

Практические рекомендации по догоспитальному и раннему госпитальному лечению больных с синдромами острой сердечной недостаточности

Александр Мебазаа, д-р; Михай Георгиади, д-р, член Американской коллегии кардиологов; Илеана Л. Пинья, д-р, член Американской коллегии кардиологов; Вели-Пекка Харйола, д-р; Стивен М. Холленберг, д-р; Ференц Фоллат, д-р; Эндрю Род, д-р; Патрик Плезанс, д-р; Эдмонд Роланд, д-р; Марку Ниеминен, д-р; Мишэль Комажда, д-р; Александр Пархоменко, д-р; Хосеп Масип, д-р; Файез Заннад, д-р; Герасимос Филиппатос, д-р

Предисловие

Рекомендации по догоспитальному и раннему госпитальному (первые 6-12 ч после поступления в стационар) лечению больных с синдромами острой сердечной недостаточности являются неполными. Руководства Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов включают лечение больных с острой сердечной недостаточностью, однако так и не был опубликован консенсус по раннему лечению в первую очередь потому, что было проведено мало исследований раннего лечения. В данной статье собраны практические рекомендации по догоспитальному и раннему госпитальному лечению больных с синдромами острой сердечной недостаточности, разработанные по результатам собрания экспертов в области кардиологии, медицины катастроф и медицины интенсивной терапии из Европы и Соединенных Штатов.

Рекомендации основаны на уникальной клинической классификации, в которой учитываются начальное систолическое артериальное давление и прочие симптомы:

- диспноэ и/или застой при систолическом артериальном давлении >140 мм рт. ст.;
- диспноэ и/или застой при систолическом артериальном давлении 100-140 мм рт. ст.;
- диспноэ и/или застой при систолическом артериальном давлении <100 мм рт. ст.;
- диспноэ и/или застой при систолическом артериальном давлении с признаками острого коронарного синдрома;
- изолированная правожелудочковая недостаточность.

Эти практические рекомендации не предназначены для замены существующих руководств. Скорее, они должны послужить инструментом для облегчения реализации руководств при наличии данных и предоставить предлагаемые подходы к лечению при отсутствии формальных руководств и окончательных доказательств.

Введение

Синдром острой сердечной недостаточности (СОСН) определяется как постепенное или быстрое изменение признаков и симптомов сердечной недостаточности, вызывающее необходимость неотложной терапии. Этот синдром является комплексным, полиэтиологическим и охватывает несколько нозологий [1].

Крупные клинические исследования хронической сердечной недостаточности позволили определить способы лечения, улучшающие исход болезни. При правильном применении этих видов терапии можно снизить смертность и заболеваемость. В результате были разработаны практические руководства и показатели эффективности лечения хронической сердечной недостаточности.

Напротив, существует очень мало эффективных методов лечения СОСН, обуславливающих улучшение исхода болезни. Эта проблема может быть частично вызвана тем фактом, что за последние два десятилетия было проведено всего несколько крупных рандомизированных исследований СОСН. Большинство исследований СОСН ограничивались небольшим количеством пациентов или участием одного центра. Проведенные исследования с достаточной статистической мощностью показали нейтральное

или негативное воздействие на исход болезни. Исключением явилось REVIVE II, в котором показано улучшение клинического состояния пациентов, рандомизированно получавших левосимендан [2-5]. Другим потенциальным объяснением отсутствия клинического результата является то, что лечение СОСН могло начинаться слишком поздно, в результате становилось неэффективным. Например, в исследовании OPTIME-CHF пациентов могли рандомизировать в течение 48 ч после поступления в стационар [2].

Только недавно начали появляться руководства по лечению СОСН [6, 7]. Однако в них не содержится информации по раннему лечению, которое определяется как догоспитальный этап и первые 6-12 ч после поступления в стационар [6, 7].

Комитеты по составлению руководств часто неохотно предоставляют специфические и практические рекомендации в отношении раннего лечения из-за недостаточного количества крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований в этой сфере. Руководства Американской ассоциации по сердечной недостаточности и Европейского общества кардиологов (разработанные Европейским обществом интенсивной терапии) содержат отдельные рекомендации по острой сердечной недостаточности, однако многие из них отнесены к уровню доказательности C, что говорит о скудости данных существующих клинических исследований, которые бы подтверждали рекомендации [6, 7]. Эксперты по кардиологии, медицине катастроф и интенсивной терапии из стран Европы и Соединенных Штатов Америки собрались в июне 2006 г. для разработки практических рекомендаций по догоспитальному и раннему лечению СОСН. Междисциплинарность и международный характер этой группы повышает возможность применения этих рекомендаций. Теперь уже существуют данные, подтверждающие гипотезу о том, что раннее и агрессивное лечение в первые 6-12 ч после проявления может дать более благоприятные результаты. Поэтому мы решили, что подробные практические рекомендации по лечению пациента на этом раннем этапе будут полезны для практикующих врачей. Эти практические рекомендации не предназначены для замены существующих руководств. Скорее, они должны послужить инструментом для облегчения реализации руководств при наличии данных и предоставить предлагаемые подходы к лечению в виде рекомендаций группы экспертов при отсутствии формальных руководств и окончательных доказательств.

Обоснование раннего лечения СОСН

Рекомендации группы:

Всем больным СОСН необходимо обеспечить адекватное целевое лечение, которое следует начать как можно быстрее. В некоторых случаях это может произойти либо дома, либо в машине скорой помощи. Противопоказаний для этой концепции не существует.

Данные реестра ADHERE показывают, что лечение СОСН часто начинается более чем через 8 ч

после проявления. Среднее время до внутривенного введения диуретиков составляло 8,1 ч, а до внутривенной вазоактивной терапии – 22,8 ч [8, 9]. Патопсихологические механизмы, связанные с СОСН, включая активированные нейрогормоны, повышенное давление наполнения или ишемию, могут иметь отрицательное воздействие на исход болезни [10]. Раннее начало соответствующей терапии может быть способом противодействия этим негативным эффектам, прежде чем произойдет необратимое поражение.

Количество рандомизированных контролируемых испытаний, в которых сравнивалось бы раннее и отложенное начало терапии при СОСН, является недостаточным. Однако у некоторых пациентов с угрожающим жизни состоянием (отек легких или кардиогенный шок) необходимость немедленного лечения очевидна. Кроме того, ретроспективный анализ баз данных регистра СОСН и исследований, проведенных по другим острым состояниям, говорят о том, что раннее начало лечения может быть связано с улучшением исхода болезни.

Ретроспективный анализ ADHERE позволил оценить связь между исходами болезни и временем начала вазоактивной терапии [11, 12]. Авторы наблюдали практически равномерное распределение пациентов, которые получали вазоактивные средства в отделении неотложной помощи (n=4096), по сравнению со стационарным отделением (n=3499). Среднее время до начала вазоактивной терапии в отделении неотложной помощи составляло 1-2 ч по сравнению с 20-22 ч, когда она проводилась после госпитализации. Раннее введение препарата в отделении неотложной помощи было связано с более коротким средним временем пребывания в стационаре (4,5 дня по сравнению с 7 днями, $p < 0,0001$) и более низким показателем госпитальной летальности (4,3% по сравнению с 10,%, $p < 0,0001$) [11].

Nguyen и соавт. [13] провели проспективное исследование влияния вмешательств в отделении неотложной помощи на физиологические показатели 81 пациента, состояние которых было тяжелым, требовавшим госпитализации в отделение интенсивной терапии. Данные этого исследования показали, что вмешательство в отделении неотложной помощи может повлиять на прогрессирование критических состояний. Аналогичные исследования с участием больных с тяжелой формой сепсиса или септическим шоком также показали улучшение исходов болезни при ранней целевой терапии [14].

Эти и прочие данные говорят о том, что раннее начало лечения СОСН может быть ключевым фактором в повышении исходов болезни среди критически больных пациентов. [14, 15]. Для полного изучения этой гипотезы требуются рандомизированные контролируемые испытания.

Лечение СОСН, преимущественно определяющееся уровнем систолического артериального давления (САД)

Руководства Европейского общества кардиологов были первыми, в которых больные с СОСН были

разделены по различным клиническим состояниям [7]. К ним относятся:

- острая декомпенсированная сердечная недостаточность de novo или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность;
- гипертензивная острая сердечная недостаточность;
- отек легких;
- кардиогенный шок;
- гиперсистолическая сердечная недостаточность;
- правожелудочковая сердечная недостаточность [7].

Однако эта классификация является микстом клинического фенотипа и тяжести заболевания при госпитализации, поэтому существует значительный перекрест между различными состояниями.

Догоспитальное и раннее лечение СОСН в отделении неотложной терапии и отделении интенсивной терапии и реанимации преимущественно основывается на проявлениях заболевания и симптомах. Недавно было показано, что САД является наиболее важным прогностическим фактором заболеваемости и смертности [16, 17]. Поэтому мы предложили алгоритм, основанный на уровне САД при госпитализации, а также на наличии острого коронарного синдрома (ОКС) и/или правожелудочковой недостаточности (табл.).

В данной статье представлены целевые стратегии лечения, которые различаются в зависимости от указанных клинических сценариев (рис.). Поэтому хотя СОСН является континуумом, ранняя классификация пациентов является ключевым фактором в определении наиболее подходящей начальной терапии, и это позволит пациентам быстрее получить целевую терапию. Эта классификация также облегчает раннюю стратификацию риска у пациентов с СОСН.

Предельные значения САД, предлагаемые в данном документе, не были четко определены, однако они были выбраны в результате консенсуса между экспертами и основаны на литературных данных [16]. При САД >140 мм рт. ст. систолическая функция левого желудочка, вероятно, сохраняется, при САД – 100-140 мм рт. ст. она ограничена, а у многих пациентов с нарушенной систолической функцией левого желудочка САД <100 мм рт. ст. Несомненно, что клиническая оценка чрезвычайно важна для лечения больных с СОСН.

Клинический сценарий 1 (Clinical Scenario, CS1): диспноэ и/или застой с повышенным САД (>140 мм рт. ст.). При таком сценарии симптомы обычно развиваются резко. Диспноэ связано с диффузным отеком легких, при этом присутствует минимальный системный отек. Пациенты часто являются системно нормоволевмическими или гиповолевмическими из-за длительной истории повышенного артериального давления и лечения диуретиками. Этот клинический сценарий характеризуется резким ростом давления наполнения, при котором одновременно наблюдается рост давления и относительное сохранение ФВЛЖ у многих пациентов [16, 18]. По сравнению с пациентами с более низким САД у пациентов CS1 реже встречается ишемическая болезнь сердца, у них

более высокий уровень креатинина сыворотки крови и лучший прогноз в отношении частоты интубации и краткосрочной смертности [16].

Лежащая в основе патофизиология связана главным образом с сосудами, что вызвано ограниченным комплайенсом левого желудочка или быстро изменяющимся соотношением давление-объем.

Клинический сценарий 2 (CS2): диспноэ и/или застой при нормальном САД (100-140 мм рт. ст.).

Таблица. Клинические сценарии при СОСН

Клинический сценарий	Характеристики
CS1	САД >140 мм рт. ст. Симптомы развиваются внезапно Главным образом диффузный отек легких Минимальный системный отек (пациенты могут быть нормоволевмическими или гиповолевмическими) Резкий рост давления наполнения часто с сохраненным уровнем ФВЛЖ Сосудистая патофизиология
CS2	САД 100-140 мм рт. ст. Симптомы развиваются постепенно, вместе с постепенным ростом массы тела Главным образом системный отек Минимальный отек легких Хроническое повышение давления наполнения, включая повышенное венозное давление и повышенное артериальное давление в легочных артериях Проявления нарушений деятельности органов (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, анемия, гипоальбуминемия)
CS3	САД <100 мм рт. ст. Быстрое или постепенное появление симптомов Главным образом признаки гипоперфузии Минимальный системный отек и отек легких Повышение давления наполнения Два подтипа: Явная гипоперфузия или кардиогенный шок Отсутствие гипоперфузии/ кардиогенного шока
CS4	Симптомы и признаки острой сердечной недостаточности Признаки ОКС Изолированное повышение кардиального тропонина не является достаточным для CS4
CS5	Быстрое или постепенное наступление симптомов Отсутствие отека легких. Дисфункция правого желудочка Признаки системной закупорки вен
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.	

В отличие от CS1 симптомы у больных CS2 обычно развиваются постепенно, одновременно с прогрессирующим увеличением массы тела. Застой проявляется в виде сердечно-легочного и системного отека, хотя системный отек превалирует. Застой в легких в целом связан с высоким давлением наполнения. У таких больных обычно хронически повышено давление наполнения, включая повышенное венозное и легочное артериальное давление. Следует отметить, что при аускультации легких патологических изменений можно не выявить. Следует всегда проявлять настороженность в отношении повышенного легочного давления при обследовании. У этих больных также могут проявляться признаки почечной недостаточности, и часто одновременно наблюдается анемия и гипоальбуминемия. Зачастую у этих больных хроническая сердечная недостаточность, также может возникать метаболический ацидоз.

Клинический сценарий 3 (CS3): диспноэ и/или застой с низким САД (<100 мм рт. ст.). Основной физиологической проблемой, характерной для CS3, является гипоперфузия. В отличие от двух первых клинических сценариев отек (особенно легочный) играет меньшую роль или полностью отсутствует. Симптомы могут появляться внезапно либо развиваться постепенно в течение недель или месяцев. У этих больных также наблюдается тенденция к повышенному уровню давления наполнения. Сценарий CS3 можно дополнительно разделить на следующие подтипы: больные с явной гипоперфузией или кардиогенным шоком и пациенты без гипоперфузии и кардиогенного шока. У многих из этих больных запущенная или терминальная стадия сердечной недостаточности. Как и в случае CS2, может возникать метаболический ацидоз.

Клинический сценарий 4 (CS4): диспноэ и/или застой с признаками ОКС. Острая ишемия является известным отягощающим фактором СОСН. Пациенты, попадающие в эту категорию, могут иметь классические проявления ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. ОКС – это клинический диагноз. Изолированный подъем сердечного тропонина при отсутствии других свидетельств не является ОКС. Пациенты, входящие в этот сценарий могут поступать с клиническими проявлениями CS1, CS2 или CS3. Основанием для выделения данной подгруппы является необходимость проведения таким больным специального лечения ОКС.

Клинический сценарий 5 (CS5): изолированная правожелудочковая недостаточность. Пациенты, попадающие в категорию CS5, имеют характеристики, свойственные дисфункции правого желудочка. У этих больных не наблюдается легочной отек. Симптомы могут появляться внезапно или развиваться постепенно [19]. Легочная гипертензия может быть спонтанным фактором. При физикальном обследовании может быть обнаружена трикуспидальная регургитация. У этих пациентов может наблюдаться левосторонняя гиповолемия из-за неадекватно больших доз петлевых диуретиков.

Догоспитальное лечение СОСН

Рекомендации группы:

- Быстро установить клинический диагноз на основании клинического сценария.
- Быстро организовать перевозку в ближайшую больницу, желательно в ту, где имеется кардиологическая служба и отделение интенсивной терапии, с катетеризационной лабораторией или без таковой.
- Установить связь между персоналом службы экстренной медицинской помощи и получающей больницей для обеспечения всей нужной и имеющейся информацией, включая историю болезни, основные показатели состояния организма, а также лабораторные и ЭКГ-данные, если они есть.
- При оказании неотложной помощи рассмотреть возможность использования открытой системы, создающей постоянное положительное давления в дыхательных путях (CPAP).

Системы оказания неотложной помощи в разных странах отличаются. В состав бригад могут входить санитары, обученные оказанию первой помощи, парамедики, медсестры и врачи. Уровень подготовки персонала, наличие диагностического оборудования и право назначать лечение также может отличаться в разных странах. Эти рекомендации следует применять в соответствии с местными возможностями.

Лечение при поступлении

- Неинвазивный контроль (SaO₂, АД, температура)
- Лабораторные исследования
- Кислородотерапия
- BNP или NT-pro BNP, если диагноз сомнительный
- Неинвазивная вентиляция (NIV), если показана
- ЭКГ
- Физикальное обследование
- Рентгенография грудной клетки

Первым шагом в догоспитальном лечении СОСН является установление клинического диагноза и определение клинического сценария в соответствии с характеристиками пациента. Клиническая оценка должна включать оценку факторов риска, анамнеза болезни и жизни, получаемой терапии, симптомов и физикального обследования. Весь персонал должен уметь оценивать артериальное давление, частоту сердечных сокращений и дыхания.

По возможности, необходимо определить насыщение кислородом крови.

В некоторых центрах может быть обеспечен обмен информацией, включая центральную телеметрию, при помощи которой данные ЭКГ могут быть получены в машине скорой помощи и переданы в принимающую больницу. Этот инструмент оценки может быть особенно важным для пациентов категории CS4. Машины скорой помощи должны быть оборудованы кардиодефибрилляторами, которые можно использовать во время перевозки. В некоторых странах используются портативные приборы для проведения анализа BNP, тропонина, миокардиального изофермента креатинкиназы, электролитов или газов крови. В условиях отделений неотложной

терапии также могут использоваться портативные ультразвуковые устройства [20-23].

Одновременно с установлением клинического диагноза необходимо принять меры для транспортировки пациента в ближайшую больницу с кардиологической службой и отделением кардиореанимации.

Также для лечения пациентов с ОКС желательна наличие катетеризационной лаборатории. Однако в некоторых странах принято, чтобы пациент был транспортирован в ближайшую больницу независимо от имеющихся средств и оборудования. Консенсусная группа не одобряет подобную практику и предлагает, чтобы по возможности пациенты с сердечной недостаточностью и ОКС немедленно транспортировались в больницу с адекватными средствами и оборудованием для проведения интенсивной терапии.

Диагностическая оценка и мониторинг основных показателей жизнедеятельности/гемодинамики

Рекомендации группы:

- Неинвазивный мониторинг, в том числе за насыщением кислородом артериальной крови, частотой дыхания, а также непрерывная регистрация ЭКГ начать в течение нескольких минут после госпитализации или в машине скорой помощи, если это возможно.

- Диурез измерять как можно чаще; при этом катетер не используют.

- Регистрировать ЭКГ при госпитализации для всех пациентов.

- Проводить рентгенографию при госпитализации для всех пациентов.

- Эхокардиографию выполнять как можно раньше в соответствии с клиническим сценарием и индивидуальными особенностями пациента.

- Мониторинг сердечного выброса и давления наполнения, например при помощи катетера в легочной артерии, предлагается для пациентов с нестабильной гемодинамикой, у которых традиционное лечение не дает предсказуемых результатов или они рефрактерны к начальной терапии, наблюдается комбинация застоя и гипоперфузии, объем и давление наполнения сердца не определены, имеется клинически значимая гипотензия или ухудшение функции почек во время терапии [6, 7].

Симптоматическое улучшение — это то, на чем сфокусировано лечение в течение первых нескольких часов после диагностики СОСН. Терапия должна определяться специфическим клиническим сценарием. Поскольку раннее лечение сфокусировано на симптомах, инвазивный контроль в течение первых часов обычно не нужен. Пациентам CS3, у которых симптоматическое лечение не восстанавливает САД и перфузию в течение 90 мин, показан инвазивный контроль и перевод в отделение кардиореанимации/интенсивной терапии. Пациенты, у которых одновременно наблюдается сопутствующий ОКС (CS4), должны подвергаться раннему лечению в соответствии с показаниями.

Лабораторные исследования при госпитализации

Рекомендации группы:

При госпитализации больных СОСН должны быть проведены лабораторные исследования, в ходе которых оценить содержание:

- Натрия
- Калия
- Глюкозы
- Азота мочевины крови или мочи
- Креатинина сыворотки крови
- Миокардиального изофермента креатинкиназы

и/или тропонина Т или I

- Клинический анализ крови

- Газы в венозной крови, если используется центральный катетер [24].

Следующие анализы должны быть проведены при госпитализации пациентов с CS1 или CS2:

- BNP или NT-pro-BNP при их использовании в стандартной клинической оценке помогают повысить точность диагностики СОСН и исключить легочные причины.

У больного, у которого при поступлении наблюдается диспноэ, показатель BNP < 100 пг/мл или NT-pro-BNP < 300 пг/мл снижает вероятность СОСН, тогда как BNP > 500 пг/мл [25] или NT-pro-BNP > 450 пг/мл у больных до 50 лет, > 900 пг/мл у больных 50-75 лет и > 1800 пг/мл, если возраст превышает 75 лет [26], являются вероятными индикаторами СОСН.

Неинвазивная вентиляция (NIV)

Рекомендации группы:

- NIV необходимо использовать как можно раньше для всех больных с СОСН при наличии диспноэ, респираторного дистресс-синдрома и/или отека легких для предупреждения необходимости проведения интубации и ее последующих осложнений, а также потенциально для снижения риска смертельного исхода.

- NIV никогда не следует использовать, если требуется срочная интубация.

- Положительное давление 5-7,5 см водного столба и титрование до клинической реакции — это наиболее оправданная начальная терапия при использовании CPAP.

- Создание CPAP при помощи маски — это недорогой способ, имеющий минимальные побочные эффекты и осложнения. Поэтому в любом отделении неотложной терапии, отделении интенсивной терапии, кардиореанимации и палатах кардиологического профиля должно быть достаточное количество устройств CPAP для обеспечения всех больных.

Неинвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких при СОСН может быть начата на раннем этапе и обеспечена либо при помощи CPAP, либо двухуровневой вентиляции (поддержка вдоха и выдоха, ViPAP). Все эти методы вспомогательной искусственной вентиляции легких известны под названием NIV.

NIV имеет ряд теоретических преимуществ, что делает ее привлекательным методом для раннего лечения СОСН. Она повышает фракцию выброса сердца, уменьшает постнагрузку на левый желудочек,

повышает функциональную остаточную емкость легких и поддерживает механику респираторной системы, а также может снизить дыхательную работу.

Было проведено 23 клинических исследования, в рамках которых сравнивали СРАР и стандартную терапию [27-38], Vi-РАР и стандартную терапию [28, 33, 34, 39-42], а также СРАР и ViРАР [28, 33, 34, 43-49]. Недавно было опубликовано два метаанализа этих исследований, которые показали схожие результаты. В первом было показано, что как СРАР, так и ViРАР уменьшает необходимость в интубации, однако только СРАР снижает смертность пациентов с острым кардиогенным отеком легких [50]. Второй показал, что СРАР уменьшает необходимость

в механической вентиляции и снижает смертность по сравнению со стандартной терапией [51]. Использование ViРАР приводило к уменьшению потребности в механической вентиляции и к незначительному снижению смертности по сравнению со стандартной терапией. Подобные результаты были получены в метаанализе Винка и соавт. [52]. В этом анализе СРАР был связан с 22% снижением абсолютного риска потребности в интубации и 13% снижением абсолютного риска смерти. Были описаны некоторые факторы риска интубации у пациентов, получавших традиционную терапию: сильный ацидоз ($pH < 7,25$), гиперкапния, острый инфаркт миокарда, низкое АД и значительно сниженная функция желудочка [24].

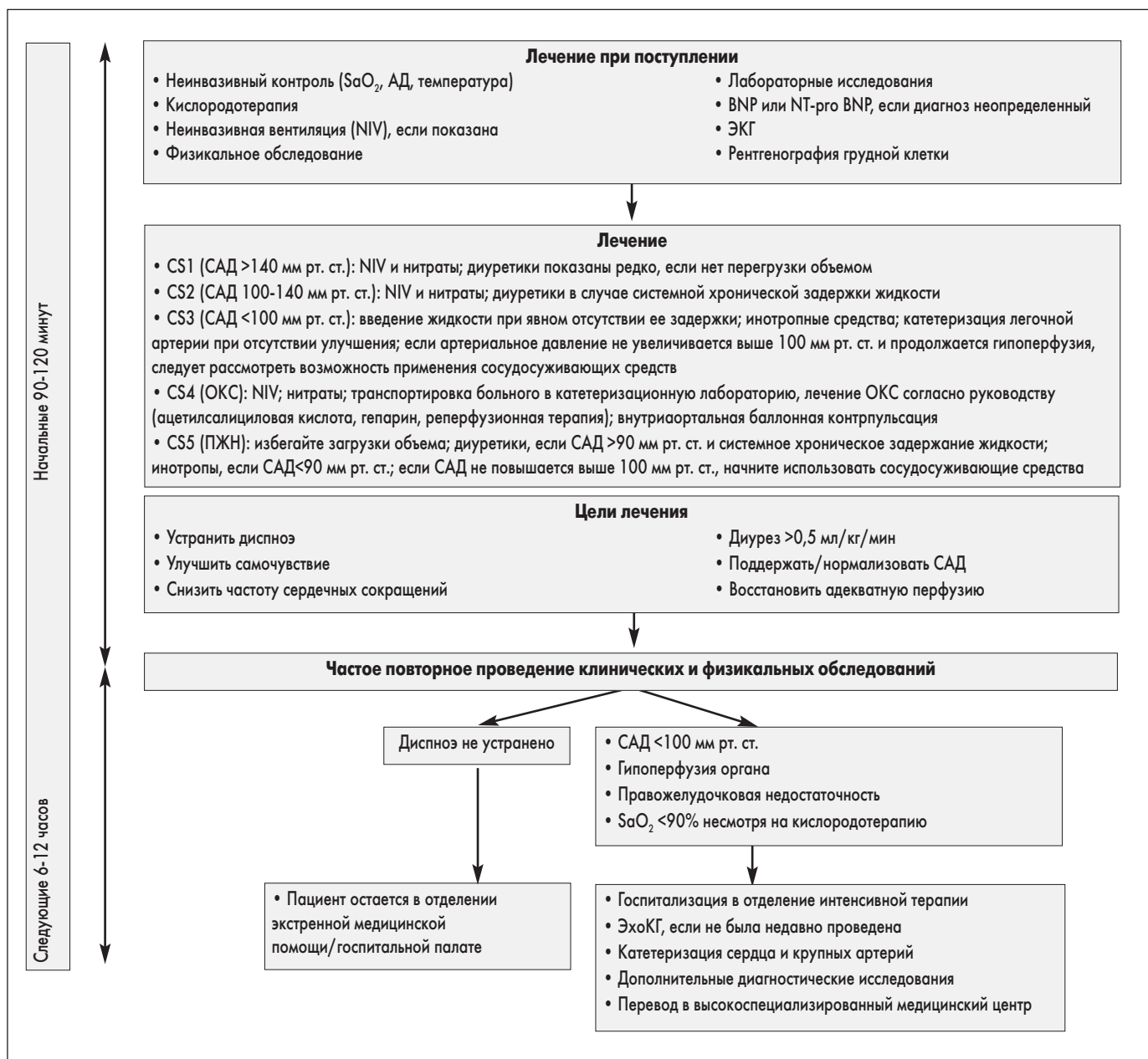


Рис. Предлагаемый алгоритм догоспитального и раннего госпитального лечения пациентов с синдромами острой сердечной недостаточности.

SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-проBNP – N-концевой предшественник BNP; ЭКГ – электрокардиограмма.

Исходя из этих данных, раннее использование NIV следует рассматривать как метод лечения всех больных с СОСН. При проведении NIV потребность в использовании ресурсов медицинского персонала минимальна, однако необходимо содействие пациента. Применение морфина и четкие инструкции помогут пациенту адаптироваться к этой технологии. В больницах должно находиться достаточное количество готовых к использованию устройств, чтобы удовлетворить потребности всех поступающих с СОСН пациентов. Типичным критерием для применения NIV в клинических исследованиях является тяжелая острая дыхательная недостаточность, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ мм рт. ст., внезапное появление диспноэ при частоте дыхания > 30 в мин, а также типичные признаки отека легких при физикальном обследовании. К критериям противопоказания можно отнести неотложную потребность в эндотрахеальной интубации, кому или тяжелые сенсорные нарушения, шок, желудочковую экстрасистолию, прогрессирующую жизнеугрожающую гипоксию (насыщение артериальной крови кислородом $< 80\%$), пневмоторакс, недавнюю операцию на органах верхнего отдела пищеварительного тракта, клаустрофобию и лицевые деформации.

Диуретики

Рекомендации группы:

- Большинству пациентов не нужна агрессивная монотерапия диуретиками.
- Диуретики следует давать только при наличии признаков системной перегрузки объемом.
- Диуретики не являются идеальной терапией первой линии для большинства пациентов с CS1.
- Диуретики могут быть полезными в дополнение к сосудорасширяющим средствам (нитратам) при CS1, однако они неэффективны в качестве монотерапии. В целом сначала следует ввести нитраты и контролировать объемные показатели и артериальное давление. У пациентов, у которых снижается артериальное давление на 30-40 мм рт. ст. после соответствующей дозы нитрата, в целом наблюдается улучшение клинической картины без диуретической терапии. При наличии объемной перегрузки следует давать диуретики. Для определения объема необходимо оценить давление в яремной вене.
- Диуретики можно использовать в качестве терапии первой линии при CS2 и CS5 при наличии признаков постепенного развития диспноэ и увеличения массы тела из-за вероятного высокого давления наполнения и системного отека.

Рекомендуемая начальная доза — 20-40 мг фуросемида внутривенно при госпитализации. Дозу можно медленно титровать в зависимости от функции почек, САД, а также анамнеза длительного применения диуретиков. При этом высокие дозы не рекомендуются, поскольку они могут быть пагубными для функции почек и снизить переносимость пациентом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

- При CS2 следует рассмотреть возможность непрерывной инфузии после первоначального внутривенного болюса.

- Пациентов, получающих диуретики, необходимо повторно обследовать через 30 мин-1 ч. Терапевтическими целями являются: симптоматическое улучшение, улучшение объективной клинической картины и гемодинамики, насыщение крови кислородом и диурез. Ставится задача добиться постепенного диуреза, а не резкого получения большого объема мочи.

- Необходимо тщательно контролировать содержание электролитов в сыворотке крови.

Как показывают исследования, во всем мире петлевые диуретики являются средством первой линии для лечения больных с СОСН. Фуросемид является наиболее распространенным петлевым диуретиком, используемым в клинической практике.

Следует отметить два важных момента, связанных с диуретической терапией. Во-первых, широкое использование диуретиков связано с наблюдением кратковременных эффектов отдельными врачами у постели больного. Только в очень немногих исследованиях оценивали краткосрочные и долгосрочные клинические результаты. Во-вторых, наиболее частым клиническим сценарием у пациентов, госпитализированных с СОСН, является CS1. У пациентов часто наблюдают системную нормоволемию и гиповолемию из-за длительного анамнеза повышения АД и постоянного лечения диуретиками, высокие дозы которых могут оказать пагубное воздействие.

Адекватное раннее использование диуретиков может различаться в зависимости от характеристик СОСН. Пациентов с перераспределением жидкости (CS1) следует дифференцировать от больных с ухудшающейся хронической перегрузкой жидкостью (CS2). Разделение между этими двумя профилями не является жестким, однако оно может помочь установить рамки для терапии диуретиками. Эта классификация может быть проведена на основании истории болезни пациента, клинического обследования (признаков застоя), степени тяжести клинической картины (умеренная декомпенсация, отек легких или кардиогенный шок), а также артериального давления. Патофизиология и терапевтические цели при этих профилях различаются. Таким образом, важно определить подходящий профиль пациента, который поможет врачу создать стратегию раннего лечения.

Целесообразность назначения диуретиков основывается преимущественно на единичных наблюдениях. Только в нескольких исследованиях изучалась адекватность доз диуретиков и способов введения. Согласно этим данным фуросемид в малых дозах (20-40 мг или 0,25-0,5 мг/кг внутривенно) является оправданной начальной терапией для большинства пациентов [53-55]. Однако больным с гипотензией и/или кардиогенным шоком может понадобиться менее агрессивная диуретическая терапия. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью на высокодозовой терапии диуретиками (CS2) с преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточностью (CS5) или с нарушением функции почек могут понадобиться более высокие дозы или непрерывная инфузия диуретиков. В качестве препарата выбора для больных с нарушением функции

почек может использоваться метолазон благодаря его дополнительному синергическому действию на проксимальный каналец [56].

Факторы для коррекции терапии диуретиками не были определены. В целом следует использовать минимальную дозу, дающую желаемый клинический эффект. При хронической сердечной недостаточности терапия диуретиками титруется в зависимости от баланса жидкости и выраженности признаков и симптомов. Эти цели не всегда точно позволяют судить об объемных показателях в течение начального периода лечения СОСН, особенно у тучных пациентов или с другими сопутствующими заболеваниями.

В течение первых 30-120 мин после введения диуретика мочеиспускание может отсутствовать, поэтому диурез не является идеальной терапевтической целью. Лучшими целями являются диспноэ, общее состояние больного, частота дыхания, насыщение крови кислородом, а также необходимость в интубации, особенно у тяжелобольных. Резистентность к диуретикам и адаптация к диуретикам – это серьезные проблемы у больных хронической сердечной недостаточностью, однако их значение при начальном лечении пациентов с СОСН ограничена. Больным с резистентностью к диуретикам может понадобиться увеличение их дозы или применение комбинаций с препаратами другого механизма действия. Петлевые диуретики могут стимулировать каскад нейрогормональных реакций, что пагубно сказывается на больных сердечной недостаточностью [57].

Вазодилататоры

Рекомендации группы:

- Терапия нитратами рекомендуется при CS1, CS2 и CS4, если САД >110 мм рт. ст. АД, ниже которого не следует использовать нитраты, варьирует у разных пациентов и клинических ситуациях.

- Рекомендуется применять нитроглицерин под язык (в виде аэрозоля) перед госпитализацией (догоспитальный этап) или в отделении неотложной терапии.

- Начальная рекомендованная доза нитроглицерина внутривенно составляет 10-20 мкг/мин, которая при необходимости может быть увеличена с шагом 5-10 мкг/мин через каждые 3-5 мин.

- Чтобы избежать большого снижения САД, рекомендуется выполнять медленное титрование нитратов при их внутривенном введении и часто измерять АД.

- Для контроля терапии нитратами артериальная катетеризация не требуется.

- Вазодилататоры не рекомендованы в качестве терапии первой линии при CS3.

- Несиритид может снизить давление окклюзии легочной артерии и выраженность диспноэ при СОСН, однако в настоящее время он является средством второй линии из-за опасений в отношении негативного воздействия на функцию почек и прогноз.

- Антагонисты кальция не рекомендуются при СОСН в течение первых 0-12 ч.

В соответствии с имеющимися данными большинство больных с СОСН имеют повышенное давление наполнения левого желудочка и высокое или

нормальное артериальное давление (CS1 и CS2); только у незначительного их количества наблюдается низкое артериальное давление или кардиогенный шок (CS3) [17, 58, 59]. Пациенты с CS1 или CS2 являются идеальными кандидатами для раннего начала терапии вазодилататорами. Неотложная терапия сосудорасширяющими средствами может улучшить как гемодинамику, так и клиническую картину.

Вазодилататоры обычно вводят вместе с диуретиками, однако основная часть острого эффекта петлевых диуретиков может быть вызвана расширением вен [60]. Согласно одному небольшому рандомизированному исследованию высокая доза нитратов плюс низкая доза фуросемида были более эффективными, чем низкая доза нитратов плюс высокая доза фуросемида при остром отеке легких [53]. К используемым в настоящее время вазодилататорам относят нитраты, нитропруссид и несиритид.

Нитраты представлены нитроглицерином, изосорбида мононитратом и динитратом. Нитраты снижают застой крови в легких путем прямого расширения вен. В более высоких дозах они вызывают расширение коронарной артерии, повышенный коллатеральный ток крови и в результате могут снизить ишемию, что часто является желательным эффектом с учетом высокой частоты ишемической болезни сердца у пациентов с сердечной недостаточностью. При СОСН предпочтительно внутривенное введение нитроглицерина. Начальная рекомендуемая доза составляет 10-20 мкг/мин, которая при необходимости может быть увеличена с шагом 5 мкг/мин через каждые 3-5 мин. Для достижения требуемых показателей без слишком резкого снижения артериального давления следует использовать частое титрование. Часто возникает тахифилаксия, что требует повышения дозы. Основными побочными эффектами нитратов являются гипотензия (среднее АД должно оставаться >70 мм рт. ст.) и головная боль.

Нитропруссид – это сбалансированный артерио- и венодилататор с очень коротким временем полувыведения, что облегчает быстрое титрование. Уменьшение постнагрузки приводит к снижению АД и потенциальному повышению ударного объема. Нитропруссид можно применять у пациентов, не реагирующих на введение нитроглицерина. Нитропруссид назначают в виде непрерывной внутривенной инфузии начиная с 0,1-0,2 мкг/кг/мин с повышением через каждые 5 мин для достижения гемодинамических целей (контроль АД или 20-50% снижение давления окклюзии и/или 20-40% увеличение сердечного выброса). Синдром обкрадывания – это проблема у больных ишемией, поэтому у них предпочтительным является использование нитроглицерина. Применение нитропруссида связывается с повышенной смертностью пациентов, которые получали его в течение первых 9 ч после возникновения острого инфаркта миокарда [61]. Поэтому не следует использовать нитропруссид при CS4. Основным осложнением терапии нитропруссидом является гипотензия. Может также выявляться токсичность из-за накопления цианида или тиоцианата обычно у пациентов с почечной недостаточностью, получающих высокие дозы в течение ≥ 24 ч.

Несиритид — рекомбинантная форма VNP человека — вено- и артериодилататор, который может потенцировать действие диуретиков. Применяется внутривенно в виде болюса 2 мкг/кг, после которого следует инфузия 0,01 мкг/кг/мин. В исследовании VMAC при применении несиритида снижение давления окклюзии легочной артерии через 3 ч было более выражено, чем при использовании нитроглицерина и плацебо внутривенно, также отметили уменьшение выраженности диспноэ по сравнению с плацебо [4]. Однако дозы нитроглицерина, достигнутые в исследовании VMAC, были меньшими обычно используемых в клинической практике. Хотя несиритид обладает натрийуретическим эффектом, он не продемонстрировал улучшения уровня клубочковой фильтрации или почечного плазмотока [62]. Самый частый побочный эффект несиритида — гипотензия. Кроме того, согласно проведенным метаанализам данных VMAC и других исследований несиритид может ухудшить функцию почек и снизить 30-дневную выживаемость по сравнению с традиционными видами терапии [63, 64]. Для рассеивания этих опасений следует дождаться окончания контролируемых проспективных клинических исследований. Снижение концентрации несиритида в крови после прекращения его приема происходит не так быстро, как у других лекарственных средств. На раннем этапе лечения СОСН не рекомендуется вводить внутривенно ингибиторы АПФ, особенно пациентам с болью в грудной клетке ангинозного характера [65].

Инотропные и сосудосуживающие средства

Рекомендации группы:

- Инотропы применяют у ограниченного количества пациентов, главным образом при CS3. Их не рекомендуют использовать при CS1, а только выборочно при CS2 или CS4.
- Традиционные инотропы (добутамин, милринон) или новый препарат с инотропными и вазодилаторными свойствами — инодилатор — левосимендан могут применяться на раннем этапе у больных с недостаточной перфузией органов (пациент холодный, влажный, у него признаки вазоконстрикции, либо у пациента почечная недостаточность, нарушение функции печени или нарушение сознания) и низким сердечным выбросом, низким САД и высоким давлением наполнения (которое определяется по результатам физикального обследования и по симптоматике), которые не реагируют на другие виды терапии.
- Если улучшение перфузии не наблюдается, следует использовать расширенный гемодинамический мониторинг. Если артериальное давление остается низким (<100 мм рт. ст.), то после оптимизации преднагрузки следует рассмотреть возможность использования вазоконстриктора. Рекомендующим вазоконстриктором для СОСН является норэпинефрин (норадреналин).

Традиционные инотропы. Инотропы являются традиционным компонентом в стратегии лечения СОСН. К наиболее распространенным инотропам в клинической практике относят добутамин

и милринон, кроме того можно использовать допамин. Традиционные инотропы больше не считаются средством неотложной терапии первой линии у большинства больных с СОСН, а данные исследований ADHERE, OPTIMIZE и Euro Heart Failure Survey II показывают, что традиционные инотропы применяют приблизительно в 10% случаев при госпитализации с СОСН [1, 9, 66]. По результатам исследования OPTIME-CHF не было обнаружено преимуществ при использовании милринона у 949 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности [2]. Наблюдался повышенный риск аритмии, а у больных с СОСН ишемической этиологии ухудшался исход [67, 68]. Необходимость в проведении инотропной терапии являлась критерием исключения, поэтому в исследовании OPTIME-CHF не вошли пациенты с низким сердечным выбросом/гипоперфузией. Ретроспективный анализ реестра ADHERE также показал, что инотропы не следует использовать для большинства больных с СОСН. В этом анализе >65 180 историй болезни после поправки на сопряженные переменные и уравнивание различий у пациентов, которые получали добутамин или милринон, риск госпитальной смертности был существенно выше по сравнению с теми, кто принимал нитроглицерин или несиритид [9].

Раннее применение инотропов может быть целесообразным у больных с кардиогенным шоком или признаками низкого сердечного выброса, которые не реагируют на другие виды терапии [7], а также с САД <85-90 мм рт. ст. или с гипоперфузией органов, в том числе холодные, влажные больные или с другими признаками вазоконстрикции. Другими возможными признаками гипоперфузии могут быть почечная недостаточность, нарушение функции печени или нарушение сознания. Как уже упоминалось, эти пациенты составляют меньшинство госпитализируемых больных с СОСН. Применение инотропов может стабилизировать состояние пациентов, у которых существует риск прогрессирующего гемодинамического коллапса, либо же служить в качестве жизнеподдерживающего «мостика» к более радикальной терапии, такой как механическое вспомогательное кровообращение, вспомогательные желудочковые системы или сердечные трансплантаты.

Левосимендан. Левосимендан — новейший кальций-сенситайзер (повышает чувствительность сократительных белков к кальцию), улучшающий сердечные сокращения путем связывания с тропонином С в кардиомиоцитах. Выраженные сосудорасширяющие свойства левосимендана обусловлены влиянием на АТФ-чувствительные калиевые каналы, открытие которых приводит к расширению артериальных и венозных сосудов и повышает резерв коронарного кровотока [69].

Левосимендан оказывает благоприятный гемодинамический и клинический эффект у больных с СОСН и безопасен при ОКС [3, 70, 71]. В исследовании REVIVE применение левосимендана, по оценкам пациентов и их врачей, приводило к значительному улучшению комплекса клинических признаков и симптомов СОСН по сравнению с плацебо

через 5 дней терапии [5]. В исследовании SURVIVE, в котором сравнивали левосимендан и добутамин, уже на раннем этапе наблюдалось статистически значимое улучшение выживаемости больных, получавших левосимендан, особенно пациентов, длительно лечившихся β-блокаторами и имевших ранее сердечную недостаточность, однако оно не было достоверным по показателю 180-дневной выживаемости [3].

В странах, где доступен этот препарат, может быть целесообразно раннее назначение инфузии левосимендана симптомным пациентам с диспноэ в состоянии покоя, несмотря на начальную терапию, особенно тем, кто длительно применяет β-блокаторы. Левосимендан можно назначать больным с САД >100 мм рт. ст. в виде начальной инфузии болюса 6-12 мкг/кг в течение 10 мин. Эту болюсную дозу следует снизить пациентам с менее выраженной перегрузкой жидкостью, например тем, у кого впервые выявляется СОСН. Начальная скорость непрерывной инфузии обычно составляет 0,1 мкг/кг/мин. У больных с САД >85 и <100 мм рт. ст. инфузию следует начинать без болюсной дозы, чтобы избежать гипотензии. Левосимендан не рекомендован пациентам с САД <85 мм рт. ст., хотя он применялся в комбинации с вазопрессорами, чаще всего с норэпинефрином (норадреналином), у отдельных пациентов [3].

Вазоконстрикторы. Норэпинефрин рекомендуется в виде самостоятельного препарата или в комбинации с инотропом при CS3 и CS6 для повышения САД в ситуации постоянной гипоперфузии органов (например, низкий диурез, явно связанный с низким АД). Рекомендуемая доза составляет 0,2-1,0 мкг/кг/мин. Начать можно с введения препарата через венозный катетер, однако для инфузии необходимо как можно быстрее установить центральный катетер. Эпинефрин не рекомендуется использовать в качестве терапии первой линии даже при CS3. Он используется для неотложной терапии в случае остановки сердца. Отсутствуют свидетельства благоприятного влияния на почки при использовании низких доз допамина.

Применение лечебных устройств

Рекомендации группы:

- Применение лечебных устройств можно рекомендовать только в случаях, когда существует возможность восстановления миокарда при оперативном вмешательстве или без него.

- Пациентов, которым показано применение лечебных устройств, при отсутствии на месте соответствующей материальной базы следует транспортировать в течение первых 12 ч.

- Рассмотрите возможность раннего механического вмешательства в следующих ситуациях: артериальное давление не поддерживается на уровне >80 мм рт. ст., несмотря на прием инотропов; диурез <30 мл/ч (или <0,5 мл/кг/мин); кожа холодная и покрыта пятнами; насыщение крови кислородом падает; продолжается ишемия.

- Внутриаортальная баллонная контрпульсация — это вмешательство первой линии.

- Возможность проведения ультрафильтрации крови можно рассмотреть для больных, которые не реагируют на терапию диуретиками.

Ранняя терапия с использованием лечебных устройств может быть целесообразной у пациентов, которые не отреагировали на другие виды терапии в течение первых 6-12 ч. Кандидатами для применения лечебных устройств могут быть больные с тяжелой и постоянной гипотензией или гипоперфузией, несмотря на использование инотропов, диурезом <30 мл/ч, снижающимся насыщением крови кислородом, непрекращающейся ишемией, холодной или покрытой пятнами кожей. Раннее использование этих устройств может способствовать выздоровлению некоторых больных.

Применение устройств для внутриаортальной баллонной контрпульсации — это методика первой линии для лечения указанных пациентов. Такое устройство можно быстро установить в катетеризационной лаборатории или в отделении интенсивной терапии/кардиореанимации. Данное вмешательство связано с некоторыми рисками, в том числе нарушением доставки крови к ногам и расслоением (особенно у пациентов с болезнью периферических сосудов). Устройство внутриаортальной баллонной контрпульсации является всего лишь временным решением при СОСН. Оно может быть установлено максимально быстро пациентам с подозрением на продолжающуюся ишемию.

Устройства помощи левому желудочку обычно не используют в первые 6-12 ч после возникновения СОСН. Данные исследования ADHERE показали, что у <1% пациентов, госпитализированных с СОСН, применяли устройства помощи левому желудочку в течение всего пребывания в стационаре; поэтому их польза на раннем этапе относительно низкая и подлежит дополнительной оценке.

Лечение сопутствующих заболеваний

У большинства больных СОСН отмечают множественные сопутствующие заболевания. Эти состояния могут способствовать развитию СОСН, и их следует купировать как можно быстрее после проявления. Примерами могут быть фибрилляция предсердий с высокой частотой сокращения желудочков, желудочковая аритмия, брадикардия, тяжелая анемия, а также инфекция. Кроме того, прием ряда препаратов может ухудшить течение сердечной недостаточности и ускорить возникновение СОСН. Применение этих препаратов необходимо прекратить сразу же после проявления симптомов. Примерами таких лекарственных средств являются нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2, тиазолидиндионы, симпатомиметические средства, трициклические антидепрессанты, антиаритмические средства I и III класса (за исключением амиодарона) и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

Применение лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности при наличии СОСН

Рекомендации группы:

- Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и/или антагонисты

альдостерона следует продолжать применять на максимально переносимой дозе, кроме случаев, когда у пациента наблюдается симптомная гипотензия (САД < 90 мм рт. ст.), кардиогенный шок или значительная гиперкалиемия (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона) (концентрация K^+ > 5 ммоль/л).

Период улучшения при СОСН

Существует мало данных по CS1, однако клинической целью является уменьшение выраженности диспноэ к 3-6 ч. Больше всего информации накоплено по результатам исследований (VMAC и REVIVE) с участием пациентов с CS2 [4, 5]. В этих исследованиях диспноэ начало проходить через 3 ч, и улучшение продолжалось до 48 ч. У большинства пациентов (>70%) улучшение наступило в течение первых 24 ч. Общая оценка состояния пациентов приблизительно соответствовала уменьшению выраженности диспноэ. Улучшение клинического состояния пациентов с CS3 и CS5 обычно происходило после 48 ч. Однако для более тяжелых больных или пациентов с CS4 требуются другие маркеры эффективности, а не клиническое улучшение. Например, клиническое улучшение при CS4 зависит, главным образом, от результатов чрескожного вмешательства.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов с CS1 составляет около 4 дней в США и 9-11 дней в Европе.

В большинстве регистров представлены данные пациентов, которые соответствуют CS1, поэтому информация о продолжительности пребывания при других клинических сценариях крайне ограничена. Однако в реестре EFICA фигурируют больные, которых, вероятнее всего, следует отнести к CS2 или CS3. Продолжительность госпитализации в EFICA варьировала от 14,5 до 15,1 дня в зависимости от наличия кардиогенного шока [1, 5, 17, 58, 59, 66].

Требования регуляторных органов к исследованиям раннего лечения СОСН

Основные требования регуляторных органов к препаратам для лечения СОСН – это продемонстрировать прогнозируемый благоприятный гемодинамический эффект и явное клиническое преимущество без кратко- или долгосрочных проблем с безопасностью. Первоочередная цель лечения СОСН состоит в уменьшении выраженности симптомов и улучшении гемодинамики. Эти краткосрочные результаты должны также сопровождаться благоприятным влиянием на исходы в отдаленной перспективе.

Гемодинамическое улучшение традиционно было маркером эффективности терапии СОСН. Однако целью большинства изученных методов и средств терапии не были первые 6-12 ч после возникновения СОСН [72]. Диспноэ является доминирующим симптомом при СОСН, поэтому уменьшение выраженности диспноэ должно наблюдаться вместе с улучшением гемодинамики. Больные СОСН имеют очень неблагоприятный прогноз. Кроме быстрого клинического и гемодинамического улучшения, эффективное лекарственное средство для лечения

СОСН должно также обеспечивать долгосрочные преимущества. С точки зрения перспективы одобрения препарата регуляторным органом, предпочтительной конечной точкой эффективности является общая смертность. Уменьшение выраженности диспноэ с уменьшением давления окклюзии легочной артерии в ходе одного или нескольких исследований также можно было бы считать приемлемым свидетельством эффективности при условии исключения повышения показателей заболеваемости и смертности как немедленных, так и отсроченных. Изменения гемодинамики полезны и важны, однако их недостаточно, чтобы сформировать единую доказательную базу для выдачи разрешения на маркетинг лекарственного средства [72].

К потенциальным проблемам безопасности терапии СОСН относят: жизнеугрожающие аритмии, гипотензию, ишемию миокарда, нарушение функции почек и внезапную смерть. Сообщалось о повышенной краткосрочной и среднесрочной смертности при приеме нескольких препаратов [72]. Поэтому необходимо иметь данные о смертности за 6-месячный период, чтобы исключить возможность неблагоприятного эффекта, даже если в основу ставится только клиническое улучшение.

Заключение

Пациенты с СОСН – это сложная и неоднородная популяция людей с высоким риском краткосрочной заболеваемости и смертности. Ранняя классификация больных в соответствии с их клиническими проявлениями – это ключевой шаг в определении адекватной начальной терапии. Мы предложили пять клинических сценариев, которые могут использоваться врачами для выбора терапевтического подхода. Распределение пациентов по этим категориям происходит в соответствии с преимущественным патофизиологическим нарушением, благодаря чему можно подобрать раннюю целевую терапию. Ранняя диагностика и целевое лечение может быть ключевым фактором в улучшении исхода болезни. Также необходимы ранние и частые повторные оценки состояния пациента для корректировки первоначального терапевтического подхода в соответствии с клиническими показателями. Эти рекомендации могут послужить стимулом для столь необходимого исследования эффективности раннего лечения больных с СОСН. Метод быстрого лечения может оказаться эффективным способом терапии СОСН.

Литература

1. Gheorghade M., Zannad F., Sopko G. et al: Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-3968.
2. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F. Jr et al: Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547.
3. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al: The survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support (SURVIVE) study. *JAMA* 2007; 297: 1883-1891.
4. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide vs nitro-glycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial.

- JAMA 2002; 287: 1531-1540.
5. Packer M: REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Abstract presented at: the American Heart Association Scientific Sessions 2005, Dallas, TX, November 14, 2005.
 6. Adams K.F., Lindenfeld J., Arnold J. et al: Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
 7. Nieminen M.S., Bohm M., Cowie M.R. et al: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
 8. Abraham W.T., Adams K.F. Jr, Berkowitz R.L. et al: ADHERE Heart Failure Report 2005. <http://www.adhereregistry.com>. Accessed November 11, 2007.
 9. Abraham W.T., Adams K.F., Fonarow G.C. et al: In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intra-venous vasoactive medications: An analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.
 10. Gheorghiadu M., De L.L., Fonarow G.C. et al: Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 11G-17G.
 11. Emerman C.L.: Treatment of the acute decompensation of heart failure: Efficacy and pharmacoeconomics of early initiation of therapy in the emergency department. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 7): S13-S20.
 12. Peacock W.F., Emerman C.L.: Emergency department management of patients with acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 187-193.
 13. Nguyen H.B., Rivers E.P., Havstad S. et al: Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1354-1361.
 14. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
 15. Sebat F., Johnson D., Musthafa A.A. et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127: 1729-1743.
 16. Gheorghiadu M., Abraham W.T., Albert N.M. et al: Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226.
 17. Zannad F., Mebazaa A., Juilliere Y. et al: Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 697-705.
 18. 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.
 19. Mebazaa A., Karpati P., Renaud E. et al: Acute right ventricular failure-From pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30: 185-196.
 20. Plummer D., Brunette D., Asinger R. et al: Emergency department echocardiography improves outcome in penetrating cardiac injury. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 709-712.
 21. Kimura B.J., Amundson S.A., Willis C.L. et al: Usefulness of a hand-held ultrasound device for bedside examination of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1038-1039.
 22. Lapostolle F., Petrovic T., Lenoir G. et al: Usefulness of hand-held ultrasound devices in out-of-hospital diagnosis performed by emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 237-242.
 23. Lapostolle F., Petrovic T., Catinneau J. et al: Training emergency physicians to perform out-of-hospital ultrasonography. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 572.
 24. Masip J., Paez J., Merino M. et al: Risk factors for intubation as a guide for non-invasive ventilation in patients with severe acute car-S137diogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1921-1928.
 25. Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W. et al: BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 1-30.
 26. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al: NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337.
 27. Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E. et al: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825-1830.
 28. Crane S.D., Elliott M.W., Gilligan P. et al: Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J* 2004; 21: 155-161.
 29. Delclaux C., L'Her E., Alberti C. et al: Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2352-2360.
 30. Kelly C.A., Newby D.E., McDonagh T.A. et al: Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema: Effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J* 2002; 23: 1379-1386.
 31. L'Her E., Duquesne F., Girou E. et al: Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 882-888.
 32. Lin M., Yang Y.F., Chiang H.T. et al: Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995; 107: 1379-1386.
 33. Park M., Lorenzi-Filho G., Feltrim M.I. et al: Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 221-230.
 34. Park M., Sangean M.C., Volpe M.S. et al: Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2004; 32: 2407-2415.
 35. Rasanen J., Heikkila J., Downs J. et al: Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55: 296-300.
 36. Takeda S., Takano T., Ogawa R.: The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg* 1997; 84: 1091-1096.
 37. Takeda S., Nejima J., Takano T. et al: Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553-558.
 38. Hao C., Luo X., Liu Y.: Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure by nasal face mask. *Acta Academiae Medicinae Jiangxi* 2002; 42: 50.
 39. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438-1444.
 40. Levitt M.A.: A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med* 2001; 21: 363-369.
 41. Masip J., Betbese A.J., Paez J. et al: Noninvasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-2132.
 42. Nava S., Carbone G., DiBattista N. et al: Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: A multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1432-1437.
 43. Bellone A., Monari A., Cortellaro F. et al: Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1860-1865.
 44. Bellone A., Vettorello M., Monari A. et al: Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2005; 31: 807-811.
 45. Cross A.M., Cameron P., Kierce M. et al: Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: A randomised comparison of continuous positive airway pressure and bi-level positive airway pressure. *Emerg Med J* 2003; 20: 531-534.

46. Mehta S., Jay G.D., Woolard R.H. et al: Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620-628.
47. Bollaert P., Sauder P., Girard F.: Continuous positive airway pressure (CPAP) versus proportional assist ventilation (PAV) for noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema (CPE): A randomized study. *Abstr. Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: B57.
48. Liesching T., Cromier K., Nelson D.: Bilevel noninvasive ventilation versus continuous positive airway pressure to treat acute pulmonary edema. *Abstr. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A864.
49. Martin-Bermudez R., Rodriguez-Portal J., Garcia-Garmendia J.: Non-invasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema. Preliminary results of a randomized trial. *Abstr. Intensive Care Med* 2002; 28(Suppl): S46.
50. Masip J., Roque M., Sanchez B. et al: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 3124-3130.
51. Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J. et al: Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 1155-1163.
52. Winck J.C., Azevedo L.F., Costa-Pereira A. et al: Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema-A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10: R69.
53. Cotter G., Metzko E., Kaluski E. et al: Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-393.
54. Faris R., Flather M.D., Purcell H. et al: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003838.
55. Cotter G., Weissgarten J., Metzko E. et al: Increased toxicity of high-dose furosemide versus low-dose dopamine in the treatment of refractory congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 187-193.
56. Kiyangi A., Field M.J., Pawsey C.C. et al: Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990; 335: 29-31.
57. Cody R.J., Kubo S.H., Pickworth K.K.: Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1905-1914.
58. Adams K.F. Jr., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al: Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the First 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216.
59. Cleland J.G., 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 I: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-463.
60. Dikshit K., Vyden J.K., Forrester J.S. et al: Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 288: 1087-1090.
61. Cohn J.N., Franciosa J.A., Francis G.S. et al: Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-1135.
62. Wang D.J., Dowling T.C., Meadows D. et al: Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004; 110: 1620-1625.
63. Sackner-Bernstein J.D., Kowalski M., Fox M. et al: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: A pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 1900-1905.
64. Sackner-Bernstein J.D., Skopicki H.A., Aaronson K.D.: Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely de-S138. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1 (Suppl.) compensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487-1491.
65. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
66. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K. et al: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-2736.
67. Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B. et al: Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
68. Benza R.L., Tallaj J.A., Felker G.M. et al: The impact of arrhythmias in acute heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 279-284.
69. Parissis J.T., Filippatos G., Farmakis D. et al: Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2741-2751.
70. Follath F., Cleland J.G., Just H. et al: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
71. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. et al: Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.
72. European Medicines Agency Committee for Medicinal Productions for Human Use (CHMP): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure: addendum on acute cardiac failure. CPMP/EWP/2986/03. <http://www.emea.europa.eu>. Accessed November 11, 2007. ■