФК и раз в месяц при III–IV ФК) удвоением до максимально переносимой (рекомендация IA) [52]. Важно помнить, что только 4 β -АБ доказали свою эффективность в лечении пациентов с ХСН: карведилол, бисопролол, метопролол сукцинат и небиволол. Применение атенолола и метопролола тартрата у пациентов с ХСН недопустимо [53].

Прием АМКР должен быть продолжен (за исключением пациентов с выраженной гиперкалиемией >5,5 мэкв/л и почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин), а если они не применялись ранее, их назначение может быть сделано в первые часы

после госпитализации из-за декомпенсации ХСН [23]. Предпочтение, особенно для длительного лечения, следует отдавать селективному и более безопасному представителю этого класса – эплеренону [54].

Таким образом, успех лечения госпитализированных больных ХСН (вне зависимости от наличия или отсутствия у них симптомов ОДСН) в большей степени зависит от приверженности пациентов к приему основных 3 (иАПФ/АРА сегодня при возможности перевода на АРНИ плюс β -АБ плюс АМКР) или 5 (плюс диуретики и сердечные гликозиды) групп лекарств, причем не только в период госпитализации (когда их прием, по возможности, не должен прекращаться), но и после выписки из стационара. Результаты Европейского исследования MANLER и программы GWGT-HF в США убедительно доказали, что более высокая приверженность к выполнению рекомендаций по лечению ХСН достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением болезни [55, 56]. С другой стороны, отказ от приема основных средств лечения ХСН является наиболее важным предиктором госпитализации, повышая шансы на обострение декомпенсации более чем в 26 раз [57].

Создание специальной службы лечения пациентов с ХСН, объединяющей стационарную и амбулаторную службы, и обеспечивающее преемственность лечения больных ХСН как в период госпитализации, так и после выписки, которое начато в РФ, способно значительно улучшить ведение пациентов. Однако колоссальная распространенность ХСН не позволяет рассчитывать на то, что все пациенты смогут наблюдаться в подобных центрах (клиниках СН). Это значит, что подбор оптимальной рекомендованной индивидуализированной терапии и грамотное скрупулезное ведение этой крайне тяжелой и нестабильной категории пациентов с ХСН практически ложится на плечи любого терапевта, кардиолога или врача общей практики. В этой ситуации, как было показано в Российском многоцентровом РКИ ШАНС, структурированное обучение пациентов с ХСН и контроль за выполнением ими рекомендаций по лечению в амбулаторных исследованиях, позволяет достоверно на 38% улучшать прогноз больных с ХСН II–IV ФК [58–60]. Внедрение подобных программ в практику лечения больных ХСН в реальной практике может позволить максимально снизить риск обострения болезни и повторных госпитализаций больных ХСН.

Выводы

- Среди госпитализированных пациентов с ХСН не более 40% имеют истинную ОДСН, требующую активной дегидратационной терапии мочегонными с осторожным использованием вазодилаторов при САД >100 мм рт. ст. и спорадическим использованием положительных инотропных средств (холодный и влажный типы) при САД <85 мм рт. ст.
- В Российской клинической практике не более 15% госпитализированных пациентов с ХСН имеют IV ФК и менее 10% – гипотонию с САД <100 мм рт. ст.
- От 40 до 50% госпитализированных больных ХСН имеют сниженную ФВ ЛЖ <40% и от 15 до 19% случаев могут быть классифицированы как СНпФВ (40–49%).
- Больным с СНпФВ и СНпФВ, имеющим систолическую дисфункцию (около 60% всех госпитализированных больных ХСН), требуется эффективная терапия нейrogормональными модуляторами: иАПФ (при их непереносимости АРА), которые при любой возможности должны быть заменены на АРНИ плюс β -АБ плюс АМКР.
- Терапия блокаторами РААС не должна прекращаться в случаях госпитализации больного ХСН в стационар, кроме случаев гипотонии с САД <80 мм рт. ст. для иАПФ/АРА, истинной ОДСН с облигатным применением диуретиков внутривенно и гипотонией с САД <95 мм рт. ст. для АРНИ и гиперкалиемии >5,5 мэкв/л и/или ХПН со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин для АМКР.
- Лечение иАПФ/АРА или при возможности АРНИ и также АМКР должно быть начато как можно скорее после стабилизации пациента с ОДСН или при госпитализации больного с ХСН, не требующей агрессивной диуретической терапии.
- Терапия β -АБ может быть продолжена у госпитализированных больных ХСН (кроме ЧСС <50 уд./мин и САД <85 мм рт. ст.). Новое назначение β -АБ должно производиться только после достижения состояния компенсации (эуволемии).
- Предупреждение повторных госпитализаций больных ХСН прежде всего сохранением оптимальной терапии в амбулаторных условиях – наиболее адекватный и наименее затратный способ лечения больных в сравнении с непростой задачей купирования повторных эпизодов ОДСН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность: избранные лекции по кардиологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 432 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008;48 (2):6–16.
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin – neprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371 (11):993–1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077.
4. Heidenreich PA, Sahay A, Kapoor JR, Pham MX, Massie B. Divergent Trends in Survival and Readmission Following a Hospitalization for Heart Failure in the Veterans Affairs Health Care System 2002 to 2006. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56 (5):362–8. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.053.

5. Torre-Amione G, Milo-Cotter O, Kaluski E, Perchenet L, Kobrin I, Frey A et al. Early worsening heart failure in patients admitted for acute heart failure: time course, hemodynamic predictors, and outcome. *J Card Fail.* 2009;15 (8):639–44. DOI:10.1016/j.cardfail.2009.04.001.
6. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363 (15):1419–28. DOI:10.1056/NEJMoa0912613.
7. Metra M, Teerlink JR, Felker GM, Greenberg BH, Filippatos G, Ponikowski P et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12 (10):1130–9. DOI:10.1093/eurjhf/hfq132.
8. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376 (20):1956–64. DOI:10.1056/NEJMoa1601895.
9. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2013;381 (9860):29–39. DOI:10.1016/S0140-6736 (12) 61855–8.
10. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal.* 2007;154 (2):260–6. DOI:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
11. Jain P, Massie BM, Gattis WA, Klein L, Gheorghiade M. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization. *Am Heart J.* 2003;145 (2 Suppl): S3–17. DOI:10.1067/mhj.2003.149.
12. Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Шляхто Е. В., Вологодина И. В. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7 (2 (36)): 85–9.
13. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42 (7):1226–33.
14. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59 (11):998–1005. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.040.
15. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* 2010;376 (9744):875–85. DOI:10.1016/S0140-6736 (10) 61198–1.
16. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106 (17):2194–9.
17. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2007;357 (22):2248–61. DOI:10.1056/NEJMoa0706201.
18. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure – COMET. *Am Heart J.* 2005;149 (2):370–6. DOI:10.1016/j.ahj.2004.10.002.
19. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Крайем Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17 (6):299–305. DOI:10.18087/rhfj.2016.5.2239.
20. Sato N, Kajimoto K, Asai K, Mizuno M, Minami Y, Nagashima M et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159 (6):949–955. e1. DOI:10.1016/j.ahj.2010.03.019.
21. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15 (7):808–17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050.
22. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52 (5):347–56. DOI:10.1016/j.jacc.2008.04.028.
23. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграбекова Ю. А., Васюк Ю. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
24. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2013;1 (2):103–11. DOI:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
25. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287 (12):1541–7.
26. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Medicine.* 2011;37 (2):290–301. DOI:10.1007/s00134-010-2073-4.
27. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46 (1):57–64. DOI:10.1016/j.jacc.2005.03.051.
28. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310 (23):2533. DOI:10.1001/jama.2013.282190.
29. Cotter G, Metra M, Davison BA, Jondeau G, Cleland JGF, Bourge RC et al. Systolic blood pressure reduction during the first 24 h in acute heart failure admission: friend or foe? *Eur J Heart Fail.* 2017; DOI:10.1002/ehf.889.
30. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69 (25):3042–51. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.042.
31. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine.* 2011;364 (9):797–805. DOI:10.1056/NEJMoa1005419.
32. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM et al. Diuretic response in acute heart failure: an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* 2015;170 (2):313–21. DOI:10.1016/j.ahj.2015.05.003.
33. Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛБ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12 (1):3–10.
34. Mentz RJ, Cotter G, Cleland JGF, Stevens SR, Chiswell K, Davison BA 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;16 (6):614–24. DOI:10.1002/ehf. 92.
35. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, Kociol RD, Armstrong PW, Starling RC et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail.* 2013;6 (4):727–32. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000265.
36. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J.* 2013;34 (11):835–43. DOI:10.1093/eurheartj/ehs444.
37. Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Асташкин Е.И., Вёрткин А.Л., Глезер М.Г., Лопатин Ю.М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014;15 (5):321–36. DOI:10.18087/rhfj.2014.5.2024.
38. Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13 (5):255–66.
39. Shoaib A, Waleed M, Khan S, Raza A, Zuhair M, Kassianides X et al. Breathlessness at rest is not the dominant presentation of patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16 (12):1283–91. DOI:10.1002/ehf. 153.
40. Шаварова Е.К., Падарьян С.С., Лукина О.И., Мильто А.С., Бабаева Л.А., Соселия Н.Н. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12 (6):631–7.
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
42. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110 (17):2618–26. DOI:10.1161/01.CIR.0000146819.43235. A9.
43. Gilotra NA, Shpigel A, Okwuosa IS, Tamrat R, Flowers D, Russell SD. Patients commonly believe their heart failure hospitalizations are preventable and identify worsening heart failure, nonadherence, and a knowledge gap as reasons for admission. *J Card Fail.* 2017;23 (3):252–6. DOI:10.1016/j. cardfail.2016.09.024.
44. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New England Journal of Medicine.* 1987;316 (23):1429–35. DOI:10.1056/NEJM198706043162301.
45. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37 (5):455–62. DOI:10.1093/eurheartj/ehv464.
46. Kotecha D. Efficacy of beta-blockers in heart failure according to left ventricular ejection fraction: An individual patient level analysis of double-blind randomised trials [Internet]. [cited 2017]. Available from: http://congress365.escardio.org/Presentation/162249#.WjYgFFVl_csURL http://congress365.escardio.org/Presentation/162249#.WjYgFFVl_cs (accessed 12.17.17).
47. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325 (5):293–302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501.
48. Correction to: 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016;134 (13):e298. DOI:10.1161/CIR.0000000000000460.
49. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131 (1):54–61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
50. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38 (15):1132–43. DOI:10.1093/eurheartj/ehw570.
51. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4 (10):816–22. DOI:10.1016/j. jchf.2016.05.002.
52. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344 (22):1651–8. DOI:10.1056/NEJM200105313442201.
53. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362 (9377):7–13. DOI:10.1016/S0140-6736 (03) 13800-7.
54. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New England Journal of Medicine.* 2011;364 (1):11–21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492.
55. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J.* 2005;26 (16):1653–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehi251.
56. Heidenreich PA, Hernandez AF, Yancy CW, Liang L, Peterson ED, Fonarow GC. Get With The Guidelines program participation, process of care, and outcome for Medicare patients hospitalized with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5 (1):37–43. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959122.
57. Moon J, Ko Y-G, Chung N, Ha J-W, Kang S-M, Choi E-Y et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2009;25 (5):e147–150.
58. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Банщиков Г.Т., Волкова Е.Г., Гиляревский С.Р., Донова И.Г. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2007;8 (3):112–6.
59. Мареев В.Ю., Беграбекова Ю.Л., Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014;15 (6):383–96.
60. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Середина Е.М., Беленков Ю.Н. Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС». *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2004;5 (6):268–71.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 22/11/2017