

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (2005)



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности

Авторы/члены рабочей группы: K.Swedberg (председатель), J.Cleland, H.Dargie, H.Drexler, F.Follath, M.Komajda, L.Tavazzi, O.Smiseth

Другие участники: A.Gavazzi, A.Haverich, A.Hoes, T.Jaarsma, J.Korewicki, S.Levy, C.Linde, J.-L. Lopes-Sendon, M.Neiminen, L.Pierard, W.Remme

Контакты: Karl Swedberg, Department of Medicine, Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Sahlgrenska Academy at Goteborg University, SE-416 85 Goteborg, Sweden

Оригинальный текст был подготовлен Рабочей группой Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и его сокращенный вариант был опубликован в European Heart Journal 2005;26:1115-1140

© 2005 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

(Окончание. Начало в предыдущем номере)

Фармакотерапия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

- В качестве средств первой линии всем больным с фракцией выброса левого желудочка <40-45% (независимо от наличия симптомов) рекомендуется назначать ингибиторы АПФ с целью улучшения выживаемости, симптомов, толерантности к физической нагрузке и снижения частоты госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- При отсутствии отеков лечение начинают с ингибиторов АПФ, а при наличии отеков их сочетают с диуретиками (класс рекомендации I, уровень доказанности B).
- При наличии симптомов сердечной недостаточности, даже преходящей, у больных инфарктом миокарда после острой фазы следует назначать ингибиторы АПФ с целью улучшения выживаемости, снижения частоты повторного инфаркта и госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- По возможности дозы ингибиторов АПФ следует постепенно увеличивать до целевых доз, эффективность которых была продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях (класс рекомендации I, уровень доказанности A). При подборе дозы не следует ориентироваться только на улучшение симптомов (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Ингибиторы АПФ при бессимптомной дисфункции левого желудочка

Длительная терапия ингибиторами АПФ дает положительный эффект у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (класс рекомендации I, уровень доказанности A). Результаты исследований SOLVD, SAVE и TRACE показали, что терапия ингибиторами АПФ у таких пациентов позволяет предупредить развитие явной сердечной недостаточности и приводит к снижению частоты госпитализаций по поводу нарушений кровообращения [14, 188-190].

Ингибиторы АПФ при застойной сердечной недостаточности

При мета-анализе результатов 5 крупных контролируемых исследований у 12 763 больных с дисфункцией левого желудочка и/или сердечной недостаточностью, включая 3 исследования у больных острым инфарктом миокарда, было показано, что ингибиторы АПФ значительно снижают смертность, частоту повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда. Их эффективность не зависела от возраста, пола и применения диуретиков, аспирина и бета-блокаторов. Положительный эффект проявлялся у пациентов с различными значениями исходной функции левого желудочка [191].

Максимальная польза лечения больных тяжелой сердечной недостаточностью [192]. Ингибиторы АПФ значительно улучшают выживаемость у больных с симптомами сердечной недостаточности после острой фазы инфаркта миокарда, даже если симптомы явля-

ются преходящими [193]. Помимо снижения смертности ингибиторы АПФ улучшают функциональное состояние больных сердечной недостаточностью. Напротив, толерантность к физической нагрузке обычно увеличивается незначительно.

Чтобы добиться уменьшения риска отдаленных осложнений и смертности, дозы ингибиторов АПФ следует всегда титровать до целевых доз, которые изучались в крупных контролируемых клинических исследованиях (с учетом переносимости).

Важные побочные эффекты ингибиторов АПФ включают в себя кашель, артериальную гипотонию, почечную недостаточность, гиперкалиемию, ангионевротический отек и обмороки. Хотя кашель часто оказывается симптомом сердечной недостаточности или сопутствующих заболеваний, например, легких, сухой кашель является нежелательным эффектом ингибиторов АПФ. Выраженный кашель может послужить основанием для их отмены. У некоторых пациентов впоследствии удается возобновить терапию ингибиторами АПФ. Если ингибиторы АПФ плохо переносятся, то их следует заменить на блокатор рецепторов ангиотензина II.

У пациентов с нормальным АД изменения систолического и диастолического АД и степень повышения сывороточного уровня креатинина обычно небольшие. Умеренная почечная недостаточность и тенденция к снижению АД (сывороточный уровень креатинина до 250 мкмоль/л и систолическое АД, достигающее 90 мм рт. ст.) не являются противопоказаниями к лечению ингибиторами АПФ. У больных тяжелой сердечной недостаточностью сывороточный уровень креатинина может увеличиться на 10-15% независимо от исходного значения [194]. В большинстве таких случаев при продолжении лечения он остается стабильным или снижается до исходных значений. Следует подчеркнуть, что у больных с повышенными уровнями креатинина отмечается увеличение смертности, а терапия ингибиторами АПФ приносит особую пользу в подобных случаях [195]. Риск развития гипотонии и почечной дисфункции повышается у больных тяжелой сердечной недостаточностью, больных, получающих диуретики в высоких дозах, пожилых людей и пациентов с нарушением функции почек или гипонатриемией. Изменения сывороточного уровня калия обычно небольшие (0,2 ммоль/л). Хотя легкая гиперкалиемия не является противопоказанием к назначению ингибиторов АПФ, тем не менее при повышении сывороточного уровня калия более 5,5 ммоль/л их назначать не следует. Если для коррекции сывороточных уровней калия использовались калийсберегающие диуретики, их следует отменить при назначении ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при наличии двустороннего стеноза почечных артерий и ангионевротического отека при предыдущих попытках применения препаратов этой группы (класс рекомендации III, уровень доказанности A).

Эффективность ингибиторов АПФ при сердечной недостаточности была доказана при их применении в целевых дозах, которые обычно превышают дозы, применяемые в клинической практике. В исследовании ATLAS у больных, получавших ингибитор АПФ в более высокой дозе, отмечалось более значительное снижение смертности и частоты госпитализаций по любым причинам [196]. Рекомендуемые стартовые и поддерживающие дозы ингибиторов АПФ указаны в табл. 12. Целевые поддерживающие дозы ингибиторов АПФ, эффективность которых подтверждена в различных исследованиях, приведены в табл. 13.

Таблица 12. Рекомендуемые поддерживающие дозы некоторых ингибиторов АПФ, зарегистрированные при сердечной недостаточности в Европе*

Препарат	Стартовая доза	Поддерживающая доза
Документированные эффекты на смертность/частоту госпитализаций		
Каптоприл	6,25 мг 3 раза в день	25-50 мг 3 раза в день
Эналаприл	2,5 мг/сут	10 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5 мг/сут	5-20 мг/сут
Рамиприл	1,25-2,5 мг/сут	2,5-5 мг 2 раза в день
Трандолаприл	1 мг/сут	4 мг/сут
*Рекомендации производителя или контролирующих органов		

Лечение ингибиторами АПФ следует всегда начинать с минимальной дозы, которую затем увеличивают до целевой. Рекомендации по применению ингибиторов АПФ перечислены в табл. 14.

Начало лечения ингибиторами АПФ

Дозу ингибитора АПФ следует увеличивать до максимальной целевой дозы, изучавшейся в клинических исследованиях. При подборе доз следует пользоваться зарегистрированной инструкцией по применению.

Рекомендуется регулярное мониторирование функции почек: (1) до и через 1-2 нед после каждого увеличения дозы, а затем каждые 3-6 мес; (2) при увеличении дозы ингибитора АПФ или присоединении других препаратов, оказывающих влияние на функцию почек, например, антагониста альдостеро-

Таблица 13. Дозы ингибиторов АПФ, эффективность которых продемонстрирована в крупных контролируемых исследованиях у больных сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка

Исследования	Препарат	Целевая доза	Средняя суточная доза
Исследования у больных ХСН			
CONSENSUS, 1987 [192]	Эналаприл	20 мг 2 р/день	18,4 мг
V-HeFT II, 1991 [243]	Эналаприл	10 мг 2 р/день	15,0 мг
SOLVD, 1991 [353]	Эналаприл	10 мг 2 р/день	16,6 мг
ATLAS, 1999 [196]	Лизиноприл	Высокая доза: Низкая доза:	32,5-35 мг 2,5-5 мг
Дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда, сопровождающая или не сопровождающаяся ХСН			
SAVE, 1992 [188]	Каптоприл	50 мг 3 р/день	127 мг
AIRE, 1993 [193]	Рамиприл	5 мг 2 р/день	нет данных
TRACE, 1995 [189]	Трандолаприл	4 мг/сут	нет данных

на или блокатора ангиотензиновых рецепторов; (3) у больных с нарушением функции почек или электролитными нарушениями, в том числе в анамнезе, рекомендуется более частый контроль функции почек; (4) во время любой госпитализации.

Таблица 14. Меры, рекомендуемые в начале лечения ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II

Оценить необходимость в назначении диуретиков и вазодилаторов и подобрать их дозы

Перед началом лечения следует избегать форсированного диуреза. За 24 ч можно снизить дозу диуретика или на время отменить его.

Первую дозу рекомендуется принимать вечером, чтобы свести к минимуму возможное негативное влияние препарата на АД, хотя эта точка зрения не подтверждена в клинических исследованиях. Если лечение начинают утром, то у больных с нарушением функции почек и низким АД следует в течение нескольких часов контролировать АД

Лечение начинают с низкой дозы (табл. 12). Ее увеличивают до целевых поддерживающих доз, эффективность которых установлена в крупных исследованиях (табл. 13).

В случае значительного ухудшения функции почек, лечение следует прекратить.

В начале лечения целесообразно избегать применения калийсберегающих диуретиков

Целесообразно избегать применения НПВС и коксибов.

АД, функцию почек и электролиты следует контролировать через 1-2 недели после каждого увеличения дозы, через 3 мес, а затем регулярно каждые 6 месяцев.

В следующих случаях пациентов целесообразно направлять к специалисту:

- неизвестна причина сердечной недостаточности
- систолическое АД менее 100 мм рт. ст.
- сывороточный креатинин более 150 мкмоль/л
- натрий сыворотки менее 135 ммоль/л
- тяжелая сердечная недостаточность
- порок клапана сердца как первичная причина сердечной недостаточности

Необходимо соблюдать осторожность у больных с низким систолическим АД и сывороточным уровнем креатинина более 250 мкмоль/л. У пациентов с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. лечение следует начинать под контролем специалиста. Возможно развитие умеренной ортостатической гипотонии. Снижение АД менее 90 мм рт. ст. при лечении ингибиторами АПФ является допустимым, если отсутствуют симптомы.

Диуретики

Петлевые диуретики, тиазиды и метолазон

- При наличии задержки жидкости, сопровождающейся застоем крови в легких или периферическими отеками, диуретики являются необходимым компонентом симптоматического лечения сердечной недостаточности. Их применение приводит к быстрому уменьшению одышки и увеличению толерантности к физической нагрузке (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [197, 198].
- В контролируемых рандомизированных исследованиях влияние диуретиков на симптомы и выживаемость больных не изучалось. Диуретики следует всегда назначать в комбинации с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Подробные рекомендации по применению диуретиков и основные побочные эффекты перечислены в табл. 15 и 16.

Петлевые диуретики, тиазиды и метолазон используются на разных стадиях сердечной недостаточности. По сравнению с контролем диуретики снижали риск декомпенсации сердечной недостаточности и улучшали толерантность к физической нагрузке. В небольших исследованиях отмечена также тенденция к снижению смертности [199]. При легкой сердечной недостаточности могут быть назначены тиазидные диуретики, однако по мере ее прогрессирования обычно требуется применение петлевого диуретика.

Таблица 15. Диуретики

Начальная диуретическая терапия

Петлевые диуретики или тиазиды. Всегда применяют в комбинации с ингибиторами АПФ

При СКФ < 30 мл/мин не следует назначать тиазиды (их можно применять только с петлевыми диуретиками)

Неадекватный ответ

Увеличить дозу диуретика

Комбинация петлевого диуретика и тиазида

При сохранении задержки жидкости назначить петлевой диуретик два раза в день

При тяжелой сердечной недостаточности добавить метолазон под регулярным контролем уровней креатинина и электролитов

Калийсберегающие диуретики: триамтерен, амилорид, спиронолактон

Назначают, только если после начала лечения ингибиторами АПФ и диуретиками сохраняется гипокалиемия

В течение первой недели применяют в низкой дозе; через 5-7 дней определяют сывороточные уровни калия и креатинина и соответствующим образом корректируют дозу. Повторные исследования проводят каждые 5-7 дней, пока не стабилизируется уровень калия

В эквивалентных дозах все петлевые диуретики вызывают сопоставимое увеличение диуреза. У больных тяжелой сердечной недостаточностью часто требуется увеличение доз петлевых диуретиков. Это может быть связано с ухудшением функции почек или нарушением всасывания фуросемида в желудочно-кишечном тракте. В подобных случаях фуросемид можно заменить на торасемид, так как биодоступность последнего не снижается у больных сердечной недостаточностью [200]. Благодаря лучшему всасыванию торасемида его применение позволяет до-

биться более стабильного диуретического эффекта и снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [201]. Для преодоления резистентности к диуретикам возможно также внутривенное их введение, в том числе непрерывная внутривенная инфузия [358].

Эффективность тиазидных диуретиков снижается, если скорость клубочковой фильтрации падает ниже 30 мл/мин, что часто наблюдается у пожилых людей с сердечной недостаточностью. У больных тяжелой сердечной недостаточностью тиазиды проявляют синергизм с петлевыми диуретиками, поэтому возможна комбинированная терапия [202]. По эффективности и переносимости она может иметь преимущество перед увеличением дозы петлевого диуретика. Метолазон – это мощный диуретик, который часто добавляют к петлевым диуретикам при неэффективности терапии. Однако он зарегистрирован не во всех странах Европы. В результате передозировки диуретиков или комбинированной диуретической терапии возможно ухудшение функции почек и развитие гипонатриемии.

Калийсберегающие диуретики

- Калийсберегающие диуретики следует назначать только в случае сохранения гипокалиемии на фоне терапии ингибиторами АПФ, а также при тяжелой сердечной недостаточности, которая сохраняется несмотря на лечение ингибиторами АПФ и спиронолактоном в низкой дозе (класс рекомендации I, уровень доказанности C).
- Препараты калия в этой ситуации обычно неэффективны (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Таблица 16. Дозы и побочные эффекты диуретиков

Препараты	Стартовая доза (мг)		Максимальная рекомендуемая суточная доза (мг)		Основные побочные эффекты
Петлевые диуретики					
Фуросемид	20-40		250-500		Гипокалиемия, гипомagneиeия, гипонатриемия
Буметанид	0,5-1,0		5-10		Гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе
Торасемид	5-10		100-200		Нарушение кислотно-щелочного равновесия
Тиазиды					
Бендрофлуометиазид	2,5		10		Гипокалиемия, гипомagneиeия, гипонатриемия Гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе Нарушение кислотно-щелочного равновесия
Гидрохлортиазид	25		50-75		
Метопазон	2,5		10		
Индапамид	2,5		5		
Калийсберегающие диуретики					
	+ИАПФ	-ИАПФ	+ИАПФ	-ИАПФ	
Амилорид	2,5	5	20	40	Гиперкалиемия, сыпь
Триамтерен	25	50	100	200	Гиперкалиемия
Спиронолактон	12,5-25	50	50	100-200	Гиперкалиемия, гинекомастия, боль в молочных железах

Большинство больных, получающих диуретики по поводу сердечной недостаточности, одновременно принимают ингибиторы АПФ. До последнего времени комбинацию калийсберегающего диуретика с ингибитором АПФ считали потенциально опасной. В одном небольшом контролируемом исследовании было показано, что применение спиронолактона в диуретических дозах (50-100 мг) может привести к быстрому снижению массы тела без гиперкалиемии у больных, не отвечающих на петлевые диуретики и ингибиторы АПФ [203]. В более низких дозах спиронолактон не считают калийсберегающим агентом. В настоящее время калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен, амлорид и спиронолактон в более высоких дозах, считают целесообразным применять только при сохранении гипокалиемии несмотря на лечение ингибиторами АПФ, а также при тяжелой сердечной недостаточности, не отвечающей на ингибитор АПФ и спиронолактон в низкой дозе. Тем же рекомендациям необходимо следовать при непрерывности ингибитора АПФ и его замене на блокатор рецепторов ангиотензина II. Пероральные препараты калия менее эффективно поддерживают запасы калия в организме при лечении диуретиками [204]. Применять калийсберегающие диуретики следует под контролем сывороточных уровней креатинина и калия. На практике их можно измерять каждые 5-7 дней после начала лечения, пока значения не стабилизируются. В последующем уровни креатинина и калия контролируют каждые 3-6 мес.

Бета-адреноблокаторы

- Бета-адреноблокаторы рекомендуют назначать всем больным (II-IV функциональный класс по NYHA) стабильной легкой, среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточностью, связанной с ишемической и неишемической кардиомиопатией и сопровождающейся снижением фракции выброса левого желудочка. При отсутствии противопоказаний их применяют в сочетании со стандартными средствами, включая диуретики и ингибиторы АПФ (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- Бета-адреноблокаторы снижают частоту госпитализаций (по любым причинам, включая сердечно-сосудистые заболевания и сердечную недостаточность), улучшают функциональный класс и замедляют прогрессирование сердечной недостаточности. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- У больных с систолической дисфункцией левого желудочка, сопровождающейся или не сопровождаю-

щейся симптомами сердечной недостаточности, после острого инфаркта миокарда для снижения смертности рекомендуется длительная терапия бета-блокаторами в сочетании с ингибиторами АПФ (класс рекомендации I, уровень доказанности B) [205].

- Различные бета-блокаторы могут отличаться по эффективности у больных сердечной недостаточностью [206,207]. Соответственно, рекомендуется применять только бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

К настоящему времени убедительно доказана эффективность бета-блокаторов на фоне терапии ингибиторами АПФ (при хорошей переносимости). В нескольких крупных рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях карведилол [208-210], бисопролол [211] и метопролола сукцинат [212,213] снижали общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, частоту внезапной смерти и смертность от прогрессирующей сердечной недостаточности у больных со II-IV функциональным классом. В этих исследованиях бета-блокаторы снижали также частоту госпитализаций (по любым причинам, включая сердечно-сосудистые заболевания и сердечную недостаточность), улучшали функциональный класс и предупреждали прогрессирование сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [214]. Бета-адреноблокаторы являются единственными средствами, которые вызвали значительное увеличение фракции выброса левого желудочка у больных сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии [215].

Однако увеличение систолической функции левого желудочка не всегда приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке, возможно, за счет отрицательного хронотропного действия бета-блокаторов.

Снижение смертности и частоты госпитализаций у больных сердечной недостаточностью отмечали при применении нескольких бета-блокаторов, хотя препараты этой группы могут отличаться по клинической эффективности. В исследовании SENIORS небиволол вызывал значительное снижение частоты комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и госпитализации по сердечно-сосудистыми причинам, у пожилых людей со сниженной и сохранной фракцией выброса [216]. В одном крупном исследовании не выявлено улучшения выживаемости при лечении буциндололом [209]. Эффективность карве-

диола и метопролола тартрата прямо сравнивалась в исследовании COMET [207]. В этом двойном слепом, рандомизированном, параллельном исследовании общая смертность в течение 58 месяцев составила 34% в группе карведилола и 40% в группе метопролола (отношение шансов 0,83; 95% доверительный интервал 0,74-0,93; $p=0,0017$). Однако частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть и госпитализации по любым причинам, достоверно не отличалась между двумя группами (74 и 76% соответственно; $p=0,0122$).

Исследование COMET подтвердило целесообразность применения бета-блокаторов в дозах, эффективность которых была подтверждена в клинических исследованиях. Метопролола тартрат не рекомендуется применять для лечения ХСН в дозах, которые изучались в COMET. Соответственно, в настоящее время могут быть рекомендованы только бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат. Эффективность их не зависит от возраста, пола, функционального класса, фракции выброса левого желудочка и этиологии сердечной недостаточности (ишемическая или неишемическая) (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Дополнительным аргументом в пользу более широкого применения бета-блокаторов является их аддитивный эффект по отношению к ингибиторам АПФ. В клинических исследованиях эта комбинация вызывала более выраженное снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций, чем монотерапия ингибиторами АПФ. Это было четко подтверждено при ретроспективном анализе результатов SOLVD [217] и SAVE [218].

Начальная терапия

Действие бета-блокаторов может оказаться двухфазным – первоначальное ухудшение и дальнейшее улучшение в отдаленном периоде. Соответственно, лечение этими препаратами следует начинать под тщательным контролем. Их целесообразно назначать в низких дозах, которые медленно увеличивают до целевых доз, изученных в крупных контролируемых исследованиях. Титровать дозу необходимо с учетом ответа на лечение. При анализе зависимости эффекта бета-блокаторов от дозы в исследованиях MERIT [219] и CIBIS II [220] было продемонстрировано снижение смертности больных, получавших низкие дозы препаратов этой группы. Следовательно, бета-блокаторы дают эффект даже в низких дозах. Таким образом, необходимо всегда пытаться назначать бета-блокаторы, даже если период титрования доз оказывается длительным.

Бета-блокаторы могут вызвать чрезмерное снижение частоты сердечных сокращений, временное ухуд-

шение функции миокарда и нарастание сердечной недостаточности. Кроме того, они могут провоцировать развитие или обострение астмы и периферический вазоспазм. В табл. 17 приведены рекомендации по применению бета-блокаторов в клинической практике и противопоказания к их назначению. В табл. 18 приведена схема титрования доз препаратов, которые изучались в клинических исследованиях.

Антагонисты рецепторов альдостерона

- Антагонисты альдостерона рекомендуется назначать в дополнение к ингибиторам АПФ, бета-блокаторам и диуретикам больным тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) с целью улучшения выживаемости и уменьшения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).
- Антагонисты альдостерона рекомендуется применять в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-блокаторами при сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда и систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом для улучшения выживаемости и уменьшения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

Хотя спиронолактон первоначально применяли в более высоких дозах в качестве диуретика, однако сегодня известно, что альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Он вызывает фиброз сосудов и миокарда, истощение калия и магния, активацию симпатической системы, подавление парасимпатической системы, дисфункцию барорецепторов. Ингибиторы АПФ оказывают недостаточное влияние на уровни циркулирующего альдостерона.

Исследование RALES показало, что применение спиронолактона в низкой дозе (12,5-50 мг) на фоне терапии ингибитором АПФ, петлевым диуретиком и дигоксином приводит к значительному увеличению выживаемости больных тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса) независимо от ее этиологии [221]. В указанной дозе спиронолактон не обладает существенной диуретической активностью. В исследовании RALES было выявлено снижение смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности и частоты внезапной смерти. Хотя только 11% больных получали бета-блокаторы, тем не менее в этой подгруппе отметили достоверное снижение смертности. Эффективность антагонистов альдостерона у больных сердечной недостаточностью II функционального класса или бессимптомной дисфункцией левого желудочка не доказана. В исследовании EPHEUS были включены 6632 больных со сниженной фракцией выброса левого желу-

Таблица 17. Рекомендации по применению бета-блокаторов

- I. При отсутствии противопоказаний больные должны получать ингибиторы АПФ
 - II. Состояние больного должно быть относительно стабильным: отсутствие необходимости во внутривенной инотропной терапии и признаков выраженной задержки жидкости
 - III. Лечение следует начинать с очень низкой дозы (табл. 18). Ее увеличивают до целевой поддерживающей дозы, эффективность которой подтверждена в крупных исследованиях. Дозу можно удваивать каждые 1-2 недели, если предыдущая доза хорошо переносится. В большинстве случаев лечение можно проводить в амбулаторных условиях.
 - IV. В период титрования дозы или после его завершения могут наблюдаться нарастание сердечной недостаточности, артериальная гипотония или брадикардия.
 - а. Необходимо постоянно контролировать симптомы сердечной недостаточности, задержку жидкости, а также выявлять артериальную гипотонию и клинически явную брадикардию
 - б. При нарастании симптомов следует в первую очередь увеличить дозу диуретика или ингибитора АПФ; при необходимости можно временно уменьшить дозу бета-блокатора
 - в. При появлении гипотонии в первую очередь уменьшают дозу вазодилататора; при необходимости следует временно снизить дозу бета-блокатора
 - г. При наличии брадикардии следует уменьшить дозы препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, или отменить их; возможно снижение дозы бета-блокатора, однако отменять его следует только в случае крайней необходимости
 - д. После стабилизации состояния больного следует всегда обсуждать возможность возобновления терапии бета-блокатором и/или титрования его дозы
 - V. Если больной, получающий бета-блокатор, нуждается в инотропной поддержке, то желательно использовать ингибиторы фосфодиэстеразы, так как бета-блокаторы не являются антагонистами их эффектов
- Следующих больных необходимо направлять к специалисту:
- а. Тяжелая сердечная недостаточность III-IV функционального класса
 - б. ХСН неизвестной этиологии
 - в. Относительные противопоказания: клинически явная брадикардия и/или низкое АД
 - г. Непереносимость низких доз
 - д. Предыдущий опыт применения бета-блокаторов и их отмена из-за нежелательных симптомов
 - е. Подозрение на бронхиальную астму или тяжелое заболевание легких
- Противопоказания к назначению бета-блокаторов у больных сердечной недостаточностью:
- ж. Бронхиальная астма
 - з. Тяжелое заболевание бронхов
 - и. Клинические явные брадикардия или гипотония

дочка и сердечной недостаточностью (или сахарным диабетом) после инфаркта миокарда [222]. В этом исследовании применялся эплеренон, который более

селективно блокирует минералокортикоидные рецепторы и мало влияет на глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные рецепторы. Терапия эплереноном в дозе 25-50 мг привела к значительному снижению смертности на 15%, а также числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Отмечено также снижение частоты внезапной смерти, особенно у больных с фракцией выброса менее 30%. По безопасности эплеренон имел преимущество перед спиронолактоном, в частности, не вызывал гинекомастию.

Рекомендации по применению антагонистов альдостерона приведены в табл. 19.

Нежелательные эффекты спиронолактона

В случае развития гинекомастии, сопровождающейся болями в грудных железах (10% в RALES), возможно продолжение терапии спиронолактоном. Как спиронолактон, так и эплеренон повышают риск развития тяжелой гиперкалиемии, но снижают риск гипокалиемии, что подчеркивает необходимость в мониторинговании сывороточного уровня калия [223]. Из клинических исследований исключали больных с сывороточными уровнями креатинина более 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) и калия более 5 ммоль/л. При более широком применении спиронолактона было отмечено повышение риска гиперкалиемии [224].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Больные с систолической дисфункцией левого желудочка

- При наличии симптомов сердечной недостаточности блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут быть использованы в качестве альтернативы ингибиторам АПФ в случае их плохой переносимости (класс рекомендации I, уровень доказанности B).
- БРА и ингибиторы АПФ оказывают сопоставимое влияние на смертность и заболеваемость больных ХСН (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).
- У больных острым инфарктом миокарда с признаками сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка БРА и ингибиторы АПФ оказывают сопоставимое влияние на смертность (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- БРА могут применяться в комбинации с ингибиторами АПФ у больных, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ингибиторами АПФ, с целью снижения смертности (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

У больных ХСН III функционального класса, сохраняющейся на фоне лечения диуретиками, ингибито-

Таблица 18. Стартовые и целевые дозы и схемы титрования бета-блокаторов в крупных контролируемых исследованиях

Бета-блокаторы	Первая доза, мг	Титрование дозы, мг/сут	Целевая доза, мг/сут	Период титрования
Бисопролол [211]	1,25	2,5, 3,75, 5, 7,5, 10	10	Недели-месяцы
Метопролол сукцинат CR [212]	12,5/25	25, 50, 100, 200	200	Недели-месяцы
Карведилол [210]	3,125	6,25, 12,5, 25, 50	50	Недели-месяцы
Небиволол [216]	1,25	2,5, 5, 10	10	Недели-месяцы

Таблица 19. Рекомендации по применению антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона)

Оценить, имеется ли у больного тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса) несмотря на лечение ингибиторами АПФ/диуретиками
Определить сывороточные уровни калия ($<5,0$ ммоль/л) и креатинина (<250 мкмоль/л)
Начать лечение с низких доз (спиронолактон 12,5-25 мг, эплеренон 25 мг)
Определить сывороточные уровни калия и креатинина через 4-6 дней
Если сывороточный уровень креатинина на фоне лечения составит 5-5,5 ммоль/л, то дозу снизить на 50%. Прекратить лечение в случае повышения сывороточного уровня калия более 5,5 ммоль/л
Если через 1 мес сохраняются симптомы, а уровень калия остается нормальным, то дозу увеличивают до 50 мг. Через 1 нед определить сывороточные уровни калия и креатинина

рами АПФ и бета-блокаторами, возможность дополнительного снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или смертности при присоединении БРА или антагониста альдостерона убедительно не доказана. В первых исследованиях высказывались опасения по поводу негативного взаимодействия между БРА и бета-блокаторами, однако они не были подтверждены в более поздних исследованиях у больных с перенесенным инфарктом миокарда или ХСН.

БРА в сравнении с плацебо

У больных ХСН, которые не могли принимать ингибиторы АПФ из-за кашля, артериальной гипотонии или дисфункции почек, кандесартан значительно снижал сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, в то время как частота отмены препарата была сходной с таковой в группе плацебо [225]. У всех больных ХСН, получавших и не получавших фоновую

терапию ингибитором АПФ или бета-блокатором, кандесартан снижал общую смертность, особенно при наличии систолической дисфункции левого желудочка [226]. Кроме того, было выявлено значительное снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [227]. В другом исследовании валсартан значительно снижал частоту комбинированной конечной точки (смертность и заболеваемость) и смертность в небольшой подгруппе больных, не получавших ингибиторы АПФ [228,229].

БРА в сравнении с ингибиторами АПФ

В прямом сравнительном исследовании ELITE II не была подтверждена сопоставимая эффективность лозартана и каптоприла, хотя первый приходилось реже отменять из-за нежелательных реакций [230]. В небольших исследованиях и при мета-анализе была установлена сопоставимая эффективность препаратов 2 классов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти [231,232]. В 2 исследованиях БРА сравнивали с ингибиторами АПФ после инфаркта миокарда у больных с дисфункцией левого желудочка или симптомами сердечной недостаточности. Лозартан уступал каптоприлу по влиянию на общую смертность [233], в то время как валсартан не отличался от каптоприла в другом исследовании [234].

БРА на фоне терапии ингибиторами АПФ

Если у больных, получающих ингибиторы АПФ, сохраняются симптомы сердечной недостаточности, то присоединение БРА приводит к снижению заболеваемости и смертности. В исследовании Val-HeFT применение валсартана на фоне терапии с использованием ингибиторов АПФ сопровождалось значительным снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и уменьшением ее симптомов и качества жизни [229]. В исследовании CHARM added присоединение кандесартана к фоновой терапии ингибиторами АПФ привело к значительному снижению частоты первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной не-

достаточности, на 15%, а также частоты обоих компонентов этой конечной точки у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [235]. Эти данные в сочетании с результатами мета-анализа [231,232] демонстрируют благоприятный эффект двойной терапии ингибиторами АПФ и БРА в случае сохранения симптомов на фоне монотерапии ингибиторами АПФ. Увеличение частоты прекращения комбинированного лечения из-за головокружения/гипотонии, нарушения функции почек и гиперкалиемии в обоих исследованиях подчеркивает важность тщательного контроля АД, функции почек и уровней калия у таких пациентов. У больных с дисфункцией левого желудочка или сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (VALIANT) комбинированная терапия БРА и ингибитором АПФ по эффективности была сопоставима с монотерапией обоими препаратами, но чаще вызывала побочные реакции.

БРА и бета-блокаторы

В первых исследованиях, включая ELITE II и Val-HeFT, была отмечена тенденция к негативному взаимодействию между бета-блокатором и лозартаном и между валсартаном, ингибитором АПФ и бета-блокатором, однако оно отсутствовало в исследовании OPTIMAAL у больных, перенесших инфаркт миокарда и получавших лозартан в комбинации с бета-блокатором, в исследовании CHARM added при лечении кандесартаном в комбинации с ингибитором АПФ и бета-блокатором и в исследовании VALIANT при комбинированной терапии валсартаном с каптоприлом и бета-блокатором.

Следовательно, сегодня не доказано, что комбинированная терапия БРА и бета-блокаторами или БРА, ингибиторами АПФ и бета-блокаторами оказывает нежелательное влияние на течение ХСН или постинфарктного кардиосклероза.

Дозирование

В исследованиях ELITE II и OPTIMAAL лозартан в целевой дозе 50 мг по эффективности уступал каптоприлу, в то время как в высоких дозах кандесартан (целевая доза 32 мг один раз в день) и валсартан (до 160 мг 2 раза в день) на фоне терапии ингибиторами АПФ вызывали значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности (исследования CHARM added и alternative) и улучшение течения сердечной недостаточности (Val-HeFT). Этот факт позволяет высказать гипотезу о том, что больные ХСН нуждаются в более высоких целевых дозах БРА (табл. 20).

Рекомендации по применению БРА сопоставимы с таковыми ингибиторов АПФ (см. табл. 14).

Таблица 20. Суточные дозы блокаторов рецепторов ангиотензина II

Препараты	Суточные дозы, мг
Доказана эффективность в профилактике заболеваемости/ смертности	
Кандесартан [227]	4-32
Валсартан [229]	80-320
Другие	
Эпросартан [354]	400-800
Лозартан [177,230]	50-100
Ирбесартан [355]	150-300
Телмисартан [356]	40-80

Сердечные гликозиды

- Сердечные гликозиды показаны при фибрилляции предсердий и клинически явной сердечной недостаточности любой тяжести независимо от того, имеется дисфункция левого желудочка или нет. Сердечные гликозиды снижают частоту сердечных сокращений, что приводит к улучшению функции желудочков и уменьшению симптомов (класс рекомендации I, уровень доказанности B) [236].
- У больных с фибрилляцией предсердий комбинация дигоксина и бета-блокатора более эффективна, чем монотерапия каждым из препаратов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [237].
- Дигоксин не оказывает влияние на смертность, но снижает частоту госпитализаций, особенно по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, на фоне систолической дисфункции левого желудочка и синусового ритма у больных, получающих ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и диуретики (а также спиронолактон при тяжелой сердечной недостаточности) (класс рекомендации IIa, уровень доказанности A).

Наиболее часто используемыми сердечными гликозидами являются дигоксин и дигитоксин. Они оказывают одинаковое фармакодинамическое действие, но фармакокинетика их различна. Дигоксин выводится почками. Напротив, дигитоксин метаболизируется в печени, а его фармакокинетика в меньшей степени зависит от функции почек, что может иметь значение при почечной недостаточности и в пожилом возрасте. В клинических исследованиях, которые обсуждаются ниже, изучался дигоксин.

В исследовании DIG у 6800 больных ишемической и неишемической кардиомиопатией и легкой или среднетяжелой сердечной недостаточностью длительная терапия дигоксином не привела к улучшению выживаемости. Более того, небольшое снижение риска смерти от сердечной недостаточности нивелировалось увеличением риска смерти от дру-

гих причин. Однако было выявлено значительное снижение частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также частоты госпитализаций по любым причинам и общего числа госпитализаций на одного больного [238]. При дополнительном ретроспективном анализе результатов этого исследования отмечено увеличение риска смерти у женщин, но не у мужчин [239]. В другом сообщении указано, что при сывороточном уровне дигоксина менее 0,5 нг/мл результаты лечения были лучше, чем при уровне более 0,9 нг/мл [240]. Таким образом, основным эффектом дигоксина при сердечной недостаточности является уменьшение симптомов и улучшение состояния и, соответственно, снижение необходимости в госпитализациях по поводу сердечной недостаточности. При этом препарат не улучшает выживаемость больных [241].

Противопоказания к применению сердечных гликозидов включают в себя брадикардию, атриовентрикулярную блокаду II-III степени, синдром дисфункции синусового узла, синдром каротидного синуса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, гипертрофическую кардиомиопатию обструктивного типа, гипокалиемию и гиперкалиемию, которые могут способствовать развитию злокачественных аритмий.

Дигоксин

Обычная доза дигоксина составляет 0,125-0,25 мг/сут внутрь при нормальном сывороточном уровне креатинина (у пожилых людей 0,0625-0,125 мг, иногда 0,25 мг). При лечении ХСН применение ударной дозы не требуется. В течение первых 2 дней доза может составлять 0,25 мг 2 раза в день. Перед началом лечения следует всегда определять функцию почек и уровень калия в плазме. У больных почечной недостаточностью дозу следует снизить. Клиренс дигоксина соответствует клиренсу креатинина, поэтому целесообразно определять или рассчитывать последний (см. табл. 3).

Вазодилататоры при ХСН

- Вазодилататоры прямого действия не играют особой роли в лечении ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности А).

Гидралазин/изосорбида динитрат

- Вазодилататоры могут применяться в качестве вспомогательных средств при лечении сердечной недостаточности. В случае плохой переносимости ингибиторов АПФ и БРА возможно назначение комбинации гидралазина/изосорбида динитрата (класс рекомендации I, уровень доказанности В).

В достаточно высоких дозах гидралазин (до 300 мг) в комбинации с изосорбида динитратом в высо-

кой дозе (до 160 мг) без ингибитора АПФ могут оказывать определенное благоприятное влияние на смертность, но не частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [242]. В указанных дозах комбинированная терапия вызывала более выраженное улучшение толерантности к физической нагрузке, чем эналаприл [243]. У афроамериканцев применение фиксированного комбинированного препарата (изосорбида динитрат 20 мг + гидралазин 37,5 мг) по 1-2 таблетке в день привело к снижению смертности, улучшению течения сердечной недостаточности и качества жизни [244].

Нитраты

- Нитраты могут быть использованы для купирования стенокардии или уменьшения одышки (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С). Благоприятное влияние пероральных нитратов на симптомы ХСН или острое нарушение кровообращения не доказано.

При высокой кратности применения нитратов (каждые 4-6 ч) возможно быстрое развитие толерантности (тахифилаксии). Риск ее формирования ниже, если нитраты назначают каждые 8-12 ч [245] или в комбинации с ингибиторами АПФ или гидралазином [246].

Альфа-адреноблокаторы

- Применение альфа-адреноблокаторов при сердечной недостаточности нецелесообразно (класс рекомендации III, уровень доказанности В) [242].

Антагонисты кальция

- При сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, применять антагонисты кальция не рекомендуется. Особенно это касается дилтиазема и верапамила. Их применение в комбинации с бета-блокаторами противопоказано (класс рекомендации III, уровень доказанности С).
- Современные антагонисты кальция (фелодипин и амлодипин) в сочетании со стандартными средствами, включая ингибиторы АПФ и диуретики, по влиянию на выживаемость не отличаются от плацебо (класс рекомендации III, уровень доказанности А) [247,248].

При изучении безопасности длительной терапии фелодипином и амлодипином был продемонстрирован их нейтральный эффект на выживаемость, поэтому применение этих препаратов возможно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии и стенокардии, которые не контролируются нитратами и бета-блокаторами.

Незиритид

Недавно для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности было предложено использовать незиритид, который является представителем нового класса вазодилаторов. Незиритид – это рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид (В-типа), который идентичен эндогенному гормону, вырабатываемому желудочками. Незиритид оказывает расширяющее действие на вены, артерии и коронарные артерии и снижает пред- и посленагрузку, а также повышает сердечный выброс без прямого инотропного действия.

Внутривенное введение незиритида у больных ОСН вызывало уменьшение одышки, а также выраженную вазодилатацию. Опыт клинического применения незиритида остается ограниченным. Он может вызвать гипотонию, а некоторые пациенты не отвечают на лечение. Влияние препарата на клинические конечные точки не установлено [249].

Инотропные средства

- Повторное применение или длительная терапия пероральными препаратами инотропного действия не рекомендуется, так как она повышает смертность больных ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности А).
- Внутривенно инотропные средства часто применяют у больных с тяжелой сердечной недостаточностью с признаками застоя крови в легких и гипоперфузии периферических тканей. При этом возможно развитие осложнений, а влияние подобной терапии на прогноз не установлено. Класс рекомендаций и уровень доказанности варьируются в зависимости от типа используемого агента [21].

Внутривенную инотропную терапию проводят для коррекции гемодинамических нарушений при тяжелой декомпенсации сердечной недостаточности. В этой ситуации чаще всего используют добутамин. Однако его эффективность в контролируемых исследованиях изучена недостаточно, а влияние на прогноз не установлено (класс рекомендации IIb, уровень доказанности С). Проблемы, возникающие при лечении добутамином, включают в себя тахифилаксию, увеличение частоты сердечных сокращений, развитие злокачественных тахикардий и/или ишемии миокарда. Его действие опосредуется стимуляцией бета-адренорецепторов, поэтому эффективность ниже у больных, получающих бета-блокаторы.

Ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как милринон или эноксимон, могут оказаться более эффективными у больных, принимающих бета-блокаторы, и оказывают вазодилатирующее действие на периферические и коронарные сосуды, что может иметь положительное значение (например, более выражен-

ное снижение давления в легочной артерии и пониженная частота ишемии миокарда). Однако они также вызывают развитие предсердных и желудочковых тахикардий и повышают потребность миокарда в кислороде. Чрезмерная периферическая вазодилатация может привести к развитию артериальной гипотонии [250].

При ОСН внутривенное введение милринона не приводило к снижению частоты госпитализаций или сердечно-сосудистых осложнений и сопровождалось увеличением частоты осложнений, в частности фибрилляции предсердий и артериальной гипотонии, по сравнению с плацебо [251].

Сенситизатор кальция левосимендан применяют у больных сердечной недостаточностью с низким сердечным выбросом на фоне систолической дисфункции левого желудочка при отсутствии выраженной артериальной гипотонии. В отличие от ингибиторов фосфодиэстеразы, левосимендан повышает чувствительность миокарда к кальцию и оказывает периферическое вазодилатирующее действие. В двойном слепом исследовании он превосходил добутамин по гемодинамической эффективности и улучшал исходы [252].

Пероральное применение милринона, эноксимона, веснаринона и амринона вызывало увеличение риска развития аритмий и смертности.

Антитромботические средства

- При наличии фибрилляции предсердий, тромбоэмболических осложнений в анамнезе или подвижного тромба в левом желудочке больным ХСН показана антикоагуляция (класс рекомендации I, уровень доказанности А) [253].
- Благоприятное влияние антитромботических средств на риск смерти или сосудистых осложнений у больных сердечной недостаточностью убедительно не доказано.
- У больных ХСН, страдающих коронарной болезнью сердца, для профилактики инфаркта миокарда и смерти рекомендуется применение антитромботических средств (класс рекомендации IIa, уровень доказанности В) [254].
- У больных с перенесенным инфарктом миокарда и пристеночным тромбом в полости левого желудочка предпочтительно применение пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С).
- В качестве вторичной профилактики после инфаркта миокарда рекомендуется применение аспирина или пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, уровень доказанности С).
- Применения аспирина рекомендуется избегать у больных с повторными госпитализациями по

поводу декомпенсации сердечной недостаточности (класс рекомендации IIb, уровень доказанности B).

У больных ХСН имеется высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Факторами риска их развития являются низкий сердечный выброс с застоем крови в расширенных камерах сердца, низкая сократимость, нарушения региональной сократимости левого желудочка и фибрилляция предсердий [255].

Ишемическая болезнь сердца – это самая распространенная причина сердечной недостаточности. Она нередко осложняется окклюзией коронарных артерий. Ежегодный риск развития инфаркта миокарда у больных ХСН составляет 2-5,4%. В контролируемых исследованиях ежегодный риск развития инсульта у больных ХСН составлял 1-2%, в то время как в общей популяции у людей в возрасте 50-75 лет он не превышает 0,5%. В исследованиях V-HeFT [242,243] и SAVE [188] риск инсульта возрастал у пожилых людей и больных с более низкой фракцией выброса [256]. В исследовании SPAF ежегодный риск развития инсульта составил 10,3% у больных с фибрилляцией предсердий и определенной сердечной недостаточностью и 17,7% у больных, недавно перенесших нарушение кровообращения [257]. Частота выявления тромбов в полости левого желудочка при трансторакальной эхокардиографии у больных ХСН варьировала в разных исследованиях от более 40% до менее 3%. Вопрос о том, повышает ли наличие тромба риск развития эмболий в этой ситуации, остается спорным; в некоторых исследованиях такой риск был низким [256,258,259]. Следует отметить, что увеличение риска не доказано при наличии неподвижного пристеночного тромба, в то время как риск увеличивается у больных с подвижными тромбами в камерах сердца.

Сочетанная терапия ингибитором АПФ и аспирином у больных ХСН мало обоснована [260-262].

Частота тромбоэмболических осложнений у больных с сердечной недостаточностью достаточно низкая, что затрудняет оценку возможных благоприятных эффектов антикоагулянтов или других антитромботических средств у таких пациентов.

Антиаритмические средства

Антиаритмические средства, помимо бета-блокаторов, обычно не показаны больным ХСН. У больных с фибрилляцией предсердий (редко трепетанием) или стойкой или нестойкой желудочковой тахикардией может оказаться необходимой антиаритмическая терапия.

Антиаритмические средства I класса

- Применения антиаритмических средств I класса

следует избегать, так как они провоцируют развитие фатальных желудочковых аритмий, оказывают нежелательное действие на гемодинамику и снижают выживаемость больных сердечной недостаточностью (класс рекомендации III, уровень доказанности B) [263].

Антиаритмические средства II класса

- Бета-адреноблокаторы снижают частоту внезапной смерти у больных сердечной недостаточностью (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [264].
- Бета-блокаторы могут применяться по отдельности или в комбинации с амиодароном или нефармакологическими методами для лечения стойких или нестойких желудочковых тахикардий (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) [265].

Антиаритмические средства III класса

- Амиодарон эффективен при большинстве наджелудочковых и желудочковых аритмий (класс рекомендации I, уровень доказанности A). Он может восстанавливать и поддерживать синусовый ритм у больных с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий даже при наличии дилатации левого предсердия или улучшает результаты электрической кардиоверсии. Амиодарон является средством выбора в этой ситуации [266,267]. Амиодарон – это единственный антиаритмический препарат, не оказывающий клинически значимого отрицательного инотропного действия.
- Широкое применение амиодарона у больных с сердечной недостаточностью не оправдано (класс рекомендации III, уровень доказанности A).

В крупных исследованиях профилактическое применение амиодарона у больных с нестойкими бессимптомными желудочковыми аритмиями и сердечной недостаточностью не оказывало влияния на общую смертность [268,269]. Необходимо взвешивать риск токсических реакций (гипер- и гипотиреоза, гепатита, фиброза легких и нейропатии), который оказался сравнительно низким в последних крупных плацебоконтролируемых исследованиях, и возможные положительные эффекты амиодарона. Применение пониженных доз (100-200 мг/сут) может привести к снижению риска развития нежелательных реакций.

Дофелитид – это новый препарат III класса, который оказался безопасным у больных с сердечной недостаточностью, учитывая отсутствие изменений общей смертности. Однако при его применении отмечено увеличение частоты полиморфной желудочковой тахикардии по типу пирует [270].

Оксигенотерапия

- Кислород применяют для лечения ОСН, в то время как обычно он не показан больным ХСН (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Оксигенотерапия может привести к ухудшению гемодинамики у больных сердечной недостаточностью при отсутствии отека легких [271]. У больных с легочным сердцем длительная терапия кислородом приводила к снижению смертности [272].

Хирургические и другие инвазивные вмешательства

Реваскуляризация, операции на митральном клапане и левом желудочке

- При наличии симптомов сердечной недостаточности необходимо всегда исключать заболевания, которые могут быть скорректированы хирургическим путем (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

Реваскуляризация

- В многоцентровых исследованиях влияние реваскуляризации на симптомы сердечной недостаточности не изучалось. Исследования, проводившиеся в отдельных центрах, свидетельствуют о том, что реваскуляризация может привести к симптоматическому улучшению у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии (класс рекомендации IIb, уровень доказанности C).
- До появления результатов рандомизированных исследований широкое применение реваскуляризации (хирургической или чрескожной) у больных с сердечной недостаточностью и коронарной болезнью сердца не рекомендуется (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Патофизиологическим обоснованием реваскуляризации является улучшение кровоснабжения гипертрофированного и ишемизированного миокарда и, возможно, снижение риска развития или ограничение повторного инфаркта [132,273]. Для правильного отбора больных, у которых возможно улучшение функции левого желудочка после реваскуляризации, требуются значительные навыки и использование современных методов исследования, включая радионуклидную перфузионную сцинтиграфию миокарда и магнитно-резонансную томографию сердца. У больных с систолической дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью наблюдается значительное увеличение операционной летальности [273]. При анализе базы данных общества торакальных хирургов (www.ctsnet.org) выявлена тесная отрицательная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и операционной летальностью. Фракция выброса менее 25% ассоциировалась с увеличением смертности. У больных тяжелой сердеч-

ной недостаточностью (IV функционального класса по NYHA) летальность была выше, чем у пациентов с легкой и среднетяжелой сердечной недостаточностью.

В клиническом исследовании функциональный класс по NYHA коррелировал с операционной летальностью более тесно, чем фракция выброса левого желудочка [274].

Малоинвазивная реваскуляризация коронарных артерий может снизить риск осложнений со стороны сердца и головного мозга у больных сердечной недостаточностью, хотя результаты рандомизированных клинических исследований позволили подвергнуть сомнению данные, полученные в нерандомизированных исследованиях [274].

Клиницисты могут индивидуально решить вопрос о целесообразности реваскуляризации миокарда у отдельных больных сердечной недостаточностью, например, при наличии стеноза главного ствола левой коронарной артерии.

Операции на митральном клапане

- Операции на митральном клапане у больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка и выраженной митральной недостаточностью, связанной с дилатацией камер сердца, могут привести к уменьшению симптомов у больных с сердечной недостаточностью (класс рекомендации IIb, уровень доказанности C).

Неконтролируемые исследования продемонстрировали прекрасные ранние и 5-летние результаты реконструктивных операций на митральном клапане у больных с терминальной кардиомиопатией [275,276].

Операции на левом желудочке

Анатомически увеличение левого желудочка является ключевым признаком сердечной недостаточности. Независимо от этиологии заболевания (ишемическая или неишемическая) дилатация левого желудочка приводит к напряжению его стенки, увеличению потребности миокарда в кислороде и тенденции к нарастанию дилатации. В связи с этим предпринимались попытки хирургического уменьшения размера левого желудочка с целью улучшения его фракции выброса. Следует отличать резекцию миокарда от восстановительных операций на митральном клапане и внешней компрессии.

Резекция аневризмы левого желудочка

- Резекция аневризмы левого желудочка показана больным с крупными аневризмами, осложняющимися сердечной недостаточностью (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

В прошлом многим больным ишемической кардиомиопатией выполняли аневризмэктомию левого желудочка. Ее проводят по методу Винсента Дора, предполагающему резекцию акинетичных зон, а не только дискинетичных участков (аневризмы). Это вмешательство приводит к улучшению функции левого желудочка и уменьшению симптомов [277,278]. В неконтролируемых клинических исследованиях ушивание аневризмы по методу Кули также вызывало уменьшение симптомов и улучшение функции левого желудочка у больных ишемической дилатационной кардиомиопатией. При анализе регистра, в который включены 662 восстановительных операции на левом желудочке, выполненные в 13 центрах в разных странах мира, продемонстрированы благоприятные результаты с точки зрения госпитальной и отдаленной летальности [279].

Недавно Buckberg предложил более сложную методику восстановления анатомии левого желудочка [280-283].

Кардиомиопластика

- Кардиомиопластика не может быть рекомендована для лечения сердечной недостаточности или в качестве реальной альтернативы трансплантации сердца (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Кардиомиопластика проводилась у очень ограниченного числа больных и продолжает изучаться. Целесообразно избегать ее проведения у больных сердечной недостаточностью IV функционального класса, учитывая высокую операционную летальность.

Частичная резекция левого желудочка (операция Barista)

- В настоящее время частичная резекция левого желудочка не может быть рекомендована для лечения сердечной недостаточности или в качестве реальной альтернативы трансплантации сердца (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Частичная латеральная резекция левого желудочка ± реконструкция митрального клапана первоначально вызывали большой интерес у больных с терминальной стадией сердечной недостаточностью. Однако в последних исследованиях было показано, что после вмешательства у части пациентов приходится проводить трансплантацию сердца [284,285].

Внешние вмешательства на желудочке

- В настоящее время подобные вмешательства не могут быть рекомендованы для лечения сердечной недостаточности. Предварительные данные свидетельствуют о возможности улучшения размеров левого желудочка и функционального класса при использовании некоторых подходов (класс рекомендации III, уровень доказанности C).

Недавно были предложены 2 метода ограничения размеров сердца и уменьшения напряжения его стенки. На основании опытов на животных, а также клинического исследования [285] была предложена техники миоспланта. Рассечение левого желудочка и создание его камеры меньшего размера привело к значительному снижению напряжения стенки [287]. Ожидаются результаты проспективных исследований.

Метод Acron предполагает использование внешней полимерной сети для снижения напряжения стенки сердца и профилактики дальнейшего ремоделирования левого желудочка при сердечной недостаточности [288]. Клинические данные все еще ограничены, однако первые результаты продемонстрировали значительное улучшение размеров левого желудочка и функционального класса.

Водители ритма

- При отсутствии брадикардии обычная стимуляция правого желудочка не играет роли в лечении сердечной недостаточности (класс рекомендации III, уровень доказанности A).
- Целесообразность ресинхронизации сердца с использованием бивентрикулярного стимулятора может обсуждаться у больных со сниженной фракцией выброса и асинхронией желудочков (длительность интервала QRS > 120 мс), у которых сохраняются симптомы сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс по NYHA) несмотря на оптимальную фармакотерапию. Ресинхронизацию проводят с целью улучшения симптомов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), снижения частоты госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) и смертности (класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

Бивентрикулярная стимуляция приводит к уменьшению симптомов, увеличению толерантности к нагрузке и снижению частоты госпитализаций [289,290]. Недавно продемонстрирован благоприятный эффект ее на суммарную частоту смерти и любых госпитализаций в отдаленном периоде [291], а также достоверное снижение общей смертности [357].

Стандартные показания

Водитель ритма имплантируют больным с сердечной недостаточностью по стандартным показаниям при наличии брадикардии. Стимуляция только правого желудочка у больных с систолической дисфункцией вызывает асинхронию желудочков и может привести к нарастанию симптомов. В ретроспективных исследованиях было отмечено снижение частоты осложнений и увеличение выживаемости при синхронной предсердно-желудочковой стимуляции у

больных сердечной недостаточностью, страдающих предсердно-желудочковой блокадой высокой степени или синдромом дисфункции синусового узла. Однако в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено снижения частоты развития сердечной недостаточности при подобном режиме стимуляции по сравнению со стимуляцией правого желудочка [92,243].

Ресинхронизация сердца

Примерно у 20% больных с тяжелой сердечной недостаточностью имеется широкий комплекс QRS (>120 мс), указывающий на наличие нарушений внутрижелудочковой проводимости. У значительной части таких пациентов отмечается нарушение синхронности сокращения желудочков. Асинхрония наблюдается и у некоторых больных с узким комплексом QRS. У многих пациентов отмечается выраженная митральная регургитация.

Одновременная стимуляция обоих желудочков улучшает координацию их сокращений и приводит к уменьшению выраженности митральной недостаточности. Для успешной установки водителя ритма требуются значительные навыки, а вмешательство несет определенный риск для больного. Летальность, связанная с ним, должна быть менее 1%.

В двух двойных слепых исследованиях было показано, что стимуляция обоих желудочков сопровождается уменьшением симптомов и увеличением толерантности к физической нагрузке (в течение по крайней мере 6 мес) у больных со сниженной фракцией выброса и комплексом QRS ≥ 120 мс, не ответивших на адекватную фармакотерапию (сохранение III-IV функционального класса по NYHA) [289, 290, 294].

В рандомизированное исследование COMPANION были включены 1520 больных с III-IV функциональным классом по NYHA, фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ и длительностью комплекса QRS >120 мс. Пациентам двух основных групп проводили имплантацию бивентрикулярного электрокардиостимулятора или бивентрикулярного электрокардиостимулятора и кардиовертера/дефибриллятора. Больные контрольной группы продолжали медикаментозное лечение. Частота комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по любым причинам) снизилась на 20% в обеих группах больных, перенесших имплантацию водителя ритма [294]. В течение 16 мес после имплантации бивентрикулярного водителя ритма относительный риск смерти (вторичная конечная точка) снизился на 24% (абсолютный – на 4%) ($p=0,06$), а после установки водителя ритма и кардиовертера/дефибриллятора – на 36% (абсолютный – на 7%) ($p=0,003$). Между

двумя основными группами различий в частоте смертности не выявили. У некоторых больных ресинхронизация оказалась неэффективной, хотя они соответствовали критериям отбора в исследование. В исследовании CARE-HF были рандомизированы 813 больных с асинхронией желудочков и/или длительностью интервала комплекса QRS ≥ 150 мс. В этом исследовании ресинхронизация привела к значительному снижению суммарного относительного риска смерти или основных сердечно-сосудистых исходов на 37% ($p<0,001$) (абсолютный риск снизился на 16%) и относительного риска смерти от любых причин на 36% ($p<0,001$) (снижение абсолютного риска составило 10%) [357].

Имплантируемые кардиовертеры/дефибрилляторы

- Имплантация кардиовертера/дефибриллятора в сочетании с бивентрикулярным электрокардиостимулятором может быть выполнена с целью снижения риска осложнений и смерти у больных тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$ и интервалом QRS >120 мс (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).
- Установку кардиовертера/дефибриллятора рекомендуется выполнять для улучшения выживаемости больных, перенесших остановку сердца или страдающих стойкой желудочковой тахикардией, которая плохо переносится или сопровождается снижением систолической функции левого желудочка (класс рекомендации I, уровень доказанности A).
- Имплантация кардиовертера/дефибриллятора может быть выполнена с целью снижения риска внезапной смерти у подобранных больных с фракцией выброса менее 30-35% (не ранее чем через 40 дней после инфаркта миокарда), у которых сохраняются симптомы несмотря на оптимальную терапию, включающую ингибитор АПФ, БРА, бета-блокатор и антагонист альдостерона (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Имплантация кардиовертера/дефибриллятора является высоко эффективным методом купирования повторных пароксизмов стойкой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и, соответственно, снижает частоту госпитализаций таких пациентов.

Установка кардиовертера/дефибриллятора эффективна у больных высокого риска внезапной смерти, например, с инфарктом миокарда в анамнезе и сниженной систолической функцией левого желудочка [295]. В исследовании MADIT II были рандомизированы 1232 больных, перенесших инфаркт миокарда более 1 месяца назад, с фракцией выброса левого желудочка менее 30%. Им имплан-

тировали кардиовертер/дефибриллятор или продолжали консервативное лечение. Планируемая длительность наблюдения составляла 4,5 года [296]. Исследование было прекращено досрочно по решению комитета по безопасности. Средняя длительность наблюдения составила 20 мес. За этот срок зарегистрировали 202 случая смерти. Имплантация кардиовертера/дефибриллятора привела к снижению относительного риска смерти на 31% (абсолютного – на 6%) ($p=0,016$). В исследовании DEFINITE рандомизировали больных неишемической кардиомиопатией, которым устанавливали имплантируемый кардиовертер/дефибриллятор или продолжали консервативное лечение. Общая смертность снизилась недостоверно. В то же время выявили статистически значимое снижение частоты внезапной смерти [297]. Хотя в эти исследования включали достаточно большое число больных сердечной недостаточностью, тем не менее, в них специально не изучалась роль имплантируемых кардиовертеров/дефибрилляторов в лечении таких пациентов. Особенности критериев отбора в указанные исследования, ограниченный срок наблюдения в MADIT II (20 мес), повышение заболеваемости и низкая эффективность затрат не позволяют экстраполировать полученные данные на общую популяцию больных ХСН. В исследование COMPANION включали больных с систолической дисфункцией левого желудочка, широким комплексом QRS, указывавшим на нарушение синхронности сокращения желудочков, и сердечной недостаточностью. В этом исследовании имплантация кардиовертера/дефибриллятора в сочетании с ресинхронизацией привела к снижению смертности и заболеваемости больных тяжелой сердечной недостаточностью (см. раздел Ресинхронизация) [291]. Однако сочетание 2 методов не имело преимуществ перед ресинхронизацией по влиянию на смертность, поэтому в большинстве случаев представляется целесообразным использование более дешевого подхода, сопровождающегося меньшим риском осложнений. Имплантация кардиовертера/дефибриллятора и бивентрикулярного электрокардиостимулятора обоснована при наличии очень высокого риска внезапной смерти, который сохраняется несмотря на медикаментозную терапию и ресинхронизацию. Эффективность затрат на этот метод лечения требует дальнейшего изучения [298]. В исследовании SCD-HeFT рандомизировали 2521 больного с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$. Им назначали плацебо, амиодарон или имплантировали кардиовертер/дефибриллятор с одним электродом. Медиана длительности наблюдения составила 45,5 мес.

У пациентов, перенесших установку кардиовертера/дефибриллятора, выявили значительное снижение риска смерти (отношение шансов 0,77; 95% доверительный интервал 0,62-0,96; $p=0,007$) [269]. Разницы выживаемости между группами плацебо и амиодарона не отметили.

Недавно было выполнено несколько мета-анализов исследований, в которых изучалось влияние имплантации кардиовертера/дефибриллятора на общую смертность больных со сниженной фракцией выброса и симптомами ХСН [262,299,300]. Nanthakumar выявил значительное снижение смертности при использовании этого метода лечения ($n=1623$, отношение шансов 0,75, 95% ДИ 0,63-0,91, $p=0,003$). Анализ в подгруппах больных, в том числе выделенных по возрасту, не проводился. Desai и соавт. анализировали исследования, в которые включали больных с сердечной недостаточностью неишемической этиологии. У 1854 пациентов изучалась эффективность первичной профилактики. Авторы выявили снижение общей смертности при имплантации кардиовертера/дефибриллятора (относительный риск 0,69; 95% ДИ 0,55-0,87; $p=0,002$). Cleland и соавт. исключили 2 исследования (MUSTT и COMPANION), учитывая разницу их дизайна, но получили сходные результаты. Эффективность имплантируемого кардиовертера/дефибриллятора зависит от времени [301], поэтому для анализа эффективности затрат имеет значение ожидаемая длительность лечения. Соответственно, необходимо принимать во внимание возраст больного и наличие сопутствующих заболеваний. Лечение больных сердечной недостаточностью IV функционального класса изучено недостаточно (исключение составляют пациенты, которым имплантировали кардиовертер/дефибриллятор в сочетании с бивентрикулярным электрокардиостимулятором). Данных в пользу меньшей эффективности лечения у больных дилатационной кардиомиопатией нет, хотя в этой группе прогноз в целом более благоприятный, поэтому абсолютная польза может оказаться менее значительной [262].

Радиочастотная катетерная абляция

Катетерная абляция показана больным сердечной недостаточностью, страдающим реципрокными тахикардиями. Однако сведения о роли этого метода в лечении стойких желудочковых тахикардий у больных сердечной недостаточностью или подобранных больных с фибрилляцией предсердий недостаточны. В некоторых случаях он может служить дополнением к имплантации кардиовертера/дефибриллятора.

Трансплантация сердца, искусственный желудочек и искусственное сердце

Трансплантация сердца

• Трансплантация сердца является общепринятым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Хотя контролируемые исследования не проводились, этот метод лечения значительно увеличивает выживаемость, толерантность к физической нагрузке, трудоспособность и качество жизни по сравнению со стандартной терапией при условии адекватного отбора пациентов (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

В настоящее время 5-летняя выживаемость больных, получающих тройную иммуносупрессивную терапию, составляет около 70-80% [302]. Примерно 2/3 больных в течение 1 года после операции возвращаются к работе на полный или сокращенный рабочий день [303].

Комбинированная терапия ингибиторами АПФ и бета-блокаторами привела к значительному улучшению исходов и качества жизни больных тяжелой сердечной недостаточностью. Благодаря этому значительное число из них удается удалить из листа ожидания трансплантации сердца.

Целесообразность трансплантации сердца следует обсуждать у больных тяжелой сердечной недостаточностью при отсутствии альтернативных методов лечения. Следует принимать во внимание наличие предикторов низкой выживаемости. Однако появление новых методов лечения привело к изменению прогностического значения показателей, которые традиционно использовали для идентификации кандидатов на трансплантацию сердца, например, $VO_2 \text{ max}$. Необходимыми условиями являются желание и согласие больного на интенсивную терапию, а также эмоциональная стабильность, которая необходима для того, чтобы справиться со многими неопределенностями, возникающими до и после трансплантации. Противопоказания к трансплантации сердца перечислены в табл. 21.

Помимо недостатка донорских органов, основной проблемой, связанной с трансплантацией сердца, является отторжение трансплантата, которое является причиной значительного числа случаев смерти в течение первого года после операции. Отдаленный прогноз определяется в основном осложнениями иммуносупрессии (инфекция, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, злокачественные опухоли и поражение коронарных сосудов в трансплантате) [304].

Искусственный желудочек и искусственное сердце

• В настоящее время искусственный желудочек и искусственное сердце используют в период ожидания

Таблица 21. Противопоказания к трансплантации сердца

- Злоупотребление алкоголем и/или наркотиками
- Нежелание сотрудничать с врачом
- Серьезные психические заболевания, которые не удастся адекватно контролировать
- Излеченный рак при длительности наблюдения менее 5 лет
- Системные заболевания с поражением различных органов
- Неконтролируемая инфекция
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) или уровень креатинина более 250 мкмоль/л
- Стойкое повышение сопротивления легочных сосудов
- Недавно перенесенные тромбоэмболические осложнения
- Обострение язвенной болезни
- Признаки значительного нарушения функции печени
- Другие заболевания с плохим прогнозом

трансплантации, при тяжелом остром миокардите и иногда для постоянной гемодинамической поддержки (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

В настоящее время бивентрикулярная поддержка возможна только с помощью внешних насосов. Длительность такого лечения ограничивается инфекционными осложнениями, поэтому метод используют в течение короткого срока (месяцы) в ожидании трансплантации сердца.

Больным сердечной недостаточностью все чаще имплантируют искусственный левый желудочек [205]. Большинству из них показана трансплантация сердца, поэтому это вмешательство обычно производится в ожидании операции. Однако из-за недостатка донорских органов у многих больных длительность лечения превышает 1 год.

В будущем возможно расширение показаний к имплантации искусственного левого желудочка за рамки показаний к трансплантации сердца. В настоящее время опубликованы небольшие серии наблюдений, в которых использование искусственного левого желудочка было конечным методом лечения. Вмешательство в основном осложняется инфекциями и тромбоэмболиями, которые ограничивают его более широкое использование [305]. В клинических исследованиях в настоящее время изучаются полностью имплантируемые устройства.

Ультрафильтрация

• Ультрафильтрацию проводят больным с застоем

Таблица 22. Выбор лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка

Патология	Ингибитор АПФ	БРА	Диуретик	Бета-блокатор	Антагонист альдостерона	Сердечные гликозиды
Бессимптомная дисфункция левого желудочка	Показан	Если плохо переносится ингибитор АПФ	Не показан	После инфаркта миокарда	Недавно перенесенный инфаркт миокарда	При наличии фибрилляции предсердий
ХСН (II класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	При наличии задержки жидкости	Показан	Недавно перенесенный инфаркт миокарда	а) при наличии фибрилляции предсердий; б) в случае перехода из более высокого класса при синусовом ритме
Нарастающая ХСН (III-IV класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	Показан, комбинация диуретиков	Показан (под контролем специалиста)	Показан	Показан
Терминальная ХСН (IV класс по NYHA)	Показан	Показан ±ингибитор АПФ	Показан, комбинация диуретиков	Показан (под контролем специалиста)	Показан	Показан

крови в легких или периферическими отеками и/или тяжелой застойной сердечной недостаточностью, рефрактерной к диуретикам.

Ультрафильтрация позволяет устранить отек легких и задержку жидкости, которые не отвечают на фармакотерапию [306]. У большинства больных тяжелой ХСН эффект является временным [307].

Выбор и сроки назначения фармакотерапии

Рекомендации по выбору лекарственных средств на разных стадиях сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией левого желудочка, приведены в табл. 22. Перед началом лечения необходимо установить правильный диагноз и обсудить план лечения (см. табл. 6).

Европейские исследования показали, что в общей практике [308] и стационарах [11] ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и особенно их комбинацию используют реже, чем необходимо.

Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка

В целом чем ниже фракция выброса левого желудочка, тем выше риск развития сердечной недостаточности. Больным со сниженной систолической функцией левого желудочка (см. раздел Диагноз) рекомендуется терапия ингибитором АПФ.

Бета-блокаторы следует присоединять к терапии у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда.

Сердечная недостаточность II функционального класса на фоне систолической дисфункции левого желудочка

Диагноз следует периодически пересматривать, чтобы своевременно выявить дополнительные проблемы, такие как ишемию, аритмии или поражение клапанов, которые могут вносить значительный вклад в развитие симптомов.

Без признаков задержки жидкости

Дозу ингибиторов АПФ постепенно увеличивают до целевой дозы, изучавшейся в крупных контролируемых исследованиях (табл. 13). Присоединить бета-блокатор, дозу которого увеличивают до целевой, применявшейся в крупных контролируемых исследованиях (см. табл. 18).

С признаками задержки жидкости

Диуретики в комбинации с ингибитором АПФ с последующим присоединением бета-блокатора.

В первую очередь следует назначить ингибитор АПФ и диуретик. Когда будет достигнут симптоматический эффект (например, исчезновение признаков задержки жидкости), необходимо продолжать прием ингибитора АПФ в оптимальной дозе, а затем добавить бета-блокатор. Дозу диуретика подбирают с учетом стабильности состояния больного. Чтобы избежать развития гиперкалиемии, целесообразно избегать применения калийсберегающих диуретиков перед началом лечения ингибитором АПФ. Если сохраняется гипокалиемия, то к терапии может быть

добавлен антагонист альдостерона. Добавить бета-блокатор, дозу которого титруют до целевой дозы, изучавшейся в крупных контролируемых исследованиях (см. табл. 18). Больные с синусовым ритмом, получающие сердечные гликозиды, должны продолжить их прием, если они перешли из более высокого функционального класса в низкий. Если симптомы сохраняются или нарастают, следует обсудить возможность присоединения БРА.

Нарастающая сердечная недостаточность (рис. 4)

Частые причины прогрессирования сердечной недостаточности перечислены в табл. 23. Пациенты, перешедшие из IV функционального класса в III в течение предыдущих 6 месяцев, и больные с IV функциональным классом должны принимать спиронолактон в низкой дозе (12,5-50 мг/сут). Часто назначают сердечные гликозиды. Возможно увеличение доз петлевых диуретиков или использование их комбинации (петлевой диуретик + тиазид).

Обсудить вопрос о трансплантации сердца, а также возможную пользу реваскуляризации коронарных артерий, аневризмэктомии, операции на клапанах или ресинхронизации.

Таблица 23. Основные причины прогрессирования сердечной недостаточности

Несердечные
• Невыполнение рекомендаций (прием соли, жидкости, лекарств)
• Недавно начатая сопутствующая терапия (антиаритмические средства помимо амиодарона, бета-блокаторы, НПВС, верапамил, дилтиазем)
• Инфекция
• Злоупотребление алкоголем
• Нарушение функции почек (передозировка диуретиков)
• Тромбоэмболия легочной артерии
• Артериальная гипертензия
• Нарушение функции щитовидной железы (например, амиодарон)
• Анемия
Сердечные
• Фибрилляция предсердий
• Другие наджелудочковые и желудочковые аритмии
• Брадикардия
• Ишемия миокарда (часто бессимптомная), в том числе инфаркт миокарда
• Развитие или нарастание митральной или трикуспидальной недостаточности
• Резкое снижение преднагрузки (например, в результате терапии диуретиками и ингибиторами АПФ/нитратами)

Терминальная сердечная недостаточность (больные, у которых сохраняется ХСН IV функционального класса несмотря на оптимальную терапию и правильный диагноз)

Необходимо повторно обсудить целесообразность трансплантации сердца. Помимо лекарственных средств, которые обсуждаются в предыдущих разделах, в терминальной стадии сердечной недостаточности возможна временная инотропная поддержка (внутривенные симпатомиметики, агонисты допаминергических рецепторов и/или ингибиторы фосфодиэстеразы), которую следует всегда рассматривать как промежуточный этап на пути к дальнейшему лечению.

Больным, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, могут потребоваться медикаментозный мост, интрааортальная контрпульсация или искусственный левый желудочек, гемофильтрация или диализ. Их следует использовать только в контексте стратегического плана длительной терапии, чтобы добиться максимальной пользы от трансплантации.

У терминальных больных следует всегда обсуждать возможность паллиативной терапии, включая применение опиоидов для купирования симптомов.

Лечение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Вопрос о лечении больных ХСН и нормальной фракцией выброса левого желудочка остается мало изученным. Продолжаются споры по поводу частоты сердечной недостаточности, обусловленной изолированной диастолической дисфункцией. Хотя результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что среди пожилых больных с симптомами сердечной недостаточности процент пациентов с нормальной систолической функцией левого желудочка может достигать 35-45%, тем не менее частота диастолической дисфункции у таких пациентов остается неопределенной.

Сердечная недостаточность, сопровождающаяся сохраненной фракцией выброса левого желудочка, и сердечная недостаточность, обусловленная диастолической дисфункцией, не являются синонимами. Первый диагноз предполагает наличие нормальной фракции выброса левого желудочка, а не нарушений его диастолической функции.

Для установления диагноза изолированной диастолической сердечной недостаточности необходимо подтвердить нарушение диастолической функции, что может быть трудным при фибрилляции предсердий.

Причины сердечной недостаточности, обусловленной диастолической дисфункцией, включают в себя ишемию миокарда, артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда, констрикцию миокарда/пе-

ФК NYHA	Выживаемость/заболеваемость	Симптомы
I	Продолжить лечение ингибитором АПФ или назначить БРА в случае плохой переносимости ингибитора АПФ; после ИМ продолжить прием антагониста альдостерона и добавить бета-блокатор	Снизить дозу диуретика или отменить его
II	Ингибитор АПФ в качестве препарата первой линии/БРА в случае плохой переносимости ингибитора АПФ; добавить бета-блокатор и антагонист альдостерона после инфаркта миокарда	± диуретик в зависимости от наличия задержки жидкости
III	Ингибитор АПФ + БРА или только БРА при плохой переносимости ингибитора АПФ Бета-блокатор Добавить антагонист альдостерона	+ диуретики + сердечные гликозиды в случае сохранения симптомов
IV	Продолжить лечение ингибиторами АПФ/БРА Бета-блокатор Антагонист альдостерона	+ диуретики + сердечные гликозиды + обсудить возможность временной внутривенной инотропной поддержки

Рис. 4. Фармакотерапия ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка.

Алгоритм следует рассматривать как пример того, как можно принимать решения при прогрессировании сердечной недостаточности. Возможна индивидуальная коррекция схемы лечения

рикарда. Необходимо идентифицировать указанные причины и проводить соответствующее лечение.

Следует также выявлять факторы, способствующие развитию сердечной недостаточности, в первую очередь предупреждать развитие тахикардий и по возможности восстанавливать синусовый ритм. Важное значение имеет контроль частоты сердечных сокращений. Подходы к лечению сходны с таковыми у больных без сердечной недостаточности [309].

Фармакотерапия сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса левого желудочка или диастолической дисфункцией

Приводимые рекомендации являются в значительной мере спекулятивными, так как сведения о подходах к лечению больных с нормальной фракцией выброса левого желудочка или диастолической дисфункцией ограничены (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C): причина заключается в том, что таких больных исключали практически из всех контролируемых исследований.

В настоящее время не доказано, что у больных с первичной диастолической сердечной недостаточностью эффективна какая-либо определенная фармакотерапия. В исследовании DIG [238] терапия дигоксином вызывала некоторое снижение суммарной частоты смерти и госпитализаций по поводу сердеч-

ной недостаточности у больных с сердечной недостаточностью и сохранной фракцией выброса левого желудочка. Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы кандесартаном в исследовании CHARM Preserved [110] привело к небольшому снижению сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и значительному снижению частоты госпитализаций, в то время как смертность не изменилась. В этих исследованиях не проводилась объективная оценка диастолической функции, поэтому в целом они не позволяют сделать вывод о влиянии лечения на диастолическую дисфункцию. Сердечная недостаточность в большинстве случаев является следствием коронарной болезни сердца и/или артериальной гипертензии, поэтому логичнее исключить эти заболевания и назначать соответствующее лечение.

1. Ингибиторы АПФ могут улучшить расслабление и растяжимость сердца и оказывать благоприятное влияние на диастолическую функцию в отдаленном периоде за счет антигипертензивного действия и регресса гипертрофии и фиброза.
2. Диуретики необходимы при задержке жидкости, однако использовать их следует осторожно, так как значительное снижение преднагрузки приводит к уменьшению ударного объема и сердечного выброса.

3. Бета-блокаторы могут быть использованы для уменьшения частоты сердечных сокращений и увеличения длительности диастолы.
4. По той же причине могут быть использованы антагонисты кальция типа верапамила [311]. В некоторых исследованиях верапамил вызывал улучшение состояния больных гипертрофической кардиомиопатией [312].
5. БРА в высоких дозах могут снижать частоту госпитализаций [310].

В целом лечение больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка/диастолической дисфункцией остается трудной задачей, а результаты его часто оказываются неудовлетворительными. Одна из основных проблем заключается в том, что изолированная диастолическая дисфункция встречается редко и обычно сочетается с нарушением систолической функции. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка/диастолической дисфункцией может быть обусловлена различными причинами, а подходы к ее лечению в контролируемых исследованиях не изучались, что не позволяет предложить четкий алгоритм борьбы с этим состоянием.

Лечение сердечной недостаточности у пожилых людей

Сердечная недостаточность наблюдается в основном у пожилых людей. В эпидемиологических исследованиях медиана возраста больных составляла около 75 лет. В пожилом возрасте у пациентов часто выявляют сопутствующие заболевания, в том числе артериальную гипертензию, почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет, инсульт, артрит и анемию. Такие больные получают различные лекарственные средства, что повышает риск взаимодействия и ухудшает приверженность к лечению. Как правило, их исключают из рандомизированных исследований. Кроме того, у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью когнитивная функция снижена по сравнению с таковой у здоровых людей [313]. Соответственно, при выборе методов лечения сердечной недостаточности в пожилом возрасте необходимо учитывать наличие сопутствующих состояний.

Подходы к лечению систолической дисфункции сердца у пожилых людей соответствуют таковым у пациентов более молодого возраста. Однако использовать сердечно-сосудистые средства следует более осторожно, учитывая нарушения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Иногда необходимо снижение доз лекарственных препаратов.

Особое значение имеет дисфункция почек, так как

некоторые широко используемые сердечно-сосудистые средства, такие как ингибиторы АПФ и дигоксин, выводятся в неизмененном виде с мочой (см. расчет клиренса креатинина в табл. 3).

Другими факторами, затрудняющими лечение, являются диастолическая дисфункция, подавление барорецепторной функции и склонность к ортостатической гипотонии.

Малоподвижный образ жизни, который приводит к уменьшению костной массы, а также ограничение потребления калорий и белка дополнительно осложняют лечение пожилых людей с сердечной недостаточностью.

Ингибиторы АПФ и БРА

Ингибиторы АПФ и БРА в целом эффективны и хорошо переносятся у пожилых людей. Учитывая увеличение риска развития артериальной гипотонии и замедление выведения большинства ингибиторов АПФ, терапию рекомендуется начинать с низкой дозы и по возможности проводить под контролем АД в положении лежа и стоя, функции почек и сывороточных уровней калия. При выполнении указанных мер предосторожности терапия возможна в амбулаторных условиях.

Диуретическая терапия

У пожилых людей тиазиды часто неэффективны в связи со снижением скорости клубочковой фильтрации. Уменьшение скорости всасывания и биодоступности или увеличение скорости выведения тиазидов или диуретиков может привести к замедленному началу эффекта, увеличению длительности и иногда уменьшению выраженности действия. С другой стороны, диуретики часто вызывают ортостатическую гипотонию и/или дальнейшее ухудшение функции почек. У пожилых людей гиперкалиемия развивается чаще при комбинированной терапии антагонистом альдостерона и ингибитором АПФ или НПВС и коксибами.

Бета-блокаторы

Применение бета-блокаторов на удивление хорошо переносятся пожилыми людьми, если их не назначают при наличии противопоказаний, таких как поражение синоатриального узла, атриовентрикулярная блокада и обструктивная болезнь легких. Бета-блокаторы, которые в настоящее время рекомендуют применять для лечения сердечной недостаточности, выводятся путем метаболизма в печени, поэтому снижение их дозы у больных со сниженной функцией почек не требуется. Однако начинать лечение бета-блокаторами следует с низкой дозы и постепенно увеличивать ее в течение длительного срока.

Пожилой возраст сам по себе не является основанием для отказа от применения бета-блокаторов.

Сердечные гликозиды

Пожилые люди более чувствительны к нежелательным эффектам дигоксина. Этот гликозид выводится в основном в активном виде почками, поэтому его период полувыведения увеличивается в 2-3 раза у людей в возрасте старше 70 лет. У пациентов с повышенным сывороточным уровнем креатинина лечение следует начинать с низких доз.

Вазодилататоры

Вазодилататоры, такие как нитраты и гидралазин или их комбинацию, следует назначать осторожно, учитывая риск развития гипотонии.

Сведения об эффективности и безопасности этих препаратов у пожилых больных сердечной недостаточностью ограничены.

Аритмии

• У больных с аритмиями необходимо распознавать и устранять факторы, способствующие их развитию, улучшать функцию сердца и подавлять активность нейрогуморальных систем с помощью бета-блокаторов, ингибиторов АПФ и, возможно, антагонистов рецепторов альдостерона (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

При сердечной недостаточности часто наблюдаются наджелудочковые и желудочковые аритмии. Доля внезапной смерти в структуре летальности составляет около 40-50%; она снижается по мере прогрессирования сердечной недостаточности [314]. Важную роль в развитии аритмий играют структурные изменения сердца, ишемия миокарда и нейрогормональная активация. Факторами, способствующими развитию аритмий, являются электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия и гиперкалиемия), нежелательные эффекты лекарственных средств (например, некоторых антагонистов кальция и антиаритмических препаратов) на насосную функцию сердца или его электрическую стабильность, интоксикация сердечными гликозидами и сопутствующие заболевания (например, гипертиреоз и заболевания легких).

Желудочковые аритмии

• Применение антиаритмических средств оправдано только у больных с тяжелыми клинически явными желудочковыми тахикардиями; препаратом выбора является амиодарон (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [266,268].

• Широкое применение антиаритмических средств при бессимптомной желудочковой экстрасистолии

или нестойкой желудочковой тахикардии нецелесообразно (см. раздел Антиаритмические средства).

• Имплантация кардиовертера/дефибриллятора показана больным сердечной недостаточностью и угрожающими жизни желудочковыми аритмиями (фибрилляцией желудочков или стойкой желудочковой тахикардией) и подобранным больным высокого риска внезапной смерти (класс рекомендации I, уровень доказанности A) [295,296,315,316].

Фибрилляция предсердий

• У больных персистирующей фибрилляцией предсердий возможна электрическая кардиоверсия, хотя ее результаты зависят от длительности сохранения нарушения ритма и размера левого предсердия (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).

• У больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью и/или сниженной функцией левого желудочка для сохранения синусового ритма следует применять только амиодарон (класс рекомендации I, уровень доказанности C) и, если возможно, дофетилид (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B) [270].

• При отсутствии симптомов для контроля частоты сердечных сокращений возможно применение бета-блокаторов, сердечных гликозидов или их комбинации (класс рекомендации I, уровень доказанности B). При наличии симптомов у больных с систолической дисфункцией препаратами выбора являются сердечные гликозиды (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). У больных с сохранной фракцией выброса левого желудочка может применяться верапамил (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C).

• При отсутствии противопоказаний у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий следует всегда применять антикоагулянты (класс рекомендации I, уровень доказанности C).

• Подходы к лечению пароксизма фибрилляции предсердий не зависят от наличия сердечной недостаточности. Стратегию терапии выбирают с учетом симптомов и стабильности гемодинамики [309].

У больных с персистирующей фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью, особенно тяжелой, преимущества восстановления и сохранения синусового ритма перед контролем частоты сердечных сокращений не доказаны [317,318]. Развитие фибрилляции предсердий при ХСН ухудшает прогноз [319,320].

Амиодарон может восстановить синусовый ритм и улучшить результаты электрической кардиоверсии.

При постоянной форме фибрилляции предсердий (если кардиоверсия не проводилась или оказалась неэффективной) наиболее важное значение

имеет контроль частоты сердечных сокращений (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C). Если дигоксин и варфарин применяются в комбинации с амиодароном, то может потребоваться коррекция их доз.

Систолическая дисфункция левого желудочка в сочетании со стенокардией или артериальной гипертензией

При наличии стенокардии

1. Необходимо оптимизировать проводимую терапию, например, бета-блокаторами.
2. Добавить длительно действующие нитраты.
3. Добавить амлодипин или фелодипин в случае отсутствия эффекта.
4. Обсудить возможность реваскуляризации коронарных артерий.

При наличии артериальной гипертензии

1. Оптимизировать дозы ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и диуретиков.
2. Добавить спиронолактон или БРА, если они не были назначены ранее.
3. При отсутствии эффекта назначить дигидропиридиновые антагонисты кальция второго поколения.

Наблюдение (см. табл. 24)

- Организованная система специализированной помощи больным сердечной недостаточностью приводит к уменьшению симптомов, частоты госпитализаций (класс рекомендации I, уровень доказанности A) и смертности (класс рекомендации IIa, уровень доказанности B).

В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что структурированный подход к лечению улучшает его результаты, включая качество жизни и выживаемость [232.321-325]. Однако в некоторых исследованиях польза его не была доказана [326-329]. Изучались различные модели (клиники сердечной недостаточности, привлечение к наблюдению медсестер и/или телефонные контакты, мультидисциплинарная помощь, расширенная помощь на дому и телемониторирование). Остается неясным, какая из них имеет преимущества. Большинство успешных моделей предполагали привлечение специально обученных медсестер, способных наблюдать больных сердечной недостаточностью; такой

Таблица 24. Рекомендуемые компоненты помощи больным (класс рекомендации I, уровень доказанности C)

- Мультидисциплинарный подход
- Тщательное наблюдение (первый осмотр в течение 10 дней после выписки)
- Плановая выписка
- Повышение доступности медицинской помощи
- Оптимизация фармакотерапии в соответствии с рекомендациями
- Раннее выявление симптомов (например, с помощью телемониторирования)
- Гибкая диуретическая терапия
- Интенсивное обучение
- Стационарное и амбулаторное лечение
- Поведенческие стратегии
- Устранение препятствий к приверженности к лечению

подход оказался оправданным с точки зрения эффективности затрат [323]. Представляется вероятным, что оптимальная модель будет зависеть от ситуации, сложившейся в определенном регионе, и имеющегося бюджета, а также целевой популяции больных (например, группы пациентов, выделенные с учетом тяжести сердечной недостаточности, возраста, сопутствующих заболеваний и наличия систолической дисфункции левого желудочка, или все больные сердечной недостаточностью).

Неплановые госпитализации больных сердечной недостаточностью могут быть связаны с медицинскими осложнениями (например, неконтролируемая гипертензия, инфекции, анемия, нарушение функции почек), внешними (отсутствие социальной поддержки), поведенческими (низкая приверженность к лечению, несоблюдение диеты и др.) и другими факторами (преждевременная выписка, неадекватное лечение, обучение или наблюдение больных) [330].

Хотя можно согласовать общие принципы ведения больных сердечной недостаточностью (например, все они должны получать необходимые консультации), однако организацию помощи следует адаптировать к потребностям группы больных и имеющимся средствам. В зависимости от региональной системы охраны здоровья необходимо определить, кто должен осуществлять те или иные компоненты медицинской помощи. Важную роль могут играть медсестры и другие медицинские работники.

Литература

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:741-751.
2. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
4. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
7. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
8. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835.
9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.
10. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-626.
11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-463.
12. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:P829-P833.
13. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83:505-510.
16. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102: 1126-1131.
17. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300-307.
18. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89: 615-620.
19. Wheelton NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in CHF in the community. *Q J Med* 1993;86:17-23.
20. Remes J, Miettinen H, Reunanen A et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-321.
21. Task Force on AHF. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of AHF: The Task Force on AHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
22. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-327.
23. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-1574.
24. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
25. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-720.
26. Wood P. Heart Failure. In: Wood P, ed. *Diseases of the Heart and Circulation*. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
27. Braunwald E. Heart failure: An overview. In: Fishman AP, ed. *Heart Failure*. New York: McGraw-Hill; 1977.
28. Denolin H, Kuhn H, Kravenbuehl HP et al. The definition of heart failure. *Eur Heart J* 1983;4:445-448.
29. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM et al. eds. *Diseases of the Heart*. London: Bailliere-Tindall; 1989. p.48.
30. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.
31. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-1540.
32. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure [see comments]. *JAMA* 1996;275: 1557-1562.
33. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-616.
34. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439-445.
35. Puri S, Baker BL, Oakley CM et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with CHF. *Br Heart J* 1994;72:140-144.
36. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:22A-29A.
37. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE et al. Effects of physical training in CHF, Department of Cardiovascular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. *Lancet* 1990;335:63-66.
38. Caruana L, Petrie MC, Davie AP et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from diastolic heart failure or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-218.
39. Cleland JG, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. *Br Heart J* 1991;66:264-267.
40. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. For the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-1729.
41. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in CHF. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-233.
42. Mancina G, Seravalle G, Giannattasio C et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:17G-22G.
43. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993;71:3.
44. Mann DL. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Review. *Chest* 1994;105: 897-904.
45. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470-475.

46. Gadsboll N, Hoilund-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989;10: 1017-1028.
47. Marantz PR, TJW-SSS, Budner N, Lense L et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-612.
48. Butman SM, Ewy GA, Standen JR et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe CHF: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968-974.
49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating haemodynamics in CHF. *JAMA* 1989;10: 884-888.
50. Folland ED, Krieger BJ, Henderson WG et al. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992;327:458-462.
51. Ishmail A, Wing S, Ferguson J et al. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870-873.
52. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873-875.
53. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204-S215.
54. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-581.
55. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
56. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174-2181.
57. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-1025.
58. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-263.
59. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-1255.
60. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5:261-270.
61. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-223.
62. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-940.
63. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997;277: 1712-1719.
64. Alam M, Rosenhamer G, Høglund C. Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;226:171-175.
65. Kono T, Suwa M, Hanada H et al. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy: evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992;56:359-365.
66. Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA et al. Usefulness of the chest X-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984;108:1431-1436.
67. McNamara RF, Carleen E, Moss AJ. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988;62:192-196.
68. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray¹. *Eur J Heart Fail* 2003;5:117-119.
69. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM et al. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med* 1996;11:625-634.
70. Miniati M, Pistolesi M, Paoletti P et al. Objective radiographic criteria to differentiate cardiac, renal, and injury lung edema. *Invest Radiol* 1988;23:433-440.
71. Kostuk W, Barr JW, Simon AL et al. Correlations between the chest film and haemodynamics in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973;48:624-632.
72. Chakko S, Woska D, Martinez H et al. Clinical, radiographic, and haemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-359.
73. Kundel HL, Revesz G. Digital analysis of chest radiographs in pulmonary vascular congestion. *Radiology* 1982;143:407-410.
74. Grover M, SRA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983;147:659-662.
75. Ezekowitz JA. Anaemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.
76. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341: 1105-1109.
77. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
78. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001;3:699-708.
79. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
80. Hobbs FD, Davis RC, Roalke AK et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498.
81. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
82. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000;18:1121-1128.
83. Clerico A, Del Ry S, Maffei S et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-377.
84. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-516.
85. Kruger S, Graf J, Merx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
86. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982.
87. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322.
88. Otterstad JE, Froeland G, St et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18:507-513.

89. Hoglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988;224:557-562.
90. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-366.
91. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:567-576.
92. Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM et al. Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:9-16.
93. Maurer MS, Spevack D, Burkoff D et al. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-1549.
94. Nishimura K, Yamazato A, Aoshima M et al. Problems in patients with use of a ventricular assist device. *J Cardiol* 1990;20:473-482.
95. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:644-655.
96. Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990;119:620-626.
97. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
98. Sohn DW, Song JM, Zo JH et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-931.
99. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-285.
100. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined haemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
101. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL et al. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:998-1004.
102. Little WC, Ohno M, Kitzman DW et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995;92:1933-1939.
103. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:515-519.
104. Stugaard M, Smiseth OA, Risoe C et al. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischaemia, assessment by multigated color m-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88:2705-2713.
105. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-1696.
106. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-1650.
107. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-1982.
108. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-29.
109. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90: 2772-2779.
110. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 383-390.
111. Pierard LA, Lancellotti P, Benoit T. Myocardial viability. Stress echocardiography vs nuclear medicine. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. D):D117-D123.
112. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132-139.
113. Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM et al. Prognostic value of myocardial ischaemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999;100:141-148.
114. Udelson JE, Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. In: Gaasch WH, LeWinter M, eds. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Malvern, USA: Lea & Febiger; 1994. p167-191.
115. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-278.
116. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218-223.
117. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M et al. Noninvasive detection of myocardial ischaemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000;101:1379-1383.
118. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2322-2327.
119. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-1453.
120. Gerber TC, Fasseas P, Lennon RJ et al. Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1295-1298.
121. Martin ET, Coman JA, Shellock FG et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1315-1324.
122. Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988;9:1215-1222.
123. McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs. pulmonary origin. *Chest* 1992;101:129-132.
124. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:641-648.
125. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R et al. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in CHF. *Eur Heart J* 2002;23:467-476.
126. Diamopoulos I, Tsintzas OK, Daganou M et al. Contribution of lung function to exercise capacity in patients with CHF. *Respiration* 1999;66:144-149.
127. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-508.
128. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in CHF patients. *Eur Heart J* 2001;22:37-45.
129. Francis DP, Shamim W, Davies LC et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in CHF: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). *Eur Heart J* 2000;21:154-161.

130. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with CHF. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-923.
131. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-1707.
132. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21.
133. Dutka DP, Olivetto I, Ward S et al. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1223-1230.
134. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996;94:3198-3203.
135. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101:40-46.
136. Nolan J, Flapan AD, Capewell S et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in CHF and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992;67:482-485.
137. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:566-568.
138. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M et al. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:2211-2214.
139. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422-430.
140. Panina G, Khot UN, Nunziata E et al. Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1996; 131: 153-157.
141. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in Ct Veld AJ et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 1183-1189.
142. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:1645-1650.
143. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-613.
144. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1519-1522.
145. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;24:863-870.
146. Felker GM, Shaw LK, OTConnor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research1. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-218.
147. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF et al. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure; a report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001;22:1601-1612.
148. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5:679-691.
149. Shakar SF, Lowes BD, Lindenfeld J et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2004;10:15-20.
150. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA et al. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:70-77.
151. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ et al. Risk stratification in CHF. *Eur Heart J* 1998; 19: 696-710.
152. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110 (Suppl. 7A):14S-36S.
153. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89: 605-609.
154. Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ et al. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death9. *Circulation* 2003;108:110-115.
155. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1446-1453.
156. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-1455.
157. St John SM, Lee D, Rouleau JL et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2577-2582.
158. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524-529.
159. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies haemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
160. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with CHF. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
161. Polak JF, Holman BL, Wynne J et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease1. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:217-224.
162. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with CHF. *Circulation* 1997;95:1222-1230.
163. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M et al. Importance of haemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:1348-1354.
164. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689.
165. Gronda E, Mangiacavalli M, Frigerio M et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S83-S88.
166. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
167. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:756-765.
168. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83: 778-786.
169. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in CHF: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-775.
170. Corra U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with CHF and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418-426.

171. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253-261.
172. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121:1852-1853.
173. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
174. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
175. The EUROpean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362: 782-788.
176. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
177. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
178. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
179. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
180. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
181. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
182. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE-inhibitors. *JAMA* 1995;274:538.
183. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in CHF and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-534.
184. Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in CHF. *Lancet* 1997;349: 1050-1053.
185. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-181.
186. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-1162.
187. Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with CHF (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
188. 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. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327: 669-677.
189. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333: 1670-1676.
190. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-1848.
191. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 1575-1581.
192. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
193. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
194. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril. The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) Trial. *Am J Cardiol* 1992;70:479-487.
195. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-693.
196. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in CHF. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
197. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar Jet al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996;2:133-139.
198. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
199. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
200. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:601-609.
201. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513-520.
202. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-150.
203. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:21A-28A.
204. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet* 1972;2:8-12.
205. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
206. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
207. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with CHF in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
208. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with CHF. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334: 1349-1355.
209. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380.
210. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
211. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
212. Effect of metoprolol CR/XL in CHF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
213. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;

- 101: 378-384.
214. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient-groups with CHF. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-479.
215. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2001;141: 899-907.
216. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
217. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-923.
218. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-236.
219. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in CHF (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-498.
220. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552-559.
221. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
222. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
223. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003;327:1141-1142.
224. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-551.
225. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
226. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with CHF and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation* 2004; 110:2618-2625.
227. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with CHF: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
228. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421.
229. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in CHF. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
230. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
231. Jong P, Demers C, McKelvie RS et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-470.
232. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Fail* 2003;5:697-704.
233. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-760.
234. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
235. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
236. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:614-632.
237. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.
238. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
239. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-1411.
240. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-878.
241. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10:155-164.
242. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1986;314: 1547-1552.
243. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
244. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
245. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:799-804.
246. Gogia H, Mehra A, Parikh S et al. Prevention of tolerance to haemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with CHF. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1575-1580.
247. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with CHF treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96: 856-863.
248. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-212.
249. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
250. Metra M, Nodari S, D'Alloia A et al. Beta-blocker therapy influences the haemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-1258.
251. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of CHF: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-1547.
252. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.

253. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-681.
254. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
255. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:543-545.
256. Loh E, Sutton MS, Wun CC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336: 251-257.
257. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
258. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA et al. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995;129:564-570.
259. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1989;62:26-29.
260. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-1043.
261. Cleland JG, Findlay I, Jafri S et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157-164.
262. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO- Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501-508.
263. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1989;321:406-412.
264. Lo J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus 'pez-Sendo'n document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341-1362.
265. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-992.
266. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Lancet* 1997;350:1417-1424.
267. Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
268. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
269. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
270. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-865.
271. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:353-357.
272. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72: 621-626.
273. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003;5:295-303.
274. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W et al. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Analysis of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial Database. *Circulation* 1999;100:II-119-II-124.
275. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:676-683.
276. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:381-386.
277. Dor V, Sabatier M, Di Donato M et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:50-59.
278. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:321-331.
279. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1199-1209.
280. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:386-401.
281. Menicanti L, Dor V, Buckberg GD et al. Inferior wall restoration: anatomic and surgical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:504-513.
282. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Menicanti L et al. Optimizing ventricular shape in anterior restoration. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:459-467.
283. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:448-458.
284. Baretto R, Mizuno A, Buckberg GD et al. Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:52-57.
285. Doenst T, Ahn-Veelken L, Schlensak C et al. Left ventricular reduction for idiopathic dilated cardiomyopathy as alternative to transplant? Truth or dare?. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:70-74.
286. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM et al. Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1171-1180.
287. Fukumachi K, Inoue M, Doi K et al. Device-based left ventricular geometry change for heart failure treatment: developmental work and current status. *J Card Surg* 2003;18Suppl. 2:S43-S47.
288. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:983-991.
289. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:111-118.
290. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in CHF. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
291. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced CHF. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
292. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
293. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854-1862.

294. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
295. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
296. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
297. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
298. Jauhar S, Slotwimer DJ. The Economics of ICDs. *N Engl J Med* 2004;351:2542-2544.
299. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2166-2172.
300. Desai AS, Fang JC, Maisel WH et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
301. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004;109:1848-1853.
302. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611-626.
303. Paris W, Woodbury A, Thompson S et al. Returning to work after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:46-53.
304. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001;25-40.
305. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
306. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987;83:43-48.
307. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage CHF with oedema refractory to high dose frusemide. *Heart* 1996;75:349-351.
308. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-1639.
309. Fuster V, Ryde LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362: 777-781.
311. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-986.
312. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-864.
313. Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with CHF. *J Cardiovasc Nurs* 2001;16:47-55.
314. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
315. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
316. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
317. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
318. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.
319. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL et al. Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:32-38.
320. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458-1463.
321. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital readmission in older patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25:1570-1595.
322. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies of the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
323. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;158:1067-1072.
324. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study. *Lancet* 1999;354:1077-1083.
325. Stromberg A. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2003;24:1014-1023.
326. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996;334:1441-1447.
327. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:673-682.
328. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, CHF. *Eur Heart J* 1998;19:1254-1260.
329. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:785-792.
330. Opasich C, Febo O, Riccardi PG et al. Concomitant factors of decompensation in CHF. *Am J Cardiol* 1996;78:354-357.
331. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
332. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate CHF. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1801-1808.
333. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;143:45-55.
334. Yancy CW. Does race matter in heart failure? *Am Heart J* 2003;146:203-206.

335. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143: 398-405.
336. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107: 1764-1769.
337. Cintron G, Johnson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI17-VI23.
338. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-2224.
339. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in CHF: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
340. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in CHF patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
341. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-VI16.
342. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-1736.
343. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-428.
344. Opasich C, Pinna GD, Mazza A et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998;81:1497-1500.
345. Anker SD, Negassa A, Coats AJ et al. Prognostic importance of weight loss in CHF and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
346. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
347. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with CHF and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103:967-972.
348. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with CHF evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2175-2181. 3
349. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-612.
350. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
351. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2004-2009.
352. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in CHF: validation and application in metabolic, functional, and haemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
353. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
354. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in CHF trial: haemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;141:800-807.
355. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 11-14.
356. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001; 77: 131-138.
357. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
358. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russell FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376-382.