

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ ФАХІВЦІВ З СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ



Український науково-практичний журнал
для лікарів з проблем СН

При сердечной
недостаточности
после ИМ
защита является
стандартом¹

ИНСПРА² ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ² при хронической сердечной недостаточности

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

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

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

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

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



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

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE

ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:

Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р.

Спеціальний випуск

Додаток № 2 до журналу «Серцева недостатність» № 2

Вересень 2016

Науковий редактор

Л.Г. Воронков

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Український науково-практичний журнал для лікарів з проблем СН

Видавець

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

Свідоцтво про реєстрацію серія KB
№ 15649-4121P від 03.09.2009 року

Свідоцтво на знак для товарів і послуг
№ 215091 від 10 серпня 2016 р.

Генеральний директор

Ігор Іванченко

Шеф-редактор

Наталія Очеретяна

Адреса редакції

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

Адреса видавництва

ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 05.09.2016 р.

Замовлення №

Наклад 5000 примірників

Передплатний індекс 49291

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

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

Звернення до читачів	6
1. Преамбула	7
2. Вступ	9
3. Визначення, епідеміологія і прогноз	10
4. Діагностика	15
5. Кардіовізуалізація та інші діагностичні методи	20
6. Відтермінування або попередження розвитку маніфестної СН	28
7. Фармакологічне лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ	30
8. Нехірургічні апаратні методи лікування СН зі зниженою ФВ	49
9. Лікування СН зі збереженою ФВ	55
10. Аритмії та розлади провідності	57
11. Супутні захворювання	63
13. Механічна підтримка кровообігу та трансплантація серця	77
14. Організація допомоги пацієнтам з СН. Рекомендації зі зміни способу життя	79
Перелік скорочень	81

Рекомендації друкуються в скороченому вигляді.
Додаток № 2* – 80 сторінок;
*Додатки можуть розповсюджуватися окремо від журналу.

ЖИТТЯ ТРИВАЄ



70 - РОКИ



2015 РІК



КОМПАНІЯ «САНДОЗ» СВІТОВИЙ ЛІДЕР З ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИКІВ¹



Продукція компанії «САНДОЗ» доступна у більш ніж 160 країнах світу¹

КОРОТКІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОМПАНІЇ «САНДОЗ»

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить небіволулу 5 мг у формі небіволулу гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B12. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку 70 років.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ БІСОПРОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 50 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), хронічна серцева недостатність (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C03D A01. **Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені

нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПРИЛАМІД

Діючі речовини: 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 1,669 мг периндоприлу, та 0,625 мг індапаміду або 4 мг периндоприлу терт-бутиламину, що еквівалентно 3,338 мг периндоприлу, та 1,25 мг індапаміду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C09B A04. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЕРИНДОПРИЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 2, 4, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламину. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори АПФ монокомпонентні. Периндоприл. Код АТС C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність. Зниження ризику небажаних явищ з боку серця у пацієнтів зі стабільною ІХС, які мають в анамнезі інфаркт міокарда та/або ревааскуляризацію. Попередження повторного інсульту у хворих з цереброваскулярними захворюваннями.

Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів.

Діти. Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом.

РП № UA/12448/01/01, UA/4401/01/01, UA/12448/01/02, UA/11299/01/01, UA/11299/01/02, UA/11299/01/03, UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, UA/14225/01/01, UA/14225/01/02, UA/14387/01/01, UA/14387/01/02 та 14387/01/03 видане МОЗ України на 5 років.

Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтеся до представника заявника за адресою або телефоном: вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-71-КРД-РЕЦ-0216

¹ www.sandoz.com.ua



Вельмишановні колеги!

Вашій увазі пропонується український переклад нових (2016 р.) рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (ESC) з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Цей документ, який був уперше оприлюднений наприкінці травня поточного року, у стислій формі узагальнює основні досягнення клінічної кардіології у відповідній галузі на поточний період та пропонує практичним лікарям добре обґрунтовані якісні алгоритми практичних дій при веденні зазначеної категорії пацієнтів.

Чинні рекомендації ESC є продуктом колективної і водночас добре скоординованої праці провідних спеціалістів багатьох країн Європи. Вони ґрунтуються на значному за обсягом даних масиві доказової медицини та експертних висновках, базованих на клінічному досвіді.

Цей переклад підготовлений під егідою Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності у вигляді спеціального випуску нашого фахового журналу. Він публікується з мінімальними скороченнями оригінального тексту та без розділу «Гостра серцева недостатність», який у документі ESC відокремлений від ХСН. Упевнений, що ознайомлення з цим вельми важливим документом, який наразі виступає базою для підготовки відповідних національних рекомендацій в усіх європейських країнах, включаючи Україну, стане для вас корисним та сприятиме подальшому поліпшенню надання допомоги нашим пацієнтам.

**Головний
редактор журналу «Серцева недостатність»,
президент Української Асоціації фахівців
з серцевої недостатності,
доктор медичних наук, професор**

Л.Г. Воронков

ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:

Рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р.

Голови Робочої групи – **P. Ponikowski** (Польща), **A.A. Voors** (Нідерланди)

1. Преамбула

Представлені Рекомендації узагальнюють та оцінюють усі доступні на час їх написання докази, що стосуються предмета розгляду. Мета Рекомендацій — допомогти медичним працівникам обрати найкращу тактику ведення кожного окремого пацієнта з урахуванням його стану, впливу на наслідки хвороби, а також співвідношення ризик/користь для методів діагностики і терапії. Настанови та Рекомендації мають допомагати медичним працівникам обирати рішення в їх повсякденній практиці. Проте ухвалення остаточного рішення, яке стосується кожного окремого пацієнта, належить до сфери відповідальності медичних працівників, хворого та інших осіб, що надають допомогу.

Останніми роками ESC, як і інші професійні товариства, оприлюднила низку Рекомендацій. Оскільки Рекомендації впливають на клінічну практику, було розроблено критерії їхньої якості, що допомагає користувачам ухвалювати відповідне рішення. Рекомендації, розроблені ESC, можна знайти на веб-сайті товариства (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Вони, відображаючи офіційну точку зору ESC на відповідні проблеми, регулярно оновлюються.

Члени цієї Робочої групи були обрані ESC серед кваліфікованих фахівців, які надають допомогу хворим з СН. Обрані експерти відповідно до політики комітету ESC з розробки практичних Рекомендацій (CPG) виконали ретельний огляд опублікованих доказів, що стосуються ведення (у тому числі діагностики, лікування, профілактики та реабілітації) хворих із цією патологією. Було здійснено критичну оцінку методів діагностики та лікування, у тому числі оцінено співвідношення ризик/користь. Де це було можливо — включено оцінку очікуваних наслідків для здоров'я хворих, яка ґрунтується на даних, отриманих у великих популяціях пацієнтів. Встановлено і класифіковано (відповідно до обраних шкал) рівень доказів та силу тих чи інших рекомендацій (табл. 1.1 і 1.2).

Експерти, які брали участь у створенні Рекомендацій, надавали форми-декларації щодо всіх реальних або можливих джерел конфлікту інтересів. Ці форми зібрані в єдиний файл, який можна знайти на веб-сайті ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Про будь-які зміни, що вносяться в декларації інтересів у період написання Рекомендацій, слід повідомляти ESC, а самі декларації необхідно оновлювати. Робоча група отримувала фінансування лише від ESC, але не від представників індустрії охорони здоров'я.

Таблиця 1.1. Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Слова, які пропонувані для вживання
I	Докази і/або загальна згода, що лікування або втручання є корисним та ефективним	Рекомендується/показано
II	Суперечливі докази і/або розходження думки щодо корисності/ефективності такого лікування або втручання	
Ila	Переважають докази/думки щодо корисності/ефективності	Необхідно обговорити
Ilb	Корисність/ефективність меншою мірою підтверджені доказами/думками	Можна обговорити
III	Докази і/або загальна згода, що таке лікування або втручання не є корисним/ефективним, а в деяких випадках воно може бути шкідливим	Не рекомендується

Таблиця 1.2. Рівні доказів

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

ESC CPG очолює та координує підготовку нових Рекомендацій робочими, експертними та консенсусними групами. Крім того, CPG відповідає за процес ухвалення цих Рекомендацій, які ретельно аналізуються як самою CPG, так і зовнішніми експертами. Після відповідного перегляду Рекомендації мають ухвалюватися всіма експертами Робочої групи. Публікація фінального документа ухвалюється CPG European Heart Journal. Рекомендації було розроблено після ретельного вивчення наукових і медичних фактів, а також доказів, доступних на час датування Рекомендацій.

Завдання щодо створення Рекомендацій ESC полягає не лише в інтеграції результатів останніх наукових досліджень, а й у розробці освітніх інструментів та програм, що імплементують рекомендації. З метою імплементації створено кишенькові версії Рекомендацій, слайди з узагальнюючою інформацією, буклети з ключовими фактами, узагальнюючі картки для нефхівців, а також електронну версію для гаджетів (смартфонів тощо). Ці версії є скороченими, і, отже, якщо виникає потреба, можна звернутися до повного тексту, який надається безкоштовно на веб-сайті ESC. Національні кардіологічні товариства, що

належать до ESC, заохочуються до ухвалення, перекладу та імплементації всіх Рекомендацій ESC. Імплементаційні програми необхідні, оскільки було встановлено, що ретельне впровадження клінічних рекомендацій позитивно впливає на наслідки хвороби.

Опитувальні дослідження й реєстри, які вивчають ті чи інші аспекти впровадження рекомендацій, необхідні для дослідження повсякденної клінічної практики в реальному житті. Вони замикають зворотний зв'язок між клінічним дослідженням, створенням Рекомендацій, їх розповсюдженням та імплементацією у клінічну практику.

Медичні фахівці заохочуються до того, щоб використовувати Рекомендації ESC в процесі ухвалення клінічного рішення, а також визначення та впровадження профілактичної, діагностичної і лікувальної тактики. Водночас Рекомендації ESC у жодному разі не замінюють особистої відповідальності медичних фахівців за вибір належного та точного рішення, яке враховує стан здоров'я хворого. Крім того, відповідальність медичного фахівця полягає в перевірці чинних на час призначення правил і регуляторних документів, що стосуються лікарських засобів та медичних пристроїв.

2. Вступ

Усі рекомендації, видані Європейським товариством кардіологів (ЄТК), допомагають медичним працівникам щодня обирати клінічну тактику, керуючись принципами доказової медицини. Незабаром ми святкуватимемо 30-ту річницю клінічних випробувань, у яких вперше беззаперечно продемонстровано можливість суттєвого покращення несприятливого прогнозу у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) [2]. З того часу в терапії СН було здійснено багато досягнень, які сприяли з'ясуванню низки патофізіологічних особливостей цього синдрому, а також — і це найважливіше — поліпшили результати лікування хворих [3]. Безумовно, зараз, у 2016 р., завдяки досягненням доказової медицини СН стає курабельним захворюванням, яке можна попередити.

Мета цього документа — забезпечити медичних працівників науково обґрунтованими рекомендаціями щодо діагностики й терапії СН. Головні відмінності цих Рекомендацій від попередніх (2012 р.) полягають у наступному:

1) нова термінологія для СН, що перебігає з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у межах 40-49% — «СН із проміжною (mid-range) ФВ ЛШ» (HFmrEF); ми впевнені, що виокремлення такої групи стимулюватиме дослідження клінічних особливостей, механізмів розвитку та лікування цієї патології;

2) наявність чітких діагностичних критеріїв для СН зі зниженою ФВ ЛШ (HFrEF), HFmrEF і СН зі збереженою ФВ ЛШ (HFpEF);

3) новий алгоритм діагностики негострої СН, заснований на оцінці її імовірності;

4) рекомендації, спрямовані на профілактику/гальмування маніфестної СН або попередження летального наслідку до розвитку симптомів;

5) показання для прийому нового засобу — сакубітрилу/валсартану, першого препарату, що інгібує неприлізин та блокує ангіотензинові рецептори;

6) зміна показань до серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ);

Ми зберегли формат викладення, застосований у попередніх рекомендаціях 2012 р. У таблицях для рекомендацій з лікування наведено їхні клас і рівень. Рекомендації з хронічної СН із систолічною дисфункцією ЛШ приділяють багато уваги таким кінцевим точкам, як смертність і захворюваність. Наведено детальні резюме ключових доказів, що обґрунтовують основні лікувальні

рекомендації. Як правило, рекомендації з діагностики мають рівень доказів С. Це пояснюється тим, що застосування більшості діагностичних тестів не обґрунтовано результатами рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ), які демонструють зниження захворюваності та/або смертності. Запропоновано практичні настанови з використання діуретиків і важливих лікарських засобів, здатних впливати на перебіг хвороби. За можливості, аби уникнути невиправданого збільшення обсягу тексту, ми посилалися на інші Рекомендації, консенсусні документи та методичні пропозиції експертів. Усі таблиці треба читати лише одночасно з текстом, що їх супроводжує.

Цей документ, розроблений на основі консенсусу, що враховує думку всіх експертів, які над ним працювали, було створено завдяки інтенсивному спілкуванню членів Робочої групи, а також команди, що здійснювала огляд, та комітету ЄТК зі створення практичних рекомендацій. Тим часом інші експерти незалежно працювали над оновленими (2016 р.) рекомендаціями АСС/АНА/HSFA із сучасної фармакотерапії СН. Обидві групи експертів незалежно одна від іншої вивчали результати наукових досліджень, дійшли аналогічних висновків і створили схожі, але неідентичні рекомендації. Враховуючи відповідність рекомендацій, зазначені товариства вирішили оприлюднити їх одночасно, щоб мінімізувати потенційні суперечності та підвищити ефективність лікування хворих з СН.

3. Визначення, епідеміологія і прогноз

3.1. Визначення СН

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

Наведене визначення дозволяє констатувати СН лише за її клінічної маніфестації. Але до того часу у хворих можуть бути наявні безсимптомні органічні або функціональні серцеві розлади (сistolічна чи діастолічна дисфункція ЛШ), що передують власне СН. Своєчасне розпізнавання цих розладів є вельми важливим, оскільки вони асоціюються з поганим прогнозом, а лікування пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ знижує їх смертність (див. розділ 6) [4, 5].

Найважливішим для діагностики СН є встановлення її етіологічного чинника. Звичайно, це патологія міокарда, яка спричиняє систолічну і/або діастолічну дисфункцію шлуночка. Проте причинами СН можуть також бути ураження клапанів, перикарда, ендокарда, серцеві аритмії та ін. (часто у пацієнта наявні декілька причин). Розпізнавання серцевого захворювання, що зумовило СН, є надзвичайно важливим з терапевтичної точки зору, оскільки етіологічний чинник визначає характер лікування (наприклад, пластика або заміщення клапанів при вадах серця, специфічна терапія HFrEF, зниження частоти серцевого ритму при такікардіоміопатії тощо).

3.2. Термінологія

3.2.1. СН зі збереженою ФВ, проміжними значеннями ФВ та зниженою ФВ

Основна термінологія, що використовується для опису СН, сформувалася історично та базується на величині ФВ ЛШ. У хворих з СН цей показник широко варіює — від нормальних значень (їх зазвичай констатують, якщо ФВ ЛШ становить $\geq 50\%$ — HFrEF) до знижених (як правило, $< 40\%$ — HFrEF) (табл. 3.1). Пацієнти з ФВ ЛШ, що становить 40-49%, належать до «сірої зони», яку відтепер ми визначаємо як HFmrEF (табл. 3.1). Поділ хворих з СН залежно від величини їхньої ФВ ЛШ

важливий з огляду на відмінності в етіологічних чинниках, демографічних особливостях, супутній патології та ефективності лікування [6]. У більшості клінічних випробувань, результати яких було опубліковано після 1990 р., пацієнтів розподіляли залежно від величини ФВ ЛШ (зазвичай її визначали за допомогою ехокардіографії, радіонуклідних методів або серцевої магнітно-резонансної томографії — МРТ). При цьому здатність лікування зменшувати смертність і захворюваність вдалося продемонструвати лише у пацієнтів з HFrEF.

Діагностика HFmrEF складніша, ніж розпізнавання HFrEF. Загалом хворі з HFmrEF не мають дилатованого ЛШ, натомість у них спостерігається потовщення стінки ЛШ і/або збільшення розмірів лівого передсердя як ознаки підвищеного тиску наповнення. У більшості пацієнтів є додаткові «докази» порушень наповнення ЛШ або його ємності, що також трактується як діастолічна дисфункція, яку зазвичай вважають найімовірнішою причиною СН у таких хворих (звідси походить термін «діастолічна СН»). Проте в більшості осіб з HFmrEF (яку раніше називали «сistolічна СН») наявна також і діастолічна дисфункція ЛШ. З іншого боку, при HFmrEF продемонстровано ознаки незначних порушень систолічної функції ЛШ. Отже, доцільніше констатувати збереження або зниження не «сistolічної функції», а саме ФВ ЛШ.

У попередніх Рекомендаціях зазначалося, що між HFrEF і HFmrEF існує «сіра зона» [7]. У таких пацієнтів величина ФВ ЛШ варіює від 40 до 49%, і зараз для таких випадків вживається термін «HFmrEF». Виокремлення цієї групи стимулюватиме дослідження її клінічних особливостей, механізмів розвитку і лікування. Ймовірно, такі хворі мають первинну легку систолічну дисфункцію та окремі риси діастолічної дисфункції ЛШ (табл. 3.1).

Пацієнти, у яких не вдалося встановити ураження міокарда ЛШ, можуть мати інші серцево-судинні причини СН (наприклад, легенеvu гіпертензію, вади серця та ін.). Екстракардіальна патологія (наприклад, анемія, хвороби легенів, нирок або печінки), спричиняючи скарги, схожі чи ідентичні з такими самими при СН, може її ускладнювати або загострювати.

3.2.2. Термінологія, яку використовують для опису перебігу СН

У цих Рекомендаціях термін «серцева недостатність» використовується для того, щоб описати клінічно маніфестний синдром, який класифікують

Таблиця 3.1. Визначення СН залежно від величини ФВ ЛШ

Критерії	Тип СН		
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Скарги ± фізикальні ознаки ¹		
2	ФВ ЛШ <40%	ФВ ЛШ 40-49%	ФВ ЛШ ≥50%
3	–	1. Збільшений рівень НУП ² 2. Наявність ≥1 із додаткових критеріїв: • відповідне органічне захворювання серця (гіпертрофія ЛШ і/або збільшення лівого передсердя); • діастолічна дисфункція ЛШ (детальніше див. підрозділ 4.3.2)	

Примітки:
НУП – натрійуретичні пептиди.
¹Фізикальні ознаки можуть бути відсутні на ранніх стадіях СН (особливо при HFrEF), а також у пацієнтів, які приймають діуретики.
²BNP >35 нг/мл і/або NT-proBNP >125 пг/мл.

згідно з NYHA (див. підрозділ 3.2.3). Водночас на тлі терапії пацієнти можуть ставати безсимптомними. У представлених Рекомендаціях ті хворі зі зниженою ФВ ЛШ, у яких ніколи не було характерних скарг і/або фізикальних ознак СН, трактуються як пацієнти з безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ. Хворі з СН, що триває певний час, мають «хронічну СН». Якщо завдяки лікуванню суб'єктивні та об'єктивні симптоми СН не змінюються впродовж ≥1 міс, вона є стабільною. У разі погіршення перебігу хронічної стабільної СН пацієнти вважаються «декомпенсованими». Це може траплятися раптово або поступово і часто спричиняє госпіталізацію хворих – випадок, який має важливу прогностичну значущість. СН, що виникає вперше («de novo»), також може маніфестувати гостро (наприклад, унаслідок гострого інфаркту міокарда – ІМ) чи підгостро або поступово (наприклад, при дилататійній кардіоміопатії (ДКМП), коли до встановлення діагнозу симптоми тривають протягом тижнів або місяців). Хоча симптоми СН можуть зникати, некориговане причинне захворювання серця зумовлює збереження ризику повторної «декомпенсації».

Проте іноді хворі страждають на СН з повністю зворотною причиною (наприклад, гострий вірусний міокардит, кардіоміопатія Такоцубо, тахікардіоміопатія). В інших пацієнтів, зокрема з «ідіопатичною» ДКМП, систолічна функція ЛШ може повністю відновитися завдяки сучасній терапії, що впливає на перебіг хвороби (інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), бета-блокатором, антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), івабрадином і/або СРТ). «Застійна СН» – термін, який інколи застосовують, щоб описати гостру чи хронічну СН з ознаками об'ємного перевантаження. Більшість або навіть усі

з наведених термінів можуть бути коректно використані для одного й того самого пацієнта в різний час, тобто на різних етапах перебігу його хвороби.

3.2.3. Термінологія, що описує тяжкість СН залежно від ступеня вираження її симптомів

Функціональною класифікацією NYHA (табл. 3.2) користуються, щоб описати тяжкість симптоматики та непереносимість навантажень. Водночас тяжкість симптомів погано корелює з багатьма показниками функції ЛШ. Хоча існує чіткий зв'язок між тяжкістю симптомів і виживаністю, хворі з легкими симптомами також мають ризик потреби в госпіталізації або виникнення летального випадку [8-10].

Іноді для того, щоб охарактеризувати хворих з тяжкими симптомами, рецидивуючою декомпенсацією і тяжким ураженням серця, вживають термін «СН, що далеко зайшла (advanced)» [11]. АССF/АНА класифікують стадійність розвитку СН залежно від морфологічних змін і скарг (табл. 3.3) [12].

3.3. Епідеміологія, етіологія та перебіг СН

Показник поширеності залежить від застосовуваних критеріїв для визначення СН. У розвинених країнах приблизна її оцінка становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до ≥10% [14-17]. Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку при навантаженні звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недіагностовану СН (головним чином, HFpEF) страждає кожна шоста особа [18, 19]. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення СН впродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно [16]. Залежно від обраних діагностичних критеріїв СН, медичного закладу (центр надання

Таблиця 3.2. Функціональна класифікація NYHA, яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності

Функціональний клас	Опис
I	Обмеження фізичної активності відсутнє. Звичайна фізична активність не зумовлює значні задишку, втомлюваність чи серцебиття
II	Невелике обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте звичайна фізична активність зумовлює значні задишку, втомлюваність чи серцебиття
III	Суттєве обмеження фізичної активності. Комфортне самопочуття у спокої, проте фізична активність, нижча за звичайну, зумовлює значні задишку, втомлюваність чи серцебиття
IV	Неможливість будь-якої фізичної активності без виникнення дискомфорту. Скарги можуть бути наявні у спокої. За будь-якої фізичної активності дискомфорт посилюється

Таблиця 3.3. Стадії СН за ACCF/AHA

Стадія	Опис
A	Високий ризик СН, проте відсутні й органічні хвороби серця, і скарги, властиві СН
B	Наявність органічної хвороби серця за відсутності скарг чи об'єктивних ознак СН
C	Наявність органічної хвороби серця з ознаками СН, що виникли уперше або повторно
D	Рефрактерна СН, яка потребує особливих втручань

первинної допомоги, стаціонар, приймальний покій), вікових і гендерних особливостей обстеженої популяції, наявності ІМ в анамнезі та року публікації результатів дослідження частка пацієнтів з HFrEF варіює від 22 до 73% [17, 18, 20–30].

Дані, що стосуються захворюваності на СН серед госпіталізованих пацієнтів, свідчать, що цей показник з часом, можливо, зменшується, причому для HFrEF ця динаміка є більш вираженою, ніж для HFpEF [31, 32]. Очевидно, HFrEF і HFpEF за своїми епідеміологічними властивостями та етіологією не схожі. Так, порівняно з хворими на HFrEF пацієнти з HFpEF – старші, серед них переважають жінки, вони частіше мають артеріальну гіпертензію (АГ) та фібриляцію передсердь (ФП), тоді як ІМ у них виникає рідше [32, 33]. Профіль HFmrEF є проміжним порівняно з HFrEF і HFpEF [34], проте щоб

ліпше з'ясувати його особливості, необхідні подальші дослідження у відповідній популяції.

Етіологія СН у різних країнах неоднакова. Однієї, загальноживаної, класифікації причин СН немає, а класифікаційні категорії істотно пересікаються (табл. 3.4). Багато пацієнтів мають декілька різних – як серцево-судинних, так і екстракардіальних – захворювань, що спричиняють СН. Розпізнавання цих хвороб має бути частиною діагностичного пошуку, оскільки причина СН може визначати характер лікування.

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

У клінічній практиці досі складно розрізнити набуті та вроджені кардіоміопатії. У більшості пацієнтів зі встановленим діагнозом СН рутинне генетичне тестування для підтвердження діагнозу не потрібне. Водночас хворим з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП), «ідіопатичною» ДКМП і аритмогенною правополуночковою кардіоміопатією рекомендується проводити генетичне консультування (див. підрозділ 5.10.1), оскільки результати відповідних тестів можуть мати певну клінічну значущість.

Упродовж останніх 30 років удосконалення терапії та її впровадження у клінічну практику поліпшило виживаність і зменшило частоту госпіталізацій хворих з HFrEF, хоча її прогноз часто лишається незадовільним. За результатами найсвіжішого європейського дослідження (ESC-HF pilot study), частота летальних випадків від усіх причин протягом 12 міс у госпіталізованих і стабільних/амбулаторних хворих з СН становить 17 і 7% відповідно, а частота госпіталізацій за той самий період – 44 і 32% відповідно [35]. У пацієнтів з СН (як госпіталізованих, так і амбулаторних) більшість летальних випадків зумовлені серцево-судинними причинами, переважно раптовою смертю та погіршенням перебігу СН. Смертність від усіх причин загалом вища при HFrEF, ніж у разі HFpEF [35, 36]. Госпіталізація часто пов'язана з екстракардіальними причинами, зокрема у пацієнтів з HFpEF. З 2000 до 2010 р. показник частоти госпіталізацій, зумовленої серцево-судинними причинами, не змінився, тоді як частота госпіталізацій з екстракардіальних причин зросла [31].

Таблиця 3.4. Причини СН

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

Примітка:
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 3.5. Маркери погіршення прогнозу у пацієнтів з СН

Категорія	Маркери
Демографічні дані	Старший вік, чоловіча стать, низький соціально-економічний статус
Тяжкість СН	Високий клас за NYHA, більш тривалий перебіг СН, знижене пікове споживання кисню, високий нахил VE-VCO ₂ , дихання Чейна-Стокса, коротка відстань тесту 6-хвилинної ходи, знижена м'язова сила, незадовільна якість життя
Клінічний статус	Збільшена частота серцевого ритму у спокої, низький артеріальний тиск, клінічні ознаки перевантаження рідиною (застійні явища у легенях + периферійні набряки, розширення яремних вен, гепатомегалія), клінічні ознаки гіперперфузії периферійних тканин, приріст маси тіла, слабкість
Ремодельовання міокарда і тяжкість ураження серця	Знижена ФВ ЛШ, дилатація ЛШ, тяжка діастолічна дисфункція ЛШ, збільшений тиск наповнення ЛШ, мітральна недостатність, аортальний стеноз, гіпертрофія ЛШ, дилатація лівого передсердя, дисфункція правого шлуночка, легенева гіпертензія, диссинхронія, велика зона гіпо-/акінезії, розширення комплексу QRS, підозра на наявність вогнищ запалення або інфільтрації (за даними серцевої МРТ), індукована ішемія або погана життєздатність міокарда (за даними методів візуалізації)
Біомаркери нейрогуморальної активації	Гіпонатріємія, збільшений рівень НУП, висока активність реніну плазми, підвищення концентрацій альдостерону та катехоламінів, ендотеліну-1, адреномедуліну, вазопресину
Інші біомаркери	Ниркової дисфункції, запалення, серцевого стресу, ураження серця, порушень метаболізму, колагену, ураження/дисфункції внутрішніх органів
Генетичне тестування (див. підрозділ 5.10.1)	Певні мутації у пацієнтів із спадковими кардіоміопатіями, асоційовані з високим ризиком раптової смерті або швидкого прогресування СН
Серцево-судинні супутні захворювання	ФП, шлуночкова аритмія, ІХС за відсутності реваскуляризації, попередні інсульт/ТІА, ураження периферійних артерій
Екстракардіальні супутні захворювання	ЦД, дефіцит заліза, ХОЗЛ, ниркова недостатність, печінкова дисфункція, синдром апное уві сні, когнітивні ураження, депресія
Відсутність прихильності до лікування	Відсутність прихильності до рекомендованого лікування СН
Клінічні події	Госпіталізація з приводу СН, зупинка серця (за успішності реанімації), активація ІКД

Примітки:
VE-VCO₂ – дихальне еквівалентне співвідношення для діоксиду вуглецю;
ТІА – транзиторна ішемічна атака;
ЦД – цукровий діабет;
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор.

3.4. Прогноз

Прогностична оцінка захворюваності, інвалідизації та смертності допомагає пацієнтам, їхнім родинам і лікарям обрати адекватне і своєчасне лікування (зокрема, те, що потребує використання спеціальних пристроїв), а також планувати організацію медичного та соціального обслуговування і розподіл ресурсів.

Встановлено численні прогностичні маркери летальних випадків і/або госпіталізації з приводу СН (табл. 3.5). Проте клінічне використання цих маркерів є обмеженим, а точне встановлення ризику розвитку СН залишається проблематичним.

В останні десятиріччя було розроблено декілька шкал для прогнозування ризику в різних категоріях пацієнтів з СН [36-41]. Деякі з цих шкал

доступні як інтерактивні програми в режимі онлайн. Мультифакторні шкали ризику допомагають передбачати летальні випадки у хворих з СН, але їхня користь для прогнозування госпіталізації, зумовленої СН, значно менша [37, 38]. Систематичний огляд, у якому було проаналізовано 64 прогностичні моделі [37], та метааналіз і метарегресійне дослідження 117 прогностичних моделей [38] встановили помірну точність шкал для прогнозування летального випадку. З іншого боку, моделі, розроблені для прогнозування комбінованої кінцевої точки (смерть або госпіталізація) чи лише госпіталізації, характеризуються навіть гіршою дискримінаційною здатністю.

4. Діагностика

4.1. Скарги та об’єктивні ознаки

Скарги часто неспецифічні, а отже, не можуть допомогти диференціювати СН та інші стани (табл. 4.1) [42-46]. Скарги та об’єктивні ознаки, зумовлені затримкою рідини, швидко зникають на тлі діуретичної терапії. Такі об’єктивні ознаки, як підвищений тиск у яремних венах і зміщення верхівкового поштовху, більш специфічні, але їх складніше виявити, і вони характеризуються гіршою відтворюваністю [18, 46, 47]. Симптоми СН особливо важко розпізнати і трактувати при ожирінні, в осіб похилого віку та пацієнтів із хронічним захворюванням легень [48-50]. Порівняно з пацієнтами старших вікових груп у більш молодих осіб СН часто відрізняється за етіологією, клінічною картиною та прогнозом [51, 52].

Необхідно зібрати детальний анамнез. СН нехарактерна для осіб, у яких відсутня відповідна історія хвороби (тобто наявність потенційної причини ураження серця). З іншого боку, певні анамнестичні особливості, зокрема перенесений ІМ, суттєво підвищують імовірність СН у хворого з відповідними скаргами та об’єктивними ознаками [42-45].

Під час кожного огляду треба оцінювати скарги й об’єктивні ознаки СН. При цьому особливу увагу необхідно приділяти симптомам застою. Скарги та об’єктивні ознаки важливі для моніторингу ефективності терапії та стабільності перебігу СН упродовж певного часу. Якщо ознаки хвороби,

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

4.2. Необхідний мінімум початкового обстеження: НУП, електрокардіографія та ехокардіографія

Плазмову концентрацію НУП використовують як початковий діагностичний тест, зокрема в закладах, у яких надають планову допомогу і в яких відсутній безпосередній доступ до ехокардіографічного дослідження. Підвищений рівень НУП допомагає встановлювати початковий діагноз і виявляти тих осіб, які потребують подальшого кардіологічного обстеження. Хворим, у яких величина НУП нижче рівня, що дозволяє констатувати суттєве ураження серця, проводити ехокардіографію не потрібно (також див. підрозділ 4.3 і розділ 12). Пацієнти з нормальним рівнем плазмового НУП швидше за все не страждають на СН. Верхня межа норми для НУП (BNP) типу В за відсутності гострого стану становить 35 пг/мл, а N-кінцевого попередника BNP (NT-proBNP) – 125 пг/мл. У разі загострення треба користуватися більшими значеннями для верхньої межі норми: для BNP – <100 пг/мл, для NT-proBNP – <300 пг/мл, а для середньорозташованого

Таблиця 4.1. Скарги та об’єктивні ознаки, типові для СН

Скарги		Об’єктивні ознаки	
Типові	Менш типові	Більш специфічні	Менш специфічні
Задишка Ортопноє Пароксизмальна нічна задишка Знижена толерантність до фізичного навантаження Слабкість, втомлюваність, збільшення часу, необхідного для відновлення після фізичного навантаження Набряк кісточок	Нічний кашель Свистячі хрипи Відчуття розпирання Втрата апетиту Сплутаність свідомості (зокрема, в осіб похилого віку) Депресія Серцебиття Запаморочення Непритомність Бендопноє [53]	Підвищення тиску в яремних венах Третій тон серця (ритм галопу) Латеральне зміщення верхівкового поштовху	Приріст маси тіла (>2 кг/тиж) Зниження маси тіла (при тяжкій СН) Втрата периферійних тканин (кахексія) Серцевий шум Периферійні набряки (кісточкові, поперекові, мошонкові) Легенева крепітація Обмеження потоку повітря та перкуторна тупість у базальних відділах легень (плевральний випіт) Тахікардія Нерегулярність пульсу Тахіпноє Дихання Чейна-Стокса Гепатомегалія Асцит Холодні кінцівки Олігурія Низький пульсовий тиск

попередника НУП типу А (MR-proANP) – <120 пмоль/л. Ці показники використовують для діагностики як HFpEF, так і HFfrEF. Проте в цілому при HFfrEF їх значення нижче, ніж у разі HFpEF [54, 55]. Для вищезазначених точок поділу негативна передбачувальна цінність є високою (0,94–0,98) і для хронічного, і для гострого станів. Водночас позитивна передбачувальна цінність є низькою як для хронічної (0,44–0,57), так і для гострої (0,66–0,67) СН [54, 56–61]. Отже, використання НУП рекомендують для виключення СН, але не для її діагностики.

Існують численні серцево-судинні та екстракардіальні чинники, які зумовлюють підвищення рівня НУП, що знижує корисність цих показників у діагностиці СН. Серед таких чинників, які утруднюють трактування результатів вимірювання НУП, найважливішими є ФП, вік і ниркова недостатність [55]. З іншого боку, за наявності ожиріння рівень НУП може виявитися неадекватно низьким [62] (див. підрозділ 12.2 і табл. 12.3).

Патологічні зміни електрокардіограми (ЕКГ) збільшують імовірність діагнозу СН, хоча й характеризуються низькою специфічністю [18, 46, 63, 64]. Деякі зміни на ЕКГ допомагають з'ясувати етіологію СН (наприклад, перенесений ІМ). Інші ЕКГ-ознаки є показанням для призначення терапії (наприклад, антикоагулянтів при ФП, пейсмейкера при брадикардії, СРТ у разі розширення комплексу QRS) (див. розділи 8 і 10). СН малоімовірна у пацієнтів з абсолютно нормальною ЕКГ (чутливість 89%) [43]. Таким чином, рутинне використання ЕКГ можна рекомендувати головним чином лише для виключення СН.

Ехокардіографія – найкорисніший метод дослідження, легко доступний у пацієнтів, у яких необхідно підтвердити діагноз СН. Він безпосередньо забезпечує інформацією щодо об'єму камер серця, систолічної та діастолічної функції, товщини міокардіальної стінки, клапанів і наявності легеневої гіпертензії [65–74]. Ці дані є критично важливими для встановлення діагнозу та вибору відповідної терапії (див. підрозділи 5.2–5.4, у яких наведено більш детальну інформацію).

Дані, які отримують за допомогою клінічного обстеження та вищенаведених тестів, дозволяють встановити початковий діагноз і розробити план лікування для більшості хворих. Інші тести необхідні головним чином в тих випадках, якщо діагноз залишається невизначеним (наприклад, у разі незадовільної ехокардіографічної візуалізації або якщо

підозрюється незвичайна причина СН (детальніше див. у підрозділах 5.5–5.10).

4.3. Алгоритм діагностики СН

4.3.1. Алгоритм діагностики СН за відсутності її загострення

Алгоритм діагностики СН за відсутності її загострення наведено на рисунку 1.

Якщо хворий з першою в житті маніфестацією симптомів звернувся за неекстреною допомогою до лікаря загальної практики або до поліклініки (табл. 4.1), необхідно оцінити імовірність наявності у нього СН. Ця оцінка насамперед має ґрунтуватися на анамнестичних даних (наприклад, наявності ІХС, АГ, використанні діуретиків), певних скаргах (наприклад, ортопноє), результатах фізикального обстеження (наприклад, наявності двобічних набряків, збільшеного тиску в яремних венах, зміщення верхівкового поштовху) та ЕКГ, зареєстрованої у спокої. Якщо дослідження не виявило патології, СН малоімовірна, і треба обговорити можливість інших діагнозів. За наявності хоча б одного симптому необхідно, якщо це доступно, визначати рівень НУП, щоб ідентифікувати тих пацієнтів, кому потрібна ехокардіографія (вона показана при збільшеній концентрації циркулюючого НУП або у разі неможливості дослідження його вмісту) [55–60, 75–78].

4.3.2. Діагностика СН зі збереженою ФВ ЛШ

Діагностика HFpEF залишається складною проблемою. У таких хворих ФВ ЛШ є нормальною, а скарги й об'єктивні дані (табл. 4.1) часто неспецифічні і можуть чітко не відрізнятися від аналогічних за інших клінічних станів. Цей підрозділ узагальнює практичні рекомендації, необхідні для встановлення відповідного діагнозу в клінічній практиці.

Діагностика хронічної HFpEF, зокрема в типового літнього пацієнта із супутніми хворобами і відсутністю очевидних ознак центрального перевантаження рідиною, досі є складною, а валідований «золотий стандарт» відсутній. Для покращення специфічності розпізнавання HFpEF її клінічна діагностика має ґрунтуватися на об'єктивній оцінці серцевого ураження у спокої та на тлі навантаження. Діагноз HFpEF має відповідати таким критеріям:

- наявність скарг і/або об'єктивних ознак СН (див. табл. 4.1);
- «збереженість» ФВ ЛШ ($\geq 50\%$ або 40–49% для HFmrEF);

- збільшений рівень НУП (BNP >35 пг/мл і/або NT-proBNP >125 пг/мл);
- об'єктивні ознаки інших функціональних та органічних порушень, властивих СН (детальніше див. нижче);
- в умовах невизначеності для підтвердження діагнозу можуть бути потрібні навантажувальні тести або інвазивне дослідження для вимірювання підвищеного тиску наповнення ЛШ (детальніше див. нижче).

Початкова оцінка складається з діагностичного пошуку, що відповідає вищенаведеному алгоритму,

та ехокардіографічного вимірювання ФВ ЛШ. Точка поділу в 50% для встановлення HFpEF є суперечливою. У клінічних випробуваннях пацієнтів з ФВ ЛШ 40-49% часто класифікували як хворих з HFpEF [79]. Але в цих Рекомендаціях ми говоримо про HFpEF, якщо ФВ ЛШ становить $\geq 50\%$. ФВ ЛШ, що дорівнює 40-49%, ми розглядаємо як «сіру зону», яка вказує на наявність HFmrEF. Скарги та фізикальні ознаки у хворих з HFpEF, HFmrEF і HFpEF є подібними. Характерні демографічні риси й супутні захворювання наведено в таблиці 4.2. На ЕКГ спокою можуть виявлятися ФП,

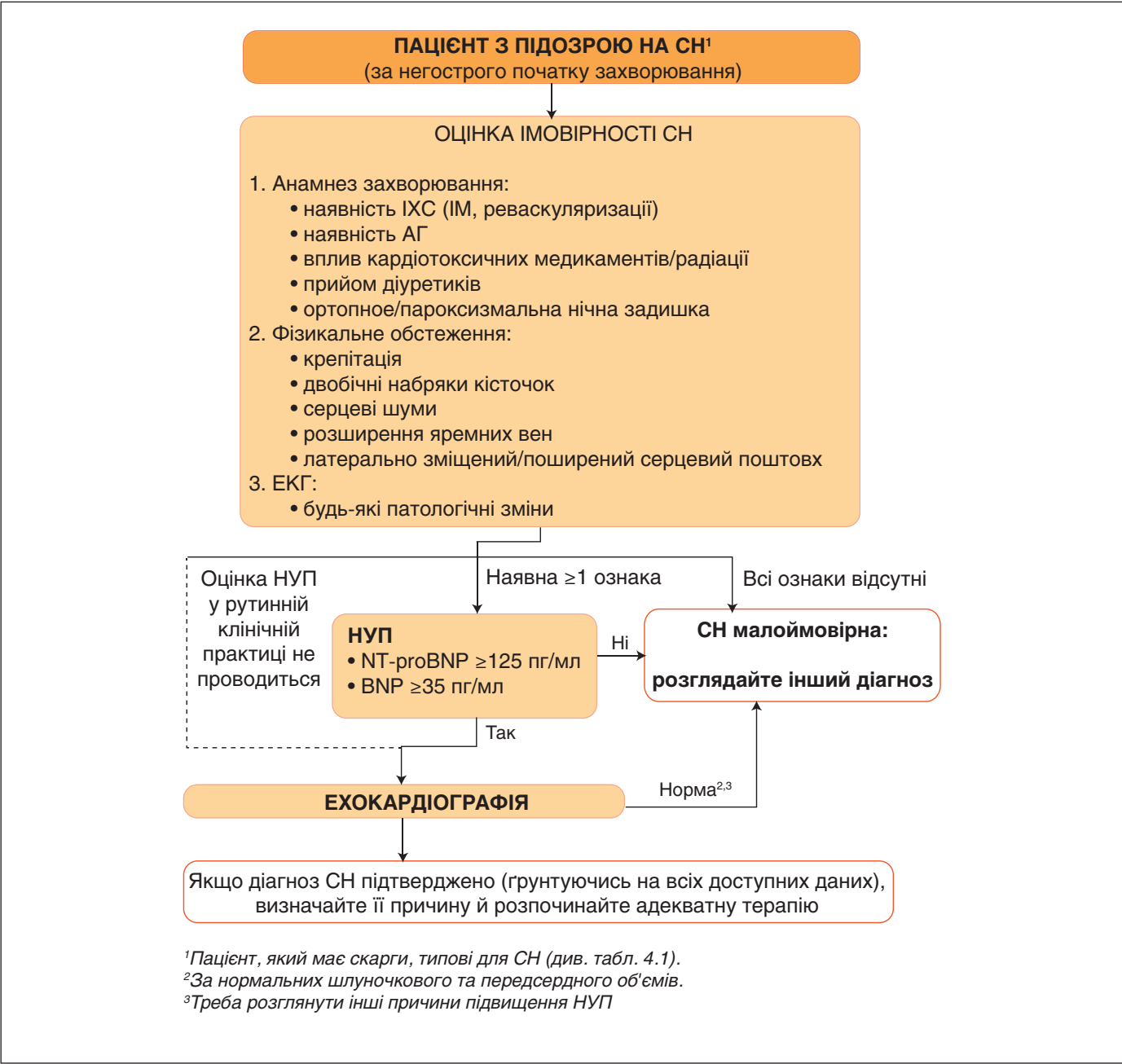


Рис. 1. Алгоритм діагностики СН за відсутності її гострого початку

Таблиця 4.3. Нормальні та патологічні значення ехокардіографічних показників діастолічної функції ЛШ у спокої залежно від віку та статі

Показник	Нормальна діастолічна функція ЛШ						Діастолічна дисфункція ЛШ		
	20-40 років		40-60 років		≥60 років		Порушення релаксації	Псевдонормальне наповнення	Рестриктивне наповнення
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки			
Показники трансмітрального потоку									
MV-E, м/с	0,79±0,14	0,84±0,17	0,72±0,16	0,77±0,17	0,67±0,15	0,72±0,17			
MV-A, м/с	0,50±0,13	0,51±0,12	0,61±0,15	0,63±0,14	0,73±0,16	0,76±0,16			
DecT, м/с	179,8±46,4	176,7±40,1	186,6±52,8	188,2±39,8	217,5±69,7	201,5±55,7	>220	140-220	<140
Співвідношення E/A, м/с	1,69±0,52	1,72±0,52	1,22±0,31	1,26±0,43	0,96±0,27	0,99±0,31	<1,0	1,0-2,0	>2,0
IVRT, м/с							>110	60-100	<60
Показники тканинної доплерографії									
Септальна e', см/с	11,9±2,7	12,3±2,3	9,8±2,6	9,7±2,5	7,3±2,2	7,9±2,3	<8	<8	<8
Латеральна e', см/с	16,2±3,6	16,6±3,2	12,6±3,0	12,4±3,0	9,5±2,1	9,7±3,2	<10	<10	<10
Середня септально-латеральна e', см/с	14,0±2,9	14,5±2,4	11,2±2,4	11,1±2,5	8,5±1,9	8,8±2,6			
Септальне E/e'	6,9±1,7	6,9±1,6	7,8±2,4	8,2±2,2	9,8±3,0	9,7±2,6			
Латеральне E/e'	5,0±1,3	5,2±1,3	6,1±2,2	6,5±2,3	7,6±2,1	7,9±2,2			
Середнє септально-латеральне E/e'	5,8±1,4	5,9±1,3	6,7±2,1	7,2±2,0	8,4±2,2	8,6±2,2		≥13	≥13

Примітки:
Значення показників наведено як середні ± стандартне відхилення (точки поділу для цих показників отримано з джерел [65, 70, 72, 80-86]).
DecT – час гальмування MV-E;
e' – швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця (за даними тканинної доплерографії);
E/e' – співвідношення швидкості раннього мітрального потоку та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця;
IVRT – час ізоволюмічного розслаблення;
MV – мітральний клапан;
MV-A – пізній діастолічний рух мітрального кільця;
MV-E – ранній діастолічний рух мітрального кільця.

Таблиця 4.2. Характерні демографічні риси й супутні захворювання, асоційовані з СН зі збереженою ФВ

• Літній вік
• АГ
• Жіноча стать
• Ниркова дисфункція
• Метаболічний синдром
• Ожиріння
• Фізична детренованість
• Хвороба легень (наприклад, ХОЗЛ)
• Легенева гіпертензія
• Синдром апное уві сні

гіпертрофія ЛШ і порушення реполяризації. Нормальна ЕКГ і/або плазмові концентрації BNP <35 пг/мл і/або NT-proBNP <125 пг/мл роблять діагноз HFrEF, HFmrEF та HFpEF малоімовірним.

Наступний крок, який потрібний, якщо вже спочатку існують докази на користь HFrEF/HFmrEF, полягає в поглибленому обстеженні. Воно об'єктивізує органічні та/або функціональні ураження серця як причини клінічних проявів. Ключовими органічними змінами є індекс об'єму лівого передсердя (LAVI) >34 мл/м² або індекс маси міокарда ЛШ (LVMI) ≥115 г/м² для чоловіків і ≥95 г/м² для жінок [65, 67, 72]. До ключових функціональних змін належать E/e' ≥13 та середня e' для септальної і латеральної стінок <9 см/с [65, 67, 70, 72, 80-84]. Іншими (непрямими) ехокардіографічними параметрами є поздовжнє напруження та швидкість трикуспідальної регургітації (TRV) [72, 82]. У представлених Рекомендаціях збережені попередні референтні значення не для всіх показників діастолічної функції ЛШ (табл. 4.3). Це пояснюється публікацією нових даних, зокрема наведених у роботі L. Cabarelo і співавт. [70].

Тестування діастолічної функції в умовах навантажувального тесту виконують за допомогою велоергометрії та ехокардіографії. При цьому зазвичай застосовують протокол з напівлежачим велоергометром, що дозволяє оцінити динаміку на тлі навантаження низки показників: тиску в ЛШ (E/e') та легеневій артерії (TRV), систолічної дисфункції ЛШ (за поздовжнім напруженням), ударного об'єму й серцевого викиду [85, 86]. Існують різні протоколи динамічного навантаження, проте найчастіше користуються напівлежачою велоергометриєю з ехокардіографією у спокої та на тлі субмаксимального навантаження [85]. При цьому враховують не лише діагностично значуще (>13) збільшення E/e', індуковане навантаженням, а й інші непрямі показники систолічної та діастолічної

функції ЛШ, наприклад поздовжнє напруження або TRV. З іншого боку, якщо інвазивне дослідження гемодинаміки у спокої з оцінкою тисків наповнення (тиск заклинювання легеневих капілярів ≥15 мм рт. ст. або кінцево-діастолічний тиск ЛШ ≥15 мм рт. ст.) не демонструє патологічних змін, наступним кроком має бути навантажувальне тестування з вивченням динаміки тисків наповнення, систолічного тиску в легеневій артерії, ударного об'єму і серцевого викиду [87].

Діагностика HFrEF у пацієнтів з ФП асоціюється з певними труднощами. Так, при ФП збільшується рівень НУП. Отже, щоб використовувати NT-proBNP і BNP для розпізнавання HFrEF, значення цих показників, імовірно, треба стратифікувати залежно від наявності синусового ритму (з меншою точкою поділу) або ФП (з більшою точкою поділу). При ФП підвищується LAVI, а значення функціональних показників, що свідчать на користь діастолічної дисфункції ЛШ, визначено з меншою впевненістю, ніж за відсутності ФП. Імовірно, для цих показників необхідно користуватися іншими точками поділу. З іншого боку, ФП може бути ознакою HFrEF, і тому пацієнти з ФП та хворі на HFrEF часто мають однакові клініко-демографічні характеристики. Окрім того, при HFrEF і ФП порівняно з HFpEF на тлі синусового ритму перебіг СН є більш тяжким.

Хворі на HFrEF є гетерогенною групою з різними етіологією та механізмами розвитку захворювання. Залежно від чинника, який вважають найбільш імовірною причиною СН, призначають додаткові діагностичні тести (див. табл. 4.4) [71, 88-94]. Проте проводити їх рекомендовано лише в тому випадку, якщо вони надають інформацію, корисну для вибору схеми лікування.

Таблиця 4.4. Додаткові діагностичні тести для випадків з СН зі збереженою ФВ специфічного походження

Генетичне тестування (наприклад, для встановлення транстиретин-опосередкованого амілоїдозу, ГКМП; також див. підрозділ 5.10.1)
Протеїнурія Бенс-Джонса (легколанцюговий амілоїдоз)
Сцинтиграфія з Tc ^{99m} -DPD (дикий тип транстиретин-опосередкованого амілоїдозу)
Еозинофілія, рецептори інтерлейкіну-2, ангіотензинперетворювальний фермент
Високочутливий тропонін, креатинкіназа, МВ-фракція креатинкінази (міокардит)
Антитіла до ВІЛ (кардіоміопатія, асоційована з ВІЛ)
Антитіла до <i>Trypanosoma cruzi</i> (хвороба Чагаса)
Сироваткове залізо, генетичне тестування (гемохроматоз)
Активність лейкоцитарної альфа-галактозидази (хвороба Фабрі)
Еозинофілія (ендоміокардит Леффлера)

5. Кардіовізуалізація та інші діагностичні методи

Кардіовізуалізація відіграє провідну роль у встановленні діагнозу СН та призначенні лікування. Доступними є декілька візуалізуючих методик, при цьому у пацієнтів з підозрою на СН методом вибору є ехокардіографія (через її точність, доступність (у тому числі портативність), безпечність і вартість) [68, 69, 72]. Поряд з ехокардіографією можна використовувати й інші методи дослідження, вибір яких визначається, по-перше, їх здатністю відповідати на конкретні клінічні питання, а по-друге, врахуванням протипоказань до них і ризиком, асоційованим з ними [71, 73].

Загалом методи візуалізації необхідно використовувати лише в тому випадку, якщо вони здатні надати клінічно значущу інформацію. Це залежить від обраного методу, досвіду фахівця та медичного центру, якості візуалізації. Нормативи визначаються віком, статтю й методом дослідження.

5.1. Рентгенографія органів грудної клітки

Рентгенографія органів грудної клітки має обмежену значущість в обстеженні пацієнтів з підозрою на СН. Імовірно, вона найкорисніша у встановленні інших (легеневих) причин, що можуть пояснити виникнення у пацієнта симптомів (наприклад, зловласного новоутворення легень або інтерстиційної хвороби легень). Водночас комп'ютерна томографія грудної клітки вважається сучасним стандартом дослідження. Для діагностики астми або ХОЗЛ необхідно проводити дослідження функції зовнішнього дихання зі спірометрією. Проте у хворих на СН рентгенографія органів грудної клітки здатна візуалізувати венозний застій у легенях або їх набряк, а отже, вона інформативніша не за хронічних, а за гострих станів [49, 64]. Важливо мати на увазі, що навіть значна дисфункція ЛШ може формуватися без рентгенологічних ознак кардіомегалії [49, 64].

5.2. Трансторакальна ехокардіографія

У цьому документі термін «ехокардіографія» використовується для позначення будь-якої з методик ультразвукової візуалізації серця, зокрема двовірної/тривірної ехокардіографії, пульсової та тривало-хвильової, кольорової потокової, тканинної доплерографії, контрастної ехокардіографії, а також деформаційної візуалізації (напруження або частоти напруження).

Трансторакальна ехокардіографія є методом вибору для оцінки систолічної та діастолічної функції міокарда як ЛШ, так і правого шлуночка (ПШ).

5.2.1. Оцінка систолічної функції ЛШ

Для визначення ФВ ЛШ рекомендується використовувати модифікований 2-проекційний метод Simpson. Вимірювання кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-систолічного (КСО) об'ємів ЛШ здійснюються з верхівкового 4- або 2-камерного доступу. Цей метод потребує точного визначення ендокардіальної межі. У разі поганої якості візуалізації для поліпшення межі ендокарда необхідно застосовувати контрастні речовини [72]. Розпізнавання локальних порушень руху шлуночкової стінки може виявитися особливо важливим для пацієнтів, у яких підозрюють ІХС або міокардит.

Не рекомендовано використовувати ані методи Teichholz чи Quinones, які застосовують для розрахунку ФВ ЛШ у разі двовірних моделей, ані вимірювання фракційного скорочення. Це пояснюється неточністю результатів, зокрема у пацієнтів з локальною дисфункцією і/або ремоделюванням ЛШ. Тривимірна ехокардіографія відповідної якості поліпшує кількісну оцінку об'ємів ЛШ і ФВ ЛШ. Як продемонстровано в дослідженні, у якому референтним методом була серцева МРТ, тривимірна ехокардіографія забезпечує найточніші результати [95].

Допплерографічні методики, визначаючи швидкісно-часовий інтеграл у зоні виносного тракту ЛШ, дозволяють розраховувати низку показників гемодинаміки, зокрема індекс ударного об'єму та серцевий викид.

Останніми роками продемонстровано, що показники, які отримують за допомогою тканинної доплерографії (хвиля S) і деформаційних візуалізуючих методик (напруження та частота напруження), є відтворювальними й адекватними для застосування у клінічній практиці, особливо для розпізнавання незначних порушень систолічної функції на безсимптомній стадії. Проте необхідно мати на увазі, що результати вимірювань варіюють залежно від апаратури і програмного забезпечення [74].

5.2.2. Оцінка діастолічної функції ЛШ

Вважається, що діастолічна дисфункція ЛШ — основний патофізіологічний чинник, який визначає формування HFpEF, а можливо, й HFmrEF. Отже, її встановлення відіграє важливу роль у діагностичному пошуку. Хоча ехокардіографія є поки що єдиною візуалізуючою методикою, яка дозволяє розпізнавати діастолічну дисфункцію, не існує якогось одного показника, яким можна користуватися ізольовано для точної діагностики цього порушення. Тому з такою метою рекомендується застосовувати

повне ехокардіографічне дослідження, що має складатися з відповідної двовимірної методики та доплерографії (див. підрозділ 4.3.2).

5.2.3. Оцінювання функції ПШ й артеріального тиску в легеневій артерії

Обов'язковою частиною ехокардіографічного обстеження є оцінювання структури і функції ПШ, у тому числі об'ємів правих камер, а також систолічної функції ПШ і артеріального тиску (АТ) в легеневій артерії. Серед показників, що характеризують систолічну функцію ПШ, найважливішими є систолічний рух кільця трикуспідального клапана (TAPSE, якщо цей показник становить <17 мм, констатують систолічну дисфункцію ПШ) та систолічна швидкість латеральної частини кільця трикуспідального клапана (s'; систолічну дисфункцію ПШ встановлюють у разі значення цього показника <9,5 см/с) [72, 96]. Систолічний тиск у легеневій артерії визначають за допомогою оптимального запису потоку максимальної регургітації та систолічного градієнта на трикуспідальному клапані в сукупності з оцінкою тиску ПЖ (враховуючи розмір нижньої порожнистої вени та її респіраторне колапсування) [97]. Розмір ПЖ треба вимірювати рутинно, за допомогою звичайної двовимірної ехокардіографії, користуючись декількома акустичними вікнами. Звіт ехокардіографічного обстеження має включати як якісні, так і кількісні показники. Якщо інформація щодо об'ємів ПШ має клінічну значущість, а заклад має відповідний досвід, рекомендовано визначення цих показників з використанням тривимірної ехокардіографії [95]. Як додатковий кількісний метод оцінювання функції ПШ у спеціалізованих центрах можна застосовувати тривимірну спекл-трекінг ехокардіографію [98].

5.3. Черезстравохідна ехокардіографія

Для рутинної оцінки стану хворих з СН потреби у проведенні черезстравохідної ехокардіографії немає. З іншого боку, іноді цей метод може бути корисним при клапанних чи набутих вадах серця, у разі підозри на розшарування аорти чи інфекційний ендокардит, а також для виключення наявності внутрішньосерцевих тромбів у хворих, які потребують кардіоверсії. Якщо тяжкість мітральної чи аортальної вади серця не відповідає ознакам хвороби, отриманим за допомогою трансторакальної ехокардіографії, необхідно виконати черезстравохідну ехокардіографію.

5.4. Стрес-ехокардіографія

Стрес-ехокардіографію з фізичним навантаженням або введенням фармакологічних засобів використовують для оцінки індуцибельної ішемії і/або життєздатності міокарда [99], а також, у деяких випадках, при клапанних вадах серця (наприклад, у разі динамічної мітральної недостатності чи низькопоточного/низькоградієнтного аортального стенозу) [99, 100]. Існує думка, що стрес-ехокардіографія допомагає встановлювати діастолічну дисфункцію ЛШ, яка провокується навантаженням, у хворих із задишкою при фізичному навантаженні, збереженою ФВ ЛШ та діагностично невизначеними показниками діастолічної функції ЛШ у спокої [85, 86].

5.5. Серцева МРТ

Серцева МРТ вважається золотим стандартом у вимірюванні об'ємних показників, маси міокарда та ФВ як для ЛШ, так і для ПШ. Серцева МРТ є найкращим візуалізуючим методом у хворих, у яких ехокардіографія не надала діагностично значущої інформації (зокрема, у разі потреби у візуалізації ПЖ), а також у пацієнтів зі складними набутими вадами серця [91, 101, 102].

Серцева МРТ з використанням пізнього посилення гадолінієм (LGE) та T1-картуванням є найкращим методом розпізнавання фіброзу міокарда і встановлення етіології СН [91, 103]. Так, серцева МРТ з LGE дозволяє здійснювати диференційну діагностику між ішемією міокарда та неішемічними чинниками СН, а також візуалізує фіброз/рубцеві зміни в серцевому м'язі. Окрім того, серцева МРТ характеризує стан міокарда при міокардиті, амілоїдозі, саркоїдозі, хворобах Чагаса й Фабрі, некомпактності серцевого м'яза та гемохроматозі [91, 101, 103, 104].

Серцеву МРТ можна використовувати для оцінки ішемії і життєздатності міокарда у пацієнтів з СН та ІХС, яким, можливо, показана коронарна реваскуляризація. Проте обмежені дані, отримані в РКВ, не продемонстрували корисність оцінки життєздатності міокарда (за даними серцевої МРТ або інших методик) для ідентифікації хворих, яким корисно виконувати коронарну реваскуляризацію [105-107].

До вад серцевої МРТ, що обмежують її клінічне використання, належать необхідність місцевої експертної оцінки, недостатня доступність через високу вартість (порівняно з ехокардіографією), невизначеність з її безпечністю в осіб з металевими імплантатами (в тому числі із серцевими пристроями), менша точність даних у пацієнтів з тахіаритміями. Ще одним

Рекомендації щодо використання кардіовізуалізуючих методів у пацієнтів з імовірним або встановленим діагнозом СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Трансторакальна ехокардіографія рекомендована для оцінки структури й функції міокарда в осіб з підозрою на СН, щоб встановити діагноз HFrEF, HFmrEF чи HFpEF	I	C	
Трансторакальна ехокардіографія рекомендована для оцінки ФВ ЛШ, щоб виявити хворих з СН, які відповідають критеріям призначення науково обґрунтованої терапії HFrEF – медикаментозної або з використанням пристроїв (ІКД, СРТ)	I	C	
Трансторакальна ехокардіографія рекомендована для оцінки клапаних вад серця, функції ПШ і АТ в легеневій артерії у хворих з уже встановленим діагнозом HFrEF, HFmrEF чи HFpEF, щоб ідентифікувати осіб з показаннями до хірургічної корекції вади серця	I	C	
Трансторакальна ехокардіографія рекомендована для оцінки структури й функції міокарда в осіб, які отримували лікування з потенційно кардіотоксичним ефектом (наприклад, хіміотерапію)	I	C	
Питання про використання інших методик (у тому числі про доплерографічне визначення систолічних швидкостей тканин, а також деформаційних індексів, тобто напруження і частоти напруження) слід розглянути під час проведення трансторакальної ехокардіографії в осіб з ризиком розвитку СН, щоб діагностувати дисфункцію міокарда на доклінічній стадії	IIa	C	
Серцева МРТ рекомендована для оцінки структури й функції міокарда (у тому числі ПШ) в осіб з поганим акустичним вікном, а також у хворих зі складними набутими вадами серця (з урахуванням застережень та протипоказань до проведення серцевої МРТ)	I	C	
Застосування серцевої МРТ з LGE слід розглянути у пацієнтів з ДКМП для диференційної діагностики між ішемічним та неішемічним ураженням міокарда за наявності відповідних клінічних симптомів або даних інших візуалізуючих методів (з урахуванням застережень та протипоказань до проведення серцевої МРТ)	IIa	C	
Застосування серцевої МРТ рекомендовано для з'ясування стану міокарда, якщо підозрюється міокардит, амілоїдоз, саркоїдоз, хвороби Чагаса або Фабрі, некомпактність міокарда або гемохроматоз (з урахуванням застережень та протипоказань до проведення серцевої МРТ)	I	C	
Застосування неінвазійних стрес-тестів (серцевої МРТ, стрес-ехокардіографії, SPECT, ПЕТ) може бути розглянуто у пацієнтів з СН та ІХС (які вважаються такими, що відповідають критеріям для виконання коронарної реваскуляризації) до ухвалення рішення щодо проведення у них реваскуляризації за потреби оцінки ішемії та життєздатності міокарда	IIb	B	116-118
Інвазійну коронарну реваскуляризацію рекомендується виконувати хворим з СН і стенокардією напруження, резистентною до медикаментозної терапії, або шлуночковими аритміями, або раптовою зупинкою серця з успішною реанімацією (які вважаються такими, що відповідають критеріям для виконання коронарної реваскуляризації), щоб встановити діагноз ІХС та оцінити її тяжкість	I	C	
Виконання інвазійної коронарної ангіографії слід розглянути у хворих з СН і проміжною/високою претестовою імовірністю ІХС та наявністю ішемії, за даними неінвазійних стрес-тестів (якщо пацієнти вважаються такими, що відповідають критеріям для проведення коронарної реваскуляризації). Мета виконання – встановити діагноз ІХС та оцінити її тяжкість	IIa	C	
Застосування серцевої МРТ може бути розглянуто у пацієнтів з СН і низькою/проміжною претестовою імовірністю ІХС або відповідними результатами стрес-тестів, щоб виключити наявність стенозу коронарних артерій	IIb	C	
Повторне дослідження структури і функції міокарда за допомогою неінвазійних методів візуалізації рекомендовано таким пацієнтам: • з погіршенням симптомів СН (у тому числі розвитком гострої СН) або за наявності будь-якого іншого серцево-судинного випадку; • з СН, які отримують, за принципами доказової терапії, медикаментозне лікування в максимально переносимих дозах, до ухвалення рішення щодо імплантації пристроїв (ІКД, СРТ); • яким призначено лікування, що може уразити міокард, наприклад хіміотерапію (необхідно виконувати повторну оцінку)	I	C	

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

Передплатити журнал «СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

можна у будь-якому відділенні «Укрпошти»
за передплатним каталогом у розділі
«Охорона здоров'я. Медицина»,
а також у редакції «Видавничого дому
«Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)



передплатний індекс – 49291

важливим обмежуючим чинником є клаустрофобія. Лінійні контрастні речовини, що містять гадоліній, протипоказані в осіб зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м². Це пояснюється здатністю таких агентів слугувати тригером нефрогенного системного фіброзу (можливо, в цьому відношенні безпечнішими є нові циклічні речовини, що містять гадоліній) [108].

5.6. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія та радіонуклідна вентрикулографія

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT) може бути корисною для оцінки ішемії та виживаності міокарда [109]. Режим gated SPECT надає інформацію щодо шлуночкових об'ємів і функції, хоча пацієнти при цьому отримують більше променеве навантаження. Сцинтиграфія з 3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоксильною кислотою може допомогти у розпізнаванні транстиретинового амілоїдозу серця [110].

5.7. Позитронно-емісійна томографія

Позитронно-емісійну томографію – ПЕТ (яку застосовують самостійно або сумісно з комп'ютерною томографією) можна використовувати для оцінки ішемії та життєздатності міокарда, хоча такі радіоактивні агенти, як амоній N-13 і вода O-15, вимагають застосування циклотрону [92, 111]. Рубідій – інший радіоактивний агент для діагностики ішемії за допомогою ПЕТ – може вироблятися локально і відносно дешево. Головними недоліками ПЕТ є обмежена доступність, променеве навантаження та висока вартість.

5.8. Коронарна ангіографія

Показання до проведення коронарної ангіографії у пацієнтів з СН є такими самими, як і в інших відповідних Рекомендаціях ЄТК [112-114]. Коронарна ангіографія рекомендована хворим з СН, які страждають на стенокардію напруження, резистентну до медикаментозної терапії [115]. Її виконують пацієнтам, яким можна проводити коронарну реваскуляризацію. Окрім того, коронарна реваскуляризація показана при маніфестній шлуночкової аритмії або зупинці серця з успішною реанімацією в анамнезі. Питання про застосування цього методу доцільно розглянути у пацієнтів з СН та проміжною/високою претестовою імовірністю ІХС і наявністю, за даними неінвазійних методів, ішемії. Мета його використання – довести ішемічну етіологію хвороби та встановити тяжкість ІХС.

5.9. Серцева комп'ютерна томографія

При СН серцеву комп'ютерну томографію застосовують (за відсутності відносних протипоказань) головним чином як неінвазійний метод візуалізації коронарних судин у хворих з низькою проміжною претестовою імовірністю ІХС або у пацієнтів з відповідними результатами неінвазійних стрес-тестів з метою виключення діагнозу ІХС. Однак цей метод треба застосовувати лише у тому разі, якщо його результати здатні вплинути на вибір лікувальної тактики.

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

5.10. Інші діагностичні тести

Усебічне обстеження хворих з СН складається, окрім збору анамнезу й фізикального дослідження, ще з правильно обраних методів кардіовізуалізації, а також комплексу додаткових діагностичних тестів, тобто дослідження низки лабораторних показників, ЕКГ, рентгенографії органів грудної клітки, навантажувальних методик, інвазивного дослідження гемодинаміки та ендоміокардіальної біопсії. Основні типові показання до виконання діагностичних тестів у пацієнтів з СН наведено нижче, у таблиці. Біомаркери СН (наприклад, ST2, галектин 3, копептин, адерномедулін) є об'єктом інтенсивних наукових досліджень. Проте дані, що дозволяють рекомендувати їх використання у клінічній практиці, відсутні.

5.10.1. Генетичне обстеження при СН

Пацієнтам з кардіоміопатією молекулярний генетичний аналіз рекомендується проводити в тому разі, якщо мутація, яку збираються виявити, достатньо поширена, щоб виправдати рутинне застосування генетичного скринінгу. Рекомендації щодо генетичного обстеження у хворих з СН ґрунтуються на меморандумі Робочої групи з хвороб міокарда та перикарда ЄТК [94]. У більшості хворих з визначеним діагнозом СН рутинне генетичне обстеження не відіграє ніякої ролі в підтвердженні діагнозу. Генетичну консультацію рекомендовано проводити у пацієнтів з ГКМП, ідіопатичною ДКМП та аритмогенною правошлуночковою кардіоміопатією. Рестриктивна кардіоміопатія й ізольована некомпактність міокарда, ймовірно, мають генетичне походження, і тому за наявності цих хвороб також необхідно обговорити доцільність генетичного обстеження.



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 170 лабораторних
центрів у 48 містах України

> **17'500** ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

> **230'000**
КЛІЄНТІВ
НА МІСЯЦЬ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1097. Антибілір
1098. Дигідротет
1099. Альфа-фет
1100. Ренін актив
1101. Бета-2-мік
1102. Антитіла
1103. Сурфактант



SMS-сповіщення та відправка
результатів аналізів на e-mail

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

Рекомендації щодо використання діагностичних тестів у пацієнтів з СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Деякі тести рекомендуються, або доцільність їх застосування необхідно розглянути як початкове обстеження хворих із вперше діагностованою СН. Мета їх застосування – оцінка можливості призначення того чи іншого лікування, визначення зворотних/курабельних причин СН та супутніх захворювань, що можуть вплинути на її перебіг. До таких тестів належать визначення:			
• гемоглобіну й лейкоцитів; • натрію, калію, сечовини, креатиніну (з розрахуванням ШКФ); • функціональних печінкових показників (білірубину, АСТ, АЛТ, гамма-глутарилтранспептидази); • глюкози, глікозильованого гемоглобіну; • ліпідного профілю; • тиреотропного гормону; • феритину, сатурації трансферину = загальної залізов'язувальної здатності;	I	C	
• НУП.	IIa	C	
Застосування додаткових діагностичних тестів, призначених для встановлення етіології СН і супутніх захворювань, слід розглянути для деяких пацієнтів з СН, у яких підозрюється наявність певних хвороб (див. табл. 3.4)	IIa	C	
Рекомендується реєструвати ЕКГ у 12 відведеннях усім пацієнтам з СН, щоб визначити характер серцевого ритму та його частоту, морфологію і тривалість комплексу QRS, а також інші діагностично значущі зміни. Ця інформація потрібна для планування й моніторингу терапії	I	C	
Призначення навантажувального тестування у хворих з СН:			
• рекомендоване як складова частина оцінки у пацієнтів із трансплантованим серцем і/або пристроями для механічної підтримки кровообігу (серцево-легеневе навантажувальне тестування);	I	C	
• слід розглянути, щоб обрати оптимальний режим фізичних тренувань (краще обирати серцево-легеневе навантажувальне тестування);	IIa	C	
• слід розглянути, щоб встановити причину задишки неясного походження (серцево-легеневе навантажувальне тестування);	IIa	C	
• можна розглянути, щоб виявити зворотну ішемію міокарда	IIb	C	
Рекомендується проводити рентгенографію органів грудної клітки пацієнтам з СН для встановлення/виключення альтернативного діагнозу легеневої хвороби або захворювань іншого генезу, які можуть спричиняти задишку. Цей метод також дозволяє розпізнавати легеневий застій/набряк. Він корисніший у хворих, у яких підозрюється СН з гострим перебігом	I	C	
Катетеризацію ПШ (за допомогою введення катетера в легеневу артерію):			
• рекомендується проводити хворим з тяжкою СН, яким плануються трансплантація серця або застосування пристроїв для механічної підтримки кровообігу;	I	C	
• слід розглянути у хворих з імовірною (за даними ехокардіографічного дослідження) легеневою гіпертензією для підтвердження цієї патології та визначення її зворотності перед тим, як хірургічно коригувати клапанні або інші структурні дефекти серця	IIa	C	
• можна розглянути для підбору терапії у тих пацієнтів з СН, у яких, попри початкове призначення стандартної терапії, зберігається тяжка симптоматика, а гемодинамічний статус є невідомим	IIb	C	
Проведення ендоміокардіальної біопсії слід розглянути у пацієнтів із швидким прогресуванням СН, яке відбувається, незважаючи на призначення стандартної терапії, якщо існує імовірність специфічної хвороби, яку можна підтвердити лише дослідженням зразків міокарда, а її лікування доступне та ефективне	IIa	C	93
Застосування ультразвукового дослідження грудної клітки можна розглянути, якщо необхідно підтвердити наявність у пацієнтів з гострою СН легеневого застою або плеврального випоту	IIb	C	121
Ультразвукового вимірювання діаметра нижньої порожнистої вени можна розглянути для оцінки у хворих з СН волемічного статусу	IIb	C	

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

У більшості випадків ГКМП є вродженою, ауто-сомно-домінантною хворобою з різною експресивністю та залежною від віку пенетрантністю. Уже встановлено понад 20 причинних генів і 1400 їх мутацій. Більшість із них виникають у саркомерних генах, що кодують важкий ланцюг серцевого β -міозину (MYH7) та міозин-зв'язуючий протеїн C (MYBPC3) [88, 122].

ДКМП має ідіопатичне походження у 50% випадків, третина з яких є спадковими. Уже ідентифіковано понад 50 генів, що асоціюються з виникненням ДКМП. Багато генів мають відношення до цитоскелета. Найпоширенішими з них є титін (TTN), ламін (LMNA) і десмін (DES) [88, 123].

Аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія в більшості випадків є спадковою. Вона спричиняється мутацією генів, що кодують структурні компоненти десмосоми. Мутацією десмосомальних генів пояснюють 50% усіх випадків цієї хвороби. На цей час відомо 10 генів, які асоціюються з нею [124].

Консультацію може проводити фахівець, достатньо обізнаний у специфічних психологічних, соціальних і медичних наслідках встановленого діагнозу. Важливо визначити генотип, оскільки деякі форми (наприклад, мутації LMNA та фосфоламбу) асоціюються з гіршим прогнозом. Аналіз ДНК також може допомогти у встановленні діагнозу рідкісних форм, зокрема мітохондріальних кардіоміопатій. Для їх ранньої діагностики рекомендується проводити скринінг родичів першої лінії, причому вже у підлітковому віці. Проте залежно від віку, в якому почалася хвороба в інших членів родини, можна розглянути доцільність проведення скринінгу в більш ранньому віці.

Нещодавно було запропоновано класифікацію спадкових кардіоміопатій MOGE(S). Вона включає морфофункціональний фенотип (М), залучення органів (О), профіль генетичного успадкування (G), етіологічні чинники (Е), у тому числі генетичні дефекти або причинні хвороби/субстрати, а також функціональний статус пацієнта (S) [125].

6. Відтермінування або попередження розвитку маніфестної СН

Отримано суттєві докази того, що розвиток СН можна гальмувати або попереджати завдяки заходам, спрямованим на корекцію факторів ризику розвитку СН, які модифікуються, або на лікування безсимптомної систолічної дисфункції ЛШ (див. таблицю з рекомендаціями). У багатьох випробуваннях було доведено, що контроль АГ здатний затримувати маніфестацію СН, а за даними деяких досліджень, — також подовжувати тривалість життя [126-129]. Продемонстровано ефективність різних антигіпертензивних засобів (діуретиків, ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-адреноблокаторів), зокрема в осіб похилого віку, незалежно від наявності в анамнезі ІМ [126-128]. Зараз триває дискусія щодо оптимального цільового рівня АТ у пацієнтів з АГ без ЦД. У випробуванні SPRINT продемонстровано, що в осіб похилого віку (≥ 75 років), які мають АГ, або в осіб з АГ, які належать до групи високого ризику, зниження АТ до більш «жорсткого» цільового рівня (сistolічний АТ < 120 мм рт. ст. порівняно з < 140 мм рт. ст.) зменшує ризик виникнення серцево-судинного захворювання, смерті та госпіталізації, спричиненої СН [129].

Нещодавно встановлено, що емпагліфлозин (інгібітор глюкозо-натрієвого котранспортера 2) покращує прогноз (у тому числі зменшує смертність і частоту госпіталізацій з приводу СН) у пацієнтів із ЦД 2 типу [130]. Щодо інших цукрознижувальних засобів не вдалося переконливо продемонструвати здатність зменшувати ризик серцево-судинних випадків. Натомість вони можуть підвищувати ризик виникнення СН. Посилення цукрознижувальної терапії для зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою інших, ніж емпагліфлозин, засобів не знижує ризик розвитку СН (детальніше див. у підрозділі 11.6).

Здатність відмови від куріння зменшувати ризик розвитку СН ще не доведено. Проте, за даними епідеміологічних досліджень, між курінням і виникненням серцево-судинних захворювань зв'язок існує [131]. Отже, якщо дотримуватися цієї поради, вона може виявитися корисною.

Зв'язок між уживанням алкоголю та виникненням de novo СН має U-подібний вигляд: найменший ризик спостерігається за помірного уживання алкоголю (до 7 «дринків» щотижня) [132-134]. Вживання більшої кількості алкоголю може

провокувати розвиток токсичної КМП. У разі розвитку останньої рекомендується повністю виключити алкоголь.

Встановлено наявність зворотного зв'язку між рівнем фізичної активності та ризиком розвитку СН. Згідно з висновками нещодавнього метааналізу для суттєвішого зниження ризику розвитку СН потрібний більший, ніж це пропонується в Рекомендаціях, рівень фізичної активності [135].

Якщо особа віком ≥ 40 років має фактори серцево-судинного ризику або кардіоваскулярне захворювання (за винятком безсимптомної дисфункції ЛШ або маніфестної СН), то її орієнтоване на рівень BNP

ведення лікарем загальної практики сумісно зі спеціалізованим серцево-судинним центром зменшує частоту комбінованої кінцевої точки – систолічної дисфункції ЛШ і маніфестної СН [136].

Статини знижують частоту серцево-судинних подій і смертності. Також існують докази того, що вони здатні попереджати або стримувати розвиток СН [137-140]. Ані аспірин або інші антитромбоцитарні засоби, ані реваскуляризація не зменшують ризик розвитку СН або смерті у хворих з ІХС стабільного перебігу. Ожиріння є ще одним фактором ризику розвитку СН [141], проте невідомо, чи впливає його корекція на розвиток СН.

Рекомендації щодо відтермінування або попередження розвитку маніфестної СН або попередження смерті до появи скарг

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Рекомендується лікувати АГ. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	I	A	126, 129, 150, 151
Рекомендується лікувати статинами пацієнтів з ІХС або з високим ризиком її розвитку незалежно від наявності в них систолічної дисфункції ЛШ. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	I	A	137-140, 152
Рекомендується консультувати і призначати лікування, спрямоване на відмову від куріння та зменшення вживання алкоголю, в осіб, які палять або вживають надмірну кількість алкоголю. Мета – відтермінування або попередження розвитку СН	I	C	131-134
Слід розглянути корекції інших факторів ризику розвитку СН (наприклад, ожиріння, порушення рівня глюкози в крові). Мета – відтермінування або попередження розвитку СН	IIa	C	130, 141, 153-155
Слід розглянути призначення емпагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2 типу. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	IIa	B	130
Рекомендується призначати ІАПФ пацієнтам із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ та ІМ в анамнезі. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	I	A	5, 144, 145
Рекомендується призначати ІАПФ пацієнтам із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ без ІМ в анамнезі. Мета – відтермінування або попередження розвитку СН	I	B	5
Слід розглянути призначення ІАПФ пацієнтам зі стабільною ІХС, навіть якщо вони не мають систолічної дисфункції ЛШ. Мета – відтермінування або попередження розвитку СН	IIa	A	142
Рекомендується призначати бета-адреноблокатори пацієнтам із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ та ІМ в анамнезі. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	I	B	146
Рекомендується імплантувати кардіовертер-дефібрилятор таким категоріям пацієнтів: • із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ ішемічного генезу (ФВ ЛШ $\leq 30\%$) на ≥ 40 добу після розвитку гострого ІМ; • із безсимптомною ДКМП неішемічного генезу (ФВ ЛШ $\leq 30\%$), якщо хворий отримує оптимальну лікарську терапію. Мета – збільшення тривалості життя та відтермінування або попередження розвитку СН	I	B	149, 156-158

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

У хворих з ІХС без систолічної дисфункції ЛШ і СН ІАПФ попереджають або стримують розвиток СН та зменшують як загальну, так і серцево-судинну смертність. Щоправда, у сучасних умовах користь від їх застосування може бути невеликою, зокрема в пацієнтів, які приймають аспірин [142]. Титрація антагоністів РАС і бета-адреноблокаторів до тих доз, що максимально переносяться, покращує прогноз, у тому числі при СН, якщо у хворого збільшена плазмова концентрація НУП [136, 143].

Первинне черезшкірне втручання на коронарних артеріях упродовж ранньої фази ІМ з елевацією сегмента ST здійснюють для зменшення його розміру. Це знижує ризик суттєвого зниження ФВ ЛШ і формування HFrEF [112]. Призначення ІАПФ, бета-адреноблокаторів та АМР безпосередньо після розвитку ІМ, зокрема якщо він супроводжується систолічною дисфункцією ЛШ, знижує смертність і частоту госпіталізацій з приводу СН [144-148]. Такий самий ефект властивий і статинам [137-139].

У безсимптомних хворих з постійно зменшеною ФВ ЛШ будь-якої етіології ІАПФ знижують ризик СН, що потребує госпіталізації [5, 144, 145]. Цього не було продемонстровано для бета-адреноблокаторів та АМР.

У хворих із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ ішемічного генезу (ФВ ЛШ <30%) на ≥ 40 добу після розвитку гострого ІМ для збільшення тривалості життя рекомендується імплантація кардіовертера-дефібрилятора [149].

7. Фармакологічне лікування СН зі зниженою ФВ ЛШ

7.1. Цілі лікування СН

Цілями лікування хворих з СН є покращення їхнього клінічного статусу, функціональних можливостей та якості життя, попередження госпіталізацій і зменшення смертності. Продemonстровано, що декілька засобів, розроблених для лікування СН, погіршують довготривалий прогноз, хоча при цьому позитивно впливають на короточасні сурогатні маркери. Цей факт пояснює, чому регуляторні акти та Рекомендації для клінічної практики, схвалюючи або рекомендуючи ті чи інші лікувальні методи для хворих з СН, базуються на показниках смертності/захворюваності. З іншого боку, зараз зрозуміло, що здатність засобу попереджати госпіталізацію та покращувати функціональні можливості пацієнта з СН можна констатувати лише у разі виключення його негативного впливу на виживаність [159-161].

На рисунку 2 продемонстровано стратегію використання лікарських засобів (та пристроїв) у хворих з HFrEF. Рекомендації для кожного з наведених методів лікування узагальнено нижче.

Встановлено, що нейрогормональні антагоністи (ІАПФ, АМР і бета-адреноблокатори) при HFrEF покращують виживаність. Їх рекомендують призначати всім пацієнтам з HFrEF за відсутності протипоказань та поганої толерантності до цих засобів. Згідно з результатами одного клінічного випробування, у якому застосовували жорсткі критерії включення/виключення, нова сполука (LCZ696), що складається з БРА (валсартан) та інгібітора неприлізину (сакубітрин), має переваги перед ІАПФ (еналаприлом) у здатності зменшувати ризик смерті та госпіталізації, спричинених СН [162]. Отже, сакубітрин/валсартан рекомендовано призначати замість ІАПФ амбулаторним хворим з HFrEF, які, попри оптимальну терапію, мають симптоми хвороби. Окрім того, ці пацієнти мають відповідати критеріям, які було застосовано в зазначеному дослідженні. Немає достатніх доказів того, що БРА здатні зменшувати смертність при HFrEF, їх призначення має бути обмежене хворими, які не переносять ІАПФ, або пацієнтами, які приймають ІАПФ, але при цьому не переносять АМР. Івабрадин знижує підвищену частоту серцевих скорочень (ЧСС), що властива HFrEF, а також покращує прогноз. Доцільність призначення цього засобу треба обговорювати у всіх відповідних випадках.

У хворих з ознаками застою наведені вище лікарські засоби треба використовувати у поєднанні з діуретиками. Їх призначення необхідно коригувати залежно від змін у клінічному статусі пацієнта.

Рекомендовані дози препаратів, здатних модифікувати перебіг хвороби, представлено в таблиці 7.1. Рекомендації, наведені в підрозділах 7.5 і 7.6, узагальнюють інформацію щодо препаратів, які при HFrEF не треба приймати або необхідно призначати з обережністю.

7.2. Засоби, рекомендовані для всіх хворих з маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

7.2.1. ІАПФ

Показано, що у хворих з HFrEF ІАПФ зменшують смертність та захворюваність [2, 5, 163-165]. Їх призначення рекомендовано всім симптомним

хворим, якщо в них відсутні протипоказання і вони толерантні до цих засобів. Щоб досягти належного пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), дози ІАПФ мають титруватися до максимально можливих. Доведено, що в реальній практиці більшість хворих отримують субоптимальні дози ІАПФ [166]. Вони також рекомендовані для пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ, оскільки зменшують ризик розвитку СН, спричиненої нею госпіталізації та смерті (див. розділ 6).

Практичні рекомендації, як саме треба призначати ІАПФ, наведено в таблиці 7.2.

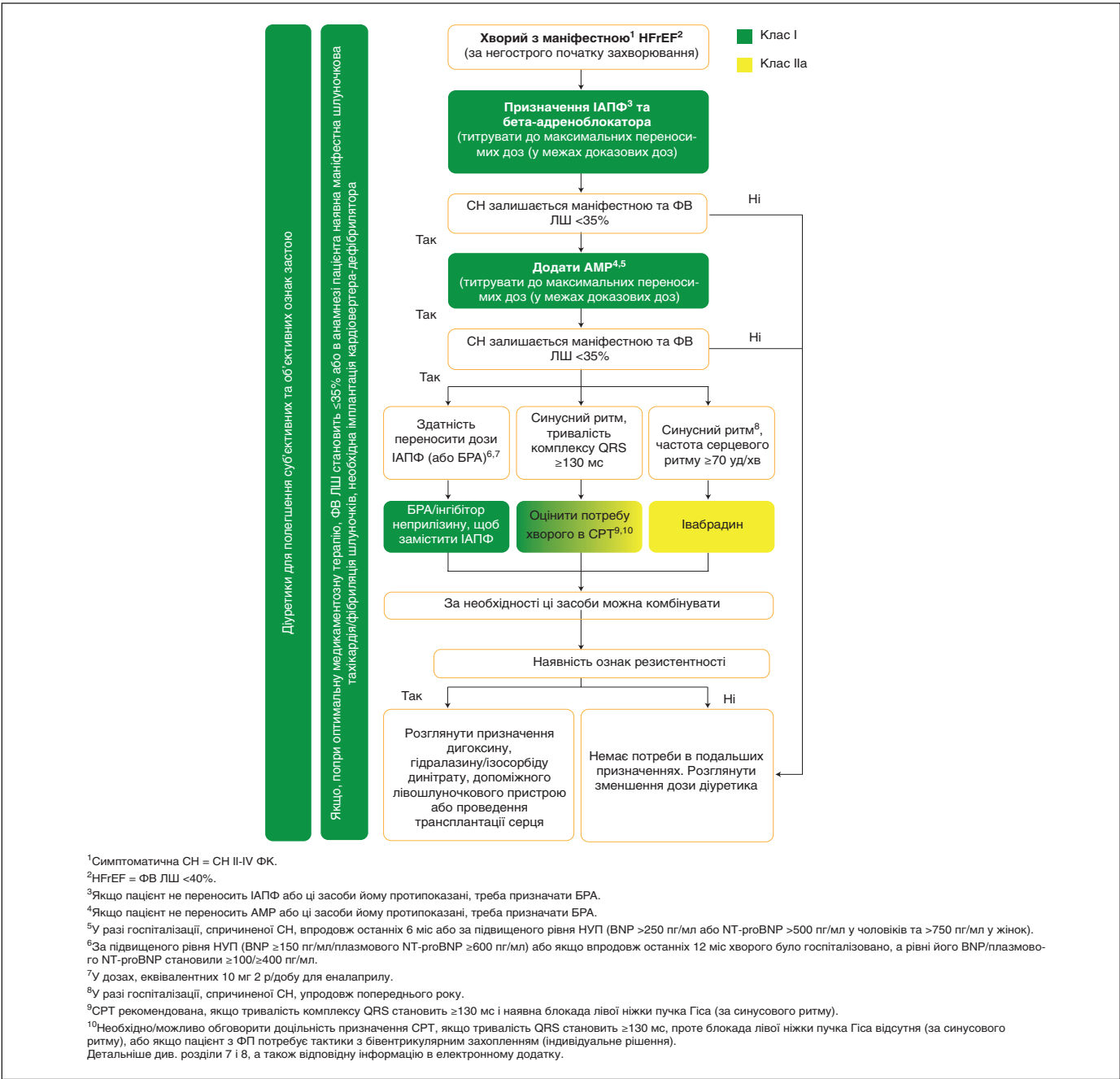


Рис. 2. Алгоритм лікування хворих з маніфестною СН і зниженою ФВ ЛШ

Таблиця 7.1. Засноване на доказах дозування засобів, що модифікують перебіг хвороби, у ключових РКВ, у яких досліджувалася СН зі зниженою ФВ ЛШ (або після ІМ)

Засіб	Стартова доза	Цільова доза
ІАПФ		
Каптоприл ¹	6,25 мг 3 р/добу	50 мг 3 р/добу
Еналаприл	2,5 мг 2 р/добу	20 мг 2 р/добу
Лізіноприл ²	2,5-5,0 мг/добу	20-35 мг/добу
Раміприл	2,5 мг/добу	10 мг/добу
Трандолаприл ¹	0,5 мг/добу	4 мг/добу
Бета-адреноблокатори		
Бісопролол	1,25 мг/добу	10 мг/добу
Карведилол ⁴	3,125 мг 2 р/добу	25 мг 2 р/добу
Метопрололу сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг/добу	200 мг/добу
Небіволोल ³	1,25 мг/добу	10 мг/добу
БРА		
Кандесартан	4-8 мг/добу	32 мг/добу
Валсартан	40 мг 2 р/добу	160 мг 2 р/добу
Лосартан ^{2,3}	50 мг/добу	150 мг/добу
АМР		
Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу
Спіронолактон	25 мг/добу	50 мг/добу
БРА/інгібітор неприлізину		
Сакубітрил/валсартан	49/51 мг 2 р/добу	97/103 мг 2 р/добу
Інгібітор І ₁ -каналів		
Івабрадин	5 мг 2 р/добу	7,5 мг 2 р/добу

¹Цільова доза отримана в РКВ, до якого залучали хворих з ІМ в анамнезі.
²Продемонстровано, що більша доза цього засобу порівняно з меншою дозою виразніше знижує захворюваність/смертність. Водночас самостійні плацебо-контрольовані РКВ відсутні, а оптимальна доза засобу не з'ясована.
³Не вдалося показати, що цей засіб знижує серцево-судинну або загальну смертність у хворих з СН або не поступається іншому лікуванню з доведеними зазначеними ефектами.
⁴Максимальна доза по 50 мг 2 р/добу може бути призначена пацієнтам з масою тіла >85 кг

Таблиця 7.2. Практична настанова з використання ІАПФ (та БРА II) у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ¹

Для чого?
Для полегшення симптомів і підвищення фізичної спроможності, зниження ризику госпіталізацій з приводу СН і підвищення виживаності
Кому і коли?
Показання: 1. Практично всім пацієнтам з СН та ФВ ЛШ <40%. 2. Терапія першої лінії (разом з бета-адреноблокаторами та АМР) у пацієнтів з СН II-IV ФК за NYHA, починайте якомога раніше. 3. ІАПФ також корисні для пацієнтів з асимптомною дисфункцією ЛШ (I ФК за NYHA)
Протипоказання: 1. Ангіоневротичний набряк в анамнезі ² . 2. Відомий двобічний стеноз ниркових артерій. 3. Вагітність/імовірність вагітності. 4. Відома алергічна реакція/інша небажана реакція (специфічна на препарат)
Застереження/порадьтеся з фахівцем: 1. Значна гіперкаліємія (K ⁺ >5,0 ммоль/л). 2. Значна дисфункція нирок (креатинін >221 мкмоль/л [або >2,5 мг/дл] або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²).

3. Симптомна або виражена асимптомна гіпотензія (систолический АТ <90 мм рт. ст.).

4. Взаємодії з іншими ліками, на які слід звернути увагу:

– харчові добавки, які містять калій/калійзберігаючі діуретики, такі як амілорид і тріамтерен (остерігайтеся комбінованих препаратів з фуросемідом);

– АМР;

– інгібітори реніну³;

– НПЗП⁴;

– триметоприм/триметоприм-сульфаметоксазол;

– замінники харчової солі з високим вмістом калію

Які ІАПФ і в яких дозах? – див. також таблицю 7.1

Каптоприл: стартова доза 6,25 мг тричі на день, цільова доза 50 мг тричі на день.

Еналаприл: стартова доза 2,5 мг двічі на день, цільова доза 20 мг двічі на день.

Лізиноприл: стартова доза 2,5-5,0 мг один раз на день, цільова доза 20-35 мг один раз на день.

Раміприл: стартова доза 2,5 мг один раз на день, цільова доза 10 мг один раз на день.

Трандолаприл: стартова доза 0,5 мг один раз на день, цільова доза 4 мг один раз на день

Де?

• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів (пацієнтів ІV ФК за NYHA з тяжкою СН, а також з теперішнім чи недавнім загостренням слід направити до фахівця).

• У стаціонарі у пацієнтів з погіршенням СН – після стабілізації стану, полегшення застійних явищ, і по можливості, відновлення еуволемії (але ідеально перед випискою).

• Інші обставини – див. «Застереження/порадьтеся з фахівцем»

Як застосовувати?

• Перевірте функцію нирок та електроліти.

• Починайте з низької дози (див. таблицю 7.1).

• На амбулаторному етапі подвоюйте дозу не менше ніж з двотижневими інтервалами. Швидше титрувати дозу можна в умовах стаціонару або коли є можливість близького спостереження пацієнта і при задовільній переносимості.

• Намагайтеся досягнути цільової дози, а якщо це не вдається, – найвищої переносимої дози (пам'ятайте: будь-яка доза ІАПФ (або БРА) краще, ніж зовсім без застосування ІАПФ).

• Повторно перевіряйте біохімічні показники крові (сечовину/азот сечовини крові, креатинін, K⁺) через 1-2 тижні після початку прийому і 1-2 тижні після останнього підвищення дози.

• У подальшому повторюйте біохімічні аналізи через кожні 4 міс.

• Коли припиняти титрування дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Вирішення проблем».

• Дуже рідко виникає потреба в припиненні терапії ІАПФ (або БРА), після відміни, імовірно, настане клінічне погіршення. В ідеалі перед припиненням лікування слід порадитися з фахівцем.

• Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально або по телефону), біохімічному моніторингу та титруванні дози

Вирішення проблем

Асимптомний низький АТ:

• Зазвичай не потребує будь-яких змін терапії

Симптомна гіпотензія:

• Епізоди запаморочення є поширеним явищем, яке часто зникає з часом – пацієнта слід про це попередити.

• Перегляньте потребу в прийомі нітратів, антагоністів кальцію⁵ та інших вазодилаторів, по можливості зменште дозу або відмініть.

• Якщо немає ознак чи симптомів затримки рідини, розгляньте можливість зниження дози діуретика.

• Якщо зазначені заходи не вирішили проблему, порадьтеся з фахівцем

Кашель:

• Кашель досить поширений у пацієнтів з СН, багато з них мають захворювання легень, пов'язане з курінням.

• Кашель також є симптомом набряку легень, і його слід виключити при появі кашлю, що погіршує стан пацієнта.

• Кашель, індукований ІАПФ, не завжди потребує припинення терапії.

• У тих випадках, коли виникає обтяжливий кашель (наприклад такий, що заважає пацієнту спати), і можна підтвердити, що він викликаний інгібуванням АПФ (наприклад, кашель зникає після відміни і знову з'являється при відновленні прийому ІАПФ), рекомендується замінити ІАПФ на БРА

Погіршення функції нирок та гіперкаліємія:

• Після початку прийому ІАПФ слід очікувати деякого підвищення рівнів сечовини (азоту сечовини крові), креатиніну та калію; якщо підвищення незначне та не супроводжується симптомами, втручатися не потрібно.

• Підвищення креатиніну до 50% відносно початкового рівня або до 266 мкмоль/л (3 мг/дл)/ ШКФ <25 мл/хв/1,73 м² є прийнятними.

• Підвищення калію до ≤5,5 ммоль/л є прийнятним.

• Якщо рівень сечовини, креатиніну чи калію зростає понад зазначені межі, розгляньте можливість припинення одночасного прийому нефротоксичних ліків (таких як НПЗП⁴), калійвмісних харчових добавок чи калійзберігаючих препаратів (тріамтерен, амілорид), а також, якщо немає ознак затримки рідини, зменште дозу діуретика.

• Якщо рівні креатиніну та калію продовжують зростати понад вищезазначені межі, незважаючи на корекцію супутньої терапії, слід вдвічі зменшити дозу ІАПФ (або БРА) і повторити біохімічні аналізи через 1-2 тижні; якщо відповідь все ще не задовільна, слід порадитися з фахівцем. • Якщо рівень калію підвищується до >5,5 ммоль/л або рівень креатиніну зростає на >100% або до >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) /ШКФ становить <20 мл/хв/1,73 м², слід припинити терапію ІАПФ (або БРА) і порадитися з фахівцем. • Слід часто повторювати біохімічні аналізи крові до того, як рівні калію та креатиніну почнуть вирівнюватися
Поради пацієнтам
Поясніть очікувану користь: • полегшення симптомів та підвищення фізичної спроможності; • запобігання погіршенню СН, яке призводить до госпіталізації; • збільшення тривалості життя. Симптоми покращуються протягом кількох тижнів – кількох місяців після початку лікування. • Порадьте пацієнту повідомляти про побічні ефекти (такі як запаморочення/симптомна гіпотензія, кашель) – див. «Вирішення проблем». • Порадьте пацієнту уникати прийому НПЗП⁴, які не були призначені лікарем (тобто придбаних без рецепта) і вживання замінників харчової солі з високим вмістом калію – див. «Вирішення проблем»
Примітки: ФК за NYHA – функціональний клас СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця. ¹Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, засновану на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторингу стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) та клінічно-му досвіді. ²Не підтверджена безпечність БРА у пацієнтів, у яких розвивається ангіоневротичний набряк під час прийому ІАПФ. ³Інгібітори реніну не рекомендуються при СН. ⁴Уникайте призначення НПЗП без нагальної потреби. ⁵Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності, дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СН зі зниженою ФВ через негативну інотропну дію.

7.2.2. Бета-адреноблокатори

Незалежно від того, чи приймають хворі з маніфестною HFrEF ІАПФ та, у більшості випадків, діуретики, бета-адреноблокатори зменшують у таких пацієнтів смертність і захворюваність [167, 168, 170, 172, 173]. Водночас дія бета-адреноблокаторів у пацієнтів з ознаками застою або декомпенсації не перевірялася. Не існує єдиної точки зору, чи здатні бета-адреноблокатори та ІАПФ до взаємного потенціювання та чи можливе їх сумісне призначення одразу після встановлення діагнозу HFrEF. Також відсутні докази того, що бета-адреноблокатори можливо призначати до призначення ІАПФ [176]. Починати терапію бета-адреноблокаторами можливо з низьких доз і лише у клінічно стабільних хворих. Далі дозу треба поступово титрувати до тієї максимальної, що переноситься пацієнтом. У хворих, госпіталізованих з приводу гострої СН, застережливе лікування бета-адреноблокаторами необхідно розпочинати в лікарні одразу після стабілізації стану.

Згідно з висновками метааналізу, який залучав індивідуальні дані пацієнтів, що брали

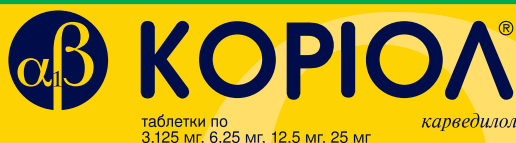
участь у всіх великих клінічних випробуваннях бета-адреноблокаторів при HFrEF, ці засоби не мають позитивного впливу на частоту госпіталізацій і смертність серед хворих із загостренням HFrEF [177]. Проте, по-перше, то був лише ретроспективний аналіз у підгрупі, а, по-друге, бета-адреноблокатори не збільшували ризик. Тому експерти, які створювали Рекомендації, вирішили не давати окремих настанов для пацієнтів з різним серцевим ритмом. Бета-блокатори мають розглядатися з метою контролю частоти шлуночкових скорочень (ЧШС) у пацієнтів з HFrEF та ФП, особливо у тих хворих, у яких ЧШС є високою (детальніше див. у підрозділі 10.1).

Бета-адреноблокатори рекомендовані для зниження ризику смерті пацієнтам з ІМ в анамнезі та безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ (див. розділ 6).

Практичні рекомендації, як саме треба призначати бета-адреноблокатори, наведено в таблиці 7.3.



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пациєнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α - та β -адренорецепторів. Код АТХ C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевбиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовивипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — гриппоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилилися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β -блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β -адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α_1 -адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.
Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;
№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «KRKA УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою —
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Таблиця 7.3. Практична настанова з використання бета-адреноблокаторів у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ¹

Для чого?
Для полегшення симптомів, зниження ризику госпіталізацій з приводу СН і підвищення виживаності
Кому і коли?
Показання: 1. Практично всім пацієнтам зі стабільним перебігом м'якої або помірної систолічної СН (ФВ ЛШ <40%) (II-III ФК за NYHA). 2. Терапія першої лінії одночасно з ІАПФ та АМР у пацієнтів зі стабілізованим перебігом СН, починайте якомога раніше. 3. Пацієнти з тяжкою СН також отримують користь від бета-адреноблокаторів, але терапію слід розпочинати під наглядом фахівця
Протипоказання: 1. АВ блокада другого-третього ступенів (за відсутності постійного водія ритму). 2. Критична ішемія кінцівок. 3. Астма (відносно протипоказання): якщо показані кардіоселективні бета-адреноблокатори, астма не обов'язково є абсолютним протипоказанням, але застосовувати ці препарати слід лише під пильним наглядом фахівця, зі зваженим співставленням ризиків та аргументів на користь терапії [223, 224]; ХОЗЛ не є протипоказанням. 4. Відома алергічна реакція/інша небажана реакція (специфічна на препарат)
Застереження/порадьтеся з фахівцем: 1. Тяжка СН (IV ФК за NYHA). 2. Теперішнє чи недавнє (<4 тижнів) загострення СН (наприклад, госпіталізація внаслідок погіршення СН), серцева блокада або ЧСС <50 уд/хв. 3. Якщо наявні симптоми затримки рідини, гіпотензії (сistolічний тиск <90 мм рт. ст.), набухання яремних вен, асцит, виражені периферичні набряки – намагайтеся полегшити застійні явища і досягнути стану еуволемії до початку терапії бета-адреноблокатором. 4. Взаємодії з іншими ліками, на які слід звернути увагу (через можливий розвиток брадикардії/атріовентрикулярної блокади): – верапаміл, дилтіазем (слід відмінити)²; – дигоксин; – аміодарон; – івабрадин
Які бета-адреноблокатори і в яких дозах? – див. також таблицю 7.1
Бісопролол: стартова доза 1,25 мг один раз на день, цільова доза – 10 мг один раз на день. Карведилол: стартова доза 3,125 мг двічі на день, цільова доза – 25 мг двічі на день. Метопрололу сукцинат (CR/XL): стартова доза 12,5-25 мг один раз на день, цільова доза – 200 мг один раз на день. Небіволол: стартова доза 1,25 мг один раз на день, цільова доза – 10 мг один раз на день
Де?
• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів (пацієнтів IV ФК за NYHA, з тяжкою СН, а також з теперішнім чи недавнім загостренням слід направити до фахівця). • У стаціонарі у пацієнтів з погіршенням СН – після стабілізації стану, полегшення застійних явищ і, за можливості, відновлення еуволемії (але ідеально перед випискою). • Інші обставини – див. «Застереження/порадьтеся з фахівцем»
Як застосовувати?
• Починайте з низької дози у стабільному стані (див. таблицю 7.1). • Подвоюйте дозу не менше ніж з двотижневими інтервалами (у деяких пацієнтів необхідно титрувати дозу повільніше). • Намагайтеся досягнути цільової дози (див. вище), а якщо це не вдається, найвищої переносимої дози (пам'ятайте: будь-яка доза бета-блокатора краще, ніж зовсім без застосування бета-блокатора). • Моніторуйте серцевий ритм, АТ і клінічний стан (симптоми та ознаки – особливо прояви застійних явищ, масу тіла). • Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально або по телефону) та титруванні дози. • Коли припиняти титрацію дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Вирішення проблем»
Вирішення проблем
Погіршення симптомів (наростання задишки, виснаженість, набряки, збільшення маси тіла): • Якщо наростають застійні явища, збільште дозу діуретика або зменште дозу бета-блокатора вдвічі (якщо не допомагає збільшення дози діуретика). • Якщо спостерігається значна виснаженість (або брадикардія – див. нижче), зменште дозу бета-блокатора вдвічі (у цьому рідко виникає потреба); повторно обстежте пацієнта через 1-2 тижні; якщо покращення не відбулося, зверніться за порадою до фахівця. • При серйозному погіршенні стану зменште дозу бета-блокатора вдвічі або припиніть терапію (у цьому рідко виникає потреба); зверніться за порадою до фахівця

Низька ЧСС:

- Якщо ЧСС становить <50 уд/хв і симптоми погіршуються, зменште дозу бета-блокатора вдвічі, або, при серйозному погіршенні стану, припиніть терапію (у цьому рідко виникає потреба).
- Перегляньте потребу в інших препаратах, що знижують ЧСС (наприклад, дигоксин, аміодарон, дилтіазем чи верапаміл²).
- Зробіть ЕКГ для виключення серцевої блокади.
- Зверніться за порадою до фахівця

Асимптомний низький АТ:

- Зазвичай не потребує будь-яких змін терапії

Симптомна гіпотензія:

- Якщо виникають запаморочення чи синкопальні стани і АТ низький, перегляньте потребу в нітратах, антагоністах кальцію та інших вазодилататорах, зменште їхні дози, або, за можливості, відмініть.
- Якщо немає ознак та симптомів застою, розгляньте можливість зменшення дози діуретика.
- Якщо зазначені заходи не вирішили проблему, порадьтеся з фахівцем

Поради пацієнтам

- Поясніть очікувану користь від терапії (див. «Для чого?») та попередьте про можливі тимчасові побічні ефекти:
 - лікування призначається для полегшення симптомів, запобігання погіршенню СН, яке призводить до госпіталізації, та збільшення тривалості життя;
 - покращення симптомів може наставати повільно після початку терапії, інколи це потребує 3-6 міс та довше;
 - на початку терапії або у фазі титрування (підвищення) дози може настати тимчасове погіршення симптомів; але в довгостроковій перспективі бета-блокатори покращують самопочуття;
 - порадьте пацієнту повідомляти про погіршення (див. «Вирішення проблем») і поясніть, що це погіршення (втомлюваність, виснаженість, задишка) можна легко подолати шляхом корекції супутньої терапії; пацієнтам слід пояснювати, що не можна самостійно припиняти прийом бета-блокатора без консультації у фахівця;
 - для раннього виявлення і корекції можливого погіршення симптомів на початку терапії та у фазі підвищення дози пацієнтам слід щодня зважуватися в один і той самий час доби (після пробудження, перед вдяганням, після випорожнення, перед їдою), і потрібно навчити їх підвищувати дозу діуретика, якщо маса тіла збільшується протягом >2 днів на 1,5-2,0 кг на день

Примітки:

АВ – атріовентрикулярна.

¹Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, засновану на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторингу стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) та клінічному досвіді.

²Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності, дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СН зі зниженою ФВ через негативну інотропну дію.

7.2.3. АМР

АМР (спіронолактон і еплеренон) блокують рецептори, які зв'язують альдостерон, а також — з різним ступенем афінності — інші рецептори стероїдних гормонів (наприклад, кортикостероїдів, андрогенів). Спіронолактон або еплеренон рекомендовані всім симптомним хворим (незалежно від того, чи приймають вони ІАПФ і бета-адреноблокатори) з НFrEF і ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Мета призначення — зменшити смертність та частоту госпіталізацій з приводу СН [174, 175].

Треба бути обережними при застосуванні АМР у хворих з порушеною функцією нирок, а також в осіб, у яких сироватковий рівень калію становить $>5,0$ ммоль/л. Необхідно періодично перевіряти сироватковий рівень калію та ниркову функцію пацієнта залежно від його клінічного статусу.

Практичні рекомендації, як саме треба призначати АМР, наведено в таблиці 7.4.

7.3. Інші засоби, рекомендовані для окремих категорій хворих з маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

Діуретики рекомендується призначати хворим з НFrEF для корекції застійних явищ. Водночас їх вплив на смертність і захворюваність у РКВ не досліджено. Кокранівський метааналіз продемонстрував, що у хворих з хронічною СН петльові та тiazидні діуретики порівняно з плацебо знижують ризик смерті і погіршення СН, а порівняно з активним контролем покращують здатність виконувати фізичні навантаження [178, 179].

Порівняно з тiazидними діуретиками петльові починають інтенсивніший та коротший діурез, хоча загалом вони діють синергічно, і їх комбінацію можна використовувати при резистентних набряках. З іншого боку, це збільшує імовірність розвитку побічних ефектів, тому таку комбінацію слід використовувати з обережністю. Мета діуретичної терапії полягає в тому, щоб досягти еуволемії, а далі підтримувати

Таблиця 7.4. Практична настанова з використання АМР у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ¹

Для чого?
Для полегшення симптомів, зниження ризику госпіталізацій з приводу СН і підвищення виживаності
Кому і коли?
Показання: 1. Практично всім пацієнтам з персистуючими симптомами (II-IV ФК за NYHA) і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на терапію ІАПФ (або БРА) і бета-адреноблокатором
Протипоказання: 1. Відома алергічна реакція/інша небажана реакція (специфічна на препарат)
Застереження/порадьтеся з фахівцем:
1. Значна гіперкаліємія ($K^+ > 5,0$ ммоль/л) ² . 2. Значна дисфункція нирок (креатинін > 221 мкмоль/л [або $> 2,5$ мг/дл] або ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ²). 3. Взаємодії з іншими ліками, на які слід звернути увагу: – харчові добавки, які містять калій/калійзберігаючі діуретики, такі як амілорид і тріамтерен (остерігайтеся комбінованих препаратів з фуросемідом); – ІАПФ/БРА/інгібітори реніну ³ ; – НПЗП ⁴ ; – триметоприм/триметоприм-сульфаметоксазол; – замінники харчової солі з високим вмістом калію; – потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, нефазодон, телітроміцин, кларитроміцин, ритонавір, нелфінавір (у поєднанні з еплереноном)
Які АМР і в яких дозах? – див. також таблицю 7.1
Еплеренон: стартова доза 25 мг один раз на день, цільова доза 50 мг один раз на день. Спіронолактон: стартова доза 25 мг один раз на день, цільова доза 50 мг один раз на день
Де?
На амбулаторному етапі або в стаціонарі. Інші обставини – див. «Застереження/порадьтеся з фахівцем»
Як застосовувати?
• Перевірте функцію нирок та електроліти (особливо K^+). • Починайте з низької дози (див. вище). • Розглядайте необхідність титрування дози вгору через 4-8 тижнів. • Перевіряйте біохімічні показники крові через 1 і 4 тижні після початку терапії/підвищення дози, а також через 8, 12 тижнів, 6, 9 і 12 міс, а згодом кожні 4 міс. – Якщо рівень K^+ підвищується понад 5,5 ммоль/л або рівень креатиніну до 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) / ШКФ становить < 30 мл/хв/1,73 м², зменште дозу вдвічі і пильно стежте за біохімічними показниками крові. – Якщо рівень K^+ підвищується до $> 6,0$ ммоль/л або рівень креатиніну до > 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) / ШКФ становить < 20 мл/хв/1,73 м², негайно припиніть терапію АМР і порадьтеся з фахівцем. • Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально або по телефону), біохімічному моніторингу та титруванні дози
Вирішення проблем
Погіршення функції нирок та гіперкаліємія: • Див. «Як застосовувати?» • Найбільше занепокоєння викликає гіперкаліємія ($> 6,0$ ммоль/л); хоча вона нечасто виникала в дослідженнях RALES та EMPHASIS-HF, у клінічній практиці зустрічається набагато частіше. • З іншого боку, високий нормальний рівень K^+ може бути бажаним у пацієнтів з СН, особливо якщо вони приймають дигоксин. • Важливо уникати інших препаратів, що затримують калій (калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид і тріамтерен) і нефротоксичних ліків (таких як НПЗП⁴). • Ризик розвитку гіперкаліємії і ниркової дисфункції завжди вищий, коли АМР призначаються пацієнту, який уже приймає ІАПФ, і БРА, ніж коли АМР додаються до одного з препаратів – ІАПФ чи БРА; ця потрібна комбінація ІАПФ, БРА і АМР не рекомендується (див. рекомендації нижче). • Деякі замінники харчової солі містять велику кількість K^+. • У чоловіків, які приймають спіронолактон, інколи спостерігається дискомфорт у грудних залозах або гінекомастія (ім слід запропонувати перейти на прийом еплеренону)

Поради пацієнтам

- Поясніть очікувану користь від терапії (див. «Для чого?»):
 - лікування призначається для полегшення симптомів, запобігання погіршенню СН, яке призводить до госпіталізації, та збільшення тривалості життя;
 - покращення симптомів слід очікувати через кілька тижнів або місяців після початку терапії.
- Порадьте пацієнту уникати прийому НПЗП⁴, які не були призначені лікарем (тобто придбаних без рецепта) і вживання замінників харчової солі з високим вмістом калію.
- Якщо виникає діарея/блювання, або інфекція з лихоманкою, яка викликає сильне спітніння, пацієнти мають остерігатися ризику дегідратації і електролітного дисбалансу, тому слід повідомити про це лікаря/медичну сестру

Примітки:

¹Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, засновану на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторингу стану пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) та клінічному досвіді.

²Вкрай важливо дотримуватися цих застережень та доз для уникнення розвитку серйозної гіперкаліємії.

³Інгібітори реніну не рекомендуються при СН.

⁴Уникайте призначення НПЗП без нагальної потреби.

Лікарські засоби, показані хворим з маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело**
Рекомендується призначати ІАПФ* (сумісно з бета-адреноблокатором) пацієнтам з маніфестною HFrEF. Мета – зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A	2, 163-165
Рекомендується призначати бета-адреноблокатор (сумісно з ІАПФ*) пацієнтам з маніфестною HFrEF стабільного перебігу. Мета – зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A	167-173
Рекомендується призначати АМР пацієнтам з HFrEF, яка залишається маніфестною попри лікування ІАПФ* і бета-адреноблокатором. Мета – зниження частоти госпіталізацій з приводу СН і смертності	I	A	174, 175

Примітки:

* Або БРА, якщо ІАПФ протипоказаний чи не може переноситися.

** Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

її за допомогою найменшої з можливих доз. Доза діуретика впродовж часу має коригуватися залежно від індивідуальних потреб пацієнта. У деяких безсимптомних хворих призначення діуретика може бути (тимчасово) припинено. Пацієнта бажано навчити самостійно коригувати дозу діуретика. Допомогти цьому може спостереження за скаргами/об'єктивними ознаками застою та щоденне вимірювання маси тіла.

Дози діуретиків, які зазвичай застосовують для лікування СН, наведено в таблиці 7.5. Практичні рекомендації, як саме треба призначати діуретики, представлено в таблиці 7.6.

7.3.2. БРА/інгібітор неприлізину

Розроблено новий клас фармакологічних засобів, які впливають на РАС та систему ендопептидаз (БРА/інгібітор неприлізину). Першим засобом, що належить до цього класу, є LCZ696 – молекула, яка поєднує в собі молекули валсартану та сакубітрилу (інгібітора неприлізину). Інгібування

неприлізину затримує деградацію НУП, брадикініну та інших пептидів. Високі рівні циркулюючого НУП типу А (ANP) та BNP потенціюють власні фізіологічні ефекти через зв'язування з рецепторами НУП і стимулювання синтезу цГМФ. Це збільшує діурез та натрійурез, полегшує розслаблення міокарда й опосередковує антиремоделювання. ANP та BNP також пригнічують секрецію реніну й альдостерону. Селективна блокада AT₁-рецепторів зменшує вазоконстрикцію, гіпертрофію міокарда та затримку натрію і води [187, 188].

Нещодавно у клінічному випробуванні досліджували довготривалий вплив сакубітрилу/валсартану порівняно з ІАПФ на захворюваність і смертність у амбулаторних пацієнтів з маніфестною HFrEF. Критеріями включення були ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (впродовж дослідження вона знижувалася до $\leq 35\%$); збільшений плазматичний рівень НУП (BNP ≥ 150 пг/мл чи NT-proBNP ≥ 600 пг/мл або, якщо хворих госпіталізували з приводу СН протягом попередніх 12 міс, BNP ≥ 100 пг/мл чи NT-proBNP ≥ 400 пг/мл);

Таблиця 7.5. Дози діуретиків, які зазвичай призначають хворим з СН

Діуретик	Стартова доза, мг		Звичайна добова доза, мг	
Петльові діуретики ¹				
Фуросемід	20-40		40-240	
Буметанід	0,5-1,0		1-5	
Торасемід	5-10		10-20	
Тіазидні діуретики ²				
Бендрофлуметіазид	2,5		2,5-10	
Гідрохлоротіазид	25		12,5-100	
Метолазон	2,5		2,5-10	
Індапамід ³	2,5		2,5-5	
Калійзберігаючі діуретики ⁴				
	+ ІАПФ/БРА	– ІАПФ/БРА	+ ІАПФ/БРА	– ІАПФ/БРА
Спіронолактон/еплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амilorид	2,5	5	5-10	10-20
Тріамтерен	25	50	100	200

¹Доза засобу, який призначають перорально або внутрішньовенно, може потребувати корекції залежно від волемічного статусу/маси тіла; надмірні дози можуть спричинити ураження нирок або ототоксичну дію.

²Не слід призначати тіазидні діуретики, якщо розрахункова ШКФ становить <30 мл хв/1,73 м², за винятком випадків, коли одночасно призначаються петльові діуретики.

³Індапамід є нетіазидним сульфонамідом.

⁴AMP, тобто спіронолактону/еплеренону, необхідно завжди надавати перевагу. Амilorид та тріамтерен не треба комбінувати з AMP.

Таблиця 7.6. Практична настанова з використання діуретиків у пацієнтів з СН

Для чого?
Для полегшення задишки та набряків у пацієнтів із симптомами та ознаками затримки рідини в організмі
Кому і коли?
Показання: 1. Практично всім пацієнтам із симптомами та ознаками затримки рідини, незалежно від ФВ ЛШ. 2. Діуретики слід завжди застосовувати у поєднанні з ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокаторами та AMP у пацієнтів з СН зі зниженою систолічною функцією (за винятком випадків, коли перелічені препарати не переносяться або протипоказані) до зникнення ознак затримки рідини. 3. Тіазидні діуретики можна застосовувати у пацієнтів зі збереженою функцією нирок і м'якими симптомами застою. Однак більшість пацієнтів потребують призначення петльових діуретиків (або їх комбінації з тіазидними діуретиками та AMP) через тяжкість симптомів СН та постійно прогресуюче порушення функції нирок
Протипоказання: 1. Діуретики не показані, якщо у пацієнта немає симптомів чи ознак затримки рідини. 2. Відомо алергічна реакція/інша небажана реакція (специфічна на препарат)
Застереження/порадьтеся з фахівцем: 1. Значна гіпокаліємія ($K^+ \leq 3,5$ ммоль/л) – може поглибитися під впливом діуретиків. 2. Значна дисфункція нирок (креатинін >221 мкмоль/л [або >2,5 мг/дл] або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) – може погіршитися під впливом діуретиків, або пацієнт може не відповідати на діуретичну терапію (особливо при прийомі тіазидних діуретиків). 3. Симптомна або виражена асимптомна гіпотензія (систолічний АТ <90 мм рт. ст.) – може поглибитися внаслідок гіповолемії, зумовленої діуретичною терапією. 4. Взаємодії з іншими ліками, на які слід звернути увагу: – поєднання з ІАПФ, БРА або інгібіторами реніну¹ – ризик розвитку гіпотензії (зазвичай не становить проблеми); – поєднання з іншими діуретиками (наприклад, петльовий з тіазидним) – ризик розвитку гіповолемії, гіпотензії, гіпокаліємії та ураження нирок²; – НПЗП³ – можуть зменшувати ефекти діуретиків
Які діуретики і в яких добових дозах? – див. також таблицю 7.5

Петльові діуретики:

Фуросемід: стартова доза 20-40 мг, постійна доза 40-240 мг.

Буметанід: стартова доза 0,5-1,0 мг, постійна доза 1-5 мг.

Торасемід: стартова доза 5-10 мг, постійна доза 10-20 мг

Тіазидні діуретики:

Бендрофлуметіазид: стартова доза 2,5 мг, постійна доза 2,5-10 мг.

Гідрохлоротіазид: стартова доза 25 мг, постійна доза 12,5-100 мг.

Метопазон: стартова доза 2,5 мг, постійна доза 2,5-10 мг.

Нетіазидні сульфонаміди:

Індапамід: стартова доза 2,5 мг, постійна доза 2,5-5 мг

Де?

Для більшості пацієнтів в амбулаторних умовах

Як застосовувати?

- Перевірте функцію нирок та електроліти.
- Починайте з низьких доз (див. таблицю 7.5), але достатньо ефективних для досягнення позитивного діурезу зі зниженням маси тіла на 0,75-1,0 кг на добу.
- Корегуйте дозу відповідно до ступеня вираження симптомів та ознак застою, АТ і функції нирок. Застосовуйте мінімальну дозу, необхідну для підтримки стану еуволемії – «сухої маси» пацієнта (тобто утримуючи пацієнта вільним від симптомів і ознак затримки рідини).
- Відповідно до стану пацієнта може виникнути потреба у збільшенні чи зменшенні дози (пам'ятайте, що надмірний діурез більш небезпечний, ніж набряки).
- Перевіряйте біохімічні показники крові через 1-2 тижні після початку і при кожному підвищенні дози (сечовина, азот сечовини крові, креатинін, K⁺).
- Коли припиняти титрацію дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Вирішення проблем».
- Пацієнта можна навчити самостійно корегувати дозу діуретика відповідно до потреби (на підставі оцінки симптомів, ознак і змін маси тіла – див. розділ 14).
- Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, веденні спостереження (персонально або по телефону), біохімічному моніторингу та корекції дози (в тому числі навчаючи пацієнта самостійному керуванні дозою)

Вирішення проблем**Асимптомний низький АТ:**

- Дозу можна зменшити, якщо немає симптомів чи ознак затримки рідини

Симптомна гіпотензія:

- Якщо викликає запаморочення – зменште дозу за відсутності симптомів чи ознак затримки рідини.
- Перегляньте потребу в нітратах, антагоністах кальцію⁴ та інших вазодилататорах.
- Якщо ці заходи не вирішують проблему – зверніться за порадою до фахівця

Гіпокаліємія/гіпомагніємія:

- Збільште дозу ІАПФ/БРА.
- Додайте АМР, калієві та магнієві добавки

Гіпонатріємія:

- Внаслідок дефіциту об'єму:
 - за можливості відмініть тіазидний діуретик або переведіть пацієнта на петльовий діуретик;
 - за можливості зменште дозу або відмініть петльовий діуретик.
- Внаслідок перевантаження об'ємом:
 - обмежте споживання рідини;
 - збільште дозу петльового діуретика;
 - розгляньте можливість призначення антагоніста вазопресинівих V2-рецепторів (наприклад, толваптан, якщо він доступний);
 - призначте внутрішньовенну ізотропну підтримку;
 - розгляньте можливість застосування ультрафільтрації

Гіперурикемія/подагра:

- Розгляньте можливість розпочати профілактику шляхом призначення алопуринолу.
- При симптомній подагрі застосовуйте колхіцин для полегшення болю.
- Уникайте використання НПЗП

Гіповолемія/дегідратація:

- Оцініть волевмічний стан; розгляньте можливість зниження дози діуретика.

Недостатня відповідь на діуретичну терапію/резистентність до діуретиків:

- Перевірте виконання пацієнтом лікарських призначень та кількість вживаної рідини.
- Збільште дозу діуретика.
- Розгляньте можливість переходу з фуросеміду на буметанід чи торасемід.
- Додайте АМР/збільште дозу АМР.
- Комбінуйте петльовий діуретик з тіазидним або з метопазоном².
- Призначте петльовий діуретик для прийому двічі (або більше разів) на добу або на порожній шлунок.

Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє,
калій вправно зберігає!



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Клінічні характеристики. Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м² поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. **Спосіб застосування та дози.** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтеся до представника заявника за адресою або телефоном:
вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-04-СПИ-РЕЦ-1015



SANDOZ
a Novartis company

- Розгляньте можливість короткочасного введення петльового діуретика внутрішньовенно.
- Розгляньте можливість застосування ультрафільтрації.

Ураження нирок (підвищення креатиніну/азоту сечовини крові):

- Перевірте, чи немає стану гіповолемії/дегідратації.
- Виключіть застосування інших нефротоксичних ліків, таких як НПЗП, триметоприм.
- Утримайтеся від застосування АМР.
- Якщо пацієнт приймає одночасно петльовий і тіазидний діуретик, відмініть тіазидний.
- Розгляньте можливість зменшення дози ІАПФ/БРА.
- Розгляньте можливість гемофільтрації/діалізу

Поради пацієнтам

- Поясніть очікувану користь:
 - полегшення задишки та набряків;
 - симптоми покращуються швидко – зазвичай через кілька днів після початку лікування.
- Порадьте пацієнту повідомляти про побічні ефекти, такі як спрага (а також уникати вживання гіпотонічних рідин, які можуть викликати гіпонатріємію), запаморочення, гіпотензія – див. «Вирішення проблем».
- Порадьте уникати застосування НПЗП³, які не були призначені лікарем (тобто придбаних без рецепта) – вони можуть викликати резистентність до діуретичної терапії і ураження нирок.
- Пацієнта можна навчити самостійно корегувати дозу, орієнтуючись на симптоми, ознаки та зміни маси тіла (за умови регулярного зважування).
- Може виникнути потреба зменшити дозу при втраті рідини (наприклад, при виникненні діареї/блювання, надмірного спітніння)

¹Інгібітори реніну не рекомендуються при СН.

²Зазвичай це необхідно лише на короткий час, обов'язково моніторуйте біохімічні показники крові.

³Уникайте призначення НПЗП без нагальної потреби.

⁴Прийом антагоністів кальцію слід припинити, за винятком випадків абсолютної необхідності, дилтіазем і верапаміл потенційно шкідливі при СН зі зниженою ФВ через негативну інотропну дію.

розрахункова ШКФ (рШКФ) ≥ 30 мл/хв/1,73м² площі поверхні тіла; здатність переносити окремі періоди лікування еналаприлом (10 мг 2 р/добу) та сакубітрилом/валсартаном (97/103 мг 2 р/добу) [162]. Виявилося, що сакубітрил/валсартан (97/103 мг 2 р/добу) більшою мірою, ніж ІАПФ (еналаприл 10 мг 2 р/добу), знижував серцево-судинну та загальну смертність, а також частоту госпіталізацій, спричинених погіршенням перебігу СН [162]. Отже, пацієнтам з HFrEF, які відповідають критеріям, наведеним вище, рекомендовано приймати сакубітрил/валсартан.

Попри продемонстровані у PKB PARADIGM-HF переваги сакубітрилу/валсартану перед еналаприлом, залишаються деякі питання стосовно безпеки застосування цього засобу в клінічній практиці. Так, серед осіб віком ≥ 75 років у групі сакубітрилу/валсартану частіше спостерігали випадки симптомної артеріальної гіпотензії (18% порівняно з 12% у групі еналаприлу), хоча зростання частоти відміни препарату при цьому не зареєстровано [162]. Ризик виникнення ангіоневротичного набряку обмежували тим, що в дослідження включали лише тих хворих, які були толерантні до еналаприлу (в дозі 10 мг 2 р/добу) і сакубітрилу/валсартану впродовж

5-9 тижнів активної початкової фази (завдяки цьому частота ангіоневротичного набряку становила 0,4% у групі сакубітрилу/валсартану та 0,2% у групі еналаприлу). Окрім того, у випробуванні була відносно невелика кількість пацієнтів афро-американського походження, у яких ризик розвитку ангіоневротичного набряку є вищим. Щоб мінімізувати ризик розвитку такого ускладнення, відмінити ІАПФ треба щонайменше за 36 год до призначення сакубітрилу/валсартану. Комбінована терапія ІАПФ (або БРА) та сакубітрилом/валсартаном протипоказана. Додаткові труднощі пов'язані із впливом на руйнування мозкового бета-амілоїдного пептиду. Теоретично це може прискорювати відкладання амілоїдних депозитів [189-191]. Проте, за даними невеликого 14-денного дослідження, до якого залучали здорових осіб, зростає в основному розчинний бета-амілоїдний протеїн, а не його форма, схильна до агрегації. Якщо ці результати вдасться підтвердити у більш тривалих спостереженнях за хворими з HFrEF, це буде свідчити про безпечність сакубітрилу/валсартану для головного мозку [192]. Отже, треба дослідити довготривалу безпечність зазначеного засобу.

Інші лікарські засоби, рекомендовані окремим категоріям хворих з маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Діуретики			
Рекомендується призначати діуретики хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – покращення суб'єктивної симптоматики і здатності до фізичних навантажень	I	B	178, 179
Слід розглянути призначення діуретиків хворим з фізикальними ознаками і/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	IIa	B	178,179
БРА/інгібітор неприлізину			
Рекомендується призначати сакубітріл/валсартан замість ІАПФ амбулаторним хворим з HFrEF, яка залишається маніфестною, незважаючи на оптимальну терапію ІАПФ, бета-адреноблокаторами та АМР ¹ . Мета – подальше зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	I	B	162
Інгібітор I₁-каналів			
Івабрадин слід розглянути для зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті симптомним хворим з ФВ ЛШ ≤35% і синусовим ритмом з ЧСС у спокої ≥70 уд/хв, незважаючи на терапію рекомендованими дозами бета-адреноблокаторів (або нижчими максимально переносимими дозами), ІАПФ (або БРА), а також АМР (або БРА)	IIa	B	180
Івабрадин слід розглянути для зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті симптомним хворим з ФВ ЛШ ≤35% і синусовим ритмом з ЧСС у спокої ≥70 уд/хв, які не переносять бета-адреноблокатори або мають протипоказання до їх прийому. Хворі мають отримувати також ІАПФ (або БРА) та АМР (або БРА)	IIa	C	181
БРА			
Рекомендується призначати БРА симптомним хворим, які не переносять ІАПФ (хворі мають отримувати також бета-адреноблокатори та АМР). Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та серцево-судинної смерті	I	B	182
Можна розглянути призначення БРА хворим, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-адреноблокаторами, та які не переносять АМР. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	IIb	C	–
Гідралазин та ізосорбиду динітрат			
Слід розглянути призначення гідралазину та ізосорбиду динітрату у пацієнтів, які вважають себе чорношкірими, з ФВ ЛШ ≤35% або з ФВ ЛШ ≤45% у поєднанні з дилатацією ЛШ, якщо, незважаючи на лікування ІАПФ, бета-адреноблокатором і АМР, залишається III-IV ФК. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та смерті	IIa	B	183
Можна розглянути призначення гідралазину та ізосорбиду динітрату у пацієнтів з маніфестною HFrEF, які не можуть переносити прийом ані ІАПФ, ані БРА (або якщо ці препарати протипоказані). Мета – зниження ризику смерті	IIb	B	184
Інші засоби з менш очевидним позитивним впливом			
Дигоксин			
Можна розглянути призначення дигоксину пацієнтам із синусовим ритмом, які залишаються симптомними, незважаючи на терапію ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором та АМР. Мета – зниження ризику госпіталізацій (як спричинених СН, так і загальних)	IIb	B	185
n-3 ПНЖК			
Можна розглянути призначення n-3 ПНЖК ² пацієнтам з маніфестною СН. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених серцево-судинними причинами, та серцево-судинної смерті	IIb	B	186

¹У пацієнта мають бути підвищений рівень НУП (плазмові рівні BNP ≥150 пг/мл/NT-proBNP ≥600 пг/мл або наявність госпіталізації з приводу СН упродовж останніх 12 міс, плазмові рівні BNP ≥100 пг/мл /NT-proBNP ≥400 пг/мл) та здатність переносити еналаприл у дозі 10 мг 2 р/добу.

²Стосується лише тих препаратів, які вивчалися в цитованому РКВ.

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

7.3.3. Інгібітор І_с-каналів

Івабрадин уповільнює серцевий ритм, блокуючи І_с-канали у клітинах синусового вузла. Тому цей препарат можна призначати лише пацієнтам зі збереженим синусовим ритмом. Івабрадин зменшує частоту комбінованої кінцевої точки смертності та госпіталізацій, спричинених СН, у хворих з маніфестною HFrEF і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, наявністю синусового ритму та ЧСС ≥ 70 уд/хв, якщо такі пацієнти були госпіталізовані з приводу СН упродовж попередніх 12 міс, отримують у рекомендованих

(або максимальних, що можуть переноситися) дозах бета-адреноблокатори, ІАПФ (або БРА) і АМР [180]. Європейська агенція лікарських засобів (ЕМА) схвалила івабрадин для використання у країнах Європи при HFrEF з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за наявності синусового ритму з частотою ≥ 75 уд/хв у спокої. Обґрунтовують таке рішення дані ретроспективного підгрупового аналізу, згідно з якими івабрадин покращує виживаність цих хворих.

Практичні рекомендації, як саме треба призначати івабрадин, наведено в таблиці 7.7.

Таблиця 7.7. Практична настанова з використання івабрадину у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ¹

Для чого?
Для зменшення ризику госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смерті
Кому і коли?
Показання: 1. Пацієнтам зі стабільною симптомною СН (II-IV ФК за NYHA) та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, синусовим ритмом та ЧСС у спокої ≥ 70 уд/хв, незважаючи на лікування за рекомендаціями. 2. Починайте у пацієнтів зі стабільною симптомною СН (II-IV ФК за NYHA), які вже приймають максимальні переносимі та доказово обґрунтовані дози ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокаторів та АМР
Протипоказання: 1. Нестабільні серцево-судинні стани (гострий коронарний синдром, інсульт/ТІА, виражена гіпотензія). 2. Тяжка дисфункція печінки або нирок (немає доказів безпечності та даних щодо фармакокінетики при значеннях кліренсу креатиніну <15 мл/хв). 3. Вагітність або годування груддю. 4. Відомо алергічна реакція/інша небажана реакція (специфічна на препарат)
Застереження/порадьтеся з фахівцем: 1. Тяжка СН (IV ФК за NYHA). 2. Теперішнє чи недавнє (<4 тижнів) загострення СН (наприклад, госпіталізація внаслідок погіршення СН). 3. ЧСС у стані спокою <50 уд/хв під час лікування. 4. Помірна дисфункція печінки. 5. Хронічні захворювання сітківки, в тому числі пігментний ретиніт. 6. Взаємодії з іншими ліками: • Потенційний ризик розвитку брадикардії та індукції довгого QT в результаті брадикардії: – верапаміл, дилтіазем (обидва слід відмінити); – бета-адреноблокатор; – дигоксин; – аміодарон. • Препарати, які є потужними інгібіторами ізоензиму CYP3A4 системи цитохрому P450: – протигрибкові азоли (такі як кетоконазол, ітраконазол); – макролідні антибіотики (такі як кларитроміцин, еритроміцин); – інгібітори протеази ВІЛ (нелфінавір, ритонавір); – нефазодон
У якій дозі? – див. таблицю 7.1
Івабрадин: стартова доза 5 мг двічі на день, цільова доза 7,5 мг двічі на день
Де?
• На амбулаторному етапі у стабільних пацієнтів з II-III ФК за NYHA. • Пацієнтів IV ФК за NYHA або з недавнім загостренням СН слід направити до фахівця. • Інші обставини – див. «Застереження/порадьтеся з фахівцем»
Як застосовувати?
• Починайте з низької дози (5 мг двічі на день, див. також таблицю 7.1). У пацієнтів, старших 75 років, можна застосовувати нижчу стартову дозу – 2,5 мг двічі на день.

• Добову дозу можна збільшити до 7,5 мг двічі на день, зменшити до 2,5 мг двічі на день або відмінити препарат, залежно від ЧСС у стані спокою. Подвоюйте дозу не менше ніж з двотижневими інтервалами (у деяких пацієнтів може знадобитися повільніше титрування). Намагайтеся досягнути цільової дози (див. вище), а якщо це не вдається, то найвищої переносимої дози, орієнтуючись на ЧСС у стані спокою. Якщо ЧСС спокою утримується в межах від 50 до 60 уд/хв, слід продовжувати терапію в теперішній дозі. • Моніторуйте серцевий ритм, АТ та клінічний стан. • Коли припиняти титрування дози, знижувати дозу чи припиняти лікування – див. «Вирішення проблем». • Спеціально навчена медична сестра може допомогти у навчанні пацієнта, моніторингу ЧСС, веденні спостереження (персонально або по телефону) та титруванні дози
Вирішення проблем
• Слід зменшити дозу або припинити терапію, якщо ЧСС спокою постійно становить нижче 50 уд/хв; якщо виникли симптоми брадикардії: – перегляньте потребу в інших ЧСС-знижувальних препаратах або ліках, які впливають на метаболізацію івабрадину в печінці; – зробіть ЕКТ для виключення порушень ритму, інших, ніж синусова брадикардія; – розгляньте можливість пошуку вторинних причин брадиаритмії (наприклад, дисфункції щитоподібної залози). • Якщо у пацієнта розвивається персистуюча або тривала ФП під час терапії івабрадином, препарат слід відмінити. • Зорові порушення зазвичай минають, зникають у перші кілька місяців прийому івабрадину і не асоціюються із серйозною дисфункцією сітківки. Однак якщо вони викликають дискомфорт у пацієнта, слід розглянути можливість відміни івабрадину. • У разі непереносимості лактози або галактози (компоненти таблетки івабрадину), якщо з'являються симптоми, може виникнути потреба відмінити препарат
Поради пацієнтам
• Поясніть очікувану користь (див. «Для чого?»): препарат призначається для зменшення ризику госпіталізацій з приводу СН та серцево-судинної смерті. • З метою розпізнавання можливої брадикардії пацієнта слід заохочувати вимірювати і записувати свій пульс на регулярній основі. • Порадьте пацієнту повідомляти про побічні ефекти лікарю або медичній сестрі. Побічні ефекти внаслідок симптомної брадикардії: задишка, виснаженість, синкопе, запаморочення. • Інші побічні ефекти: світлові зорові феномени

¹Рекомендації в цій таблиці відображають експертну думку, засновану на значущих клінічних дослідженнях (щодо препаратів, схем титрування, цільових доз, моніторингу пацієнта, користі від терапії та побічних ефектів) і клінічному досвіді.

7.3.4. БРА

БРА рекомендовано призначати як альтернативний препарат лише тим хворим, які не переносять ІАПФ [182]. Показано, що кандесартан здатний зменшувати серцево-судинну смертність [182]. Валсартан продемонстрував вплив на частоту госпіталізацій, спричинених СН (але не на загальну частоту госпіталізацій), у хворих з HFrEF, які до того отримували ІАПФ [194].

ЕМА вивчала ефекти комбінованого застосування ІАПФ та БРА при HFrEF. Виявилося, що користь від такої терапії переважає ризики тільки у певній підгрупі хворих з HFrEF, які не можуть отримувати інше лікування. Таким чином, БРА як засіб лікування HFrEF показаний лише тим пацієнтам, які не переносять прийом ІАПФ через розвиток у них серйозних побічних ефектів. Призначення комбінації ІАПФ/БРА обмежується хворими з маніфестною HFrEF, які отримують бета-адреноблокатори, але не переносять АМР. Такі пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням.

7.3.5. Комбінація гідралазину та ізосорбиду динітрату

Однозначних доказів доцільності використання у всіх хворих з HFrEF цієї комбінації лікарських засобів у фіксованих дозах не існує. Позитивні результати були отримані лише в одному відносно невеликому дослідженні, яке проводилося виключно серед чоловіків ще до того, як для терапії СН стали призначати ІАПФ і бета-адреноблокатори [184]. Проте ці докази є недостатніми. Пізніше у РКВ, до якого залучили чорношкірих пацієнтів (нащадків осіб африканського походження), було встановлено, що у хворих з HFrEF III-IV ФК додавання гідралазину/ізосорбиду динітрату до звичайної терапії (ІАПФ, бета-адреноблокаторів і АМР) зменшує смертність та частоту госпіталізацій, спричинених СН. Однак ця рекомендація базується на результатах Veterans Administration Cooperative Study, до якого включали тих пацієнтів з маніфестною HFrEF, які приймали тільки дигоксин і діуретики [184].

Кораксан®

Івабрадин 10-15 мг на добу в 2 прийоми

Зменшує ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з СН^{1,2}



СКЛАД*. Кораксан® 5 мг: 1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду. Кораксан® 7,5 мг: 1 таблетка містить 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. В якості допоміжної речовини містить лактозу. **Лікарська форма*.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група*.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01EB17. **Фармакологічні властивості*.** Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування If-потоків, що контролює спонтанну діастолічну деполіризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин дозозалежно знижує ЧСС. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН.** Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення СН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. **Протипоказання*.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд./хв. до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ < 90/50 мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоканазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІІ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом. Вагітність, період годування груддю та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.** **Протипоказані комбінації:** сильні інгібітори СУР3A4, верапаміл та дилтіазем. **Нерекомендовані комбінації:** препарати, що подовжують інтервал QT, інгібітори СУР3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік. **Комбінації, які потребують застережень при застосуванні:** салуретики (гіазидни та петльові), інші інгібітори СУР3A4 помірної дії, стимулятори СУР3A4. **Особливості застосування*.** Особливі застереження. Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. Перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози слід проводити серійні вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. Аритмії: івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь. Якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином у врахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН та порушеннями внутрішньосудинної провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом. АВ-блокада II ступеня: івабрадин не рекомендований. Низька ЧСС: не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв.; якщо під час терапії ЧСС у спокої знижується < 50 уд./хв. або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС лишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають. Комбінація з блокаторами кальцевих каналів, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем): протипоказано. Пацієнти з ХСН IV класу за NYHA: застосовувати з обережністю. Інсульт: не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульту. Візуальна функція: пацієнтам з пігментним ретинітом слід призначати івабрадин з обережністю. Запобіжні заходи при застосуванні. Артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю. Фібриляція передсердь - кардіоаритмії: проводити ДС-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: слід контролювати АТ. Допоміжні речовини: до складу препарату входить лактоза. **Застосування у період вагітності або годування груддю*.** Протипоказано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*.** Необхідно брати до уваги можливе тимчасове виникнення зорових феноменів. **Спосіб застосування та дози*.** **Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії.** У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Якщо у пацієнтів після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. У разі відсутності симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити. **Лікування хронічної серцевої недостатності.** Рекомендована початкова доза івабрадину у пацієнтів віком до 75 років становить 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв. у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією. Для обох показань, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв. у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, необхідно поступово знизити дозу івабрадину до наступної меншої (та застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози). **Передозування*.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Побічні реакції*.** Дуже часто: зорові феномени (фосфени). Часто: головний біль, розмитий зір, запаморочення, брадикардія, АВ-блокада II ступеня (на ЕКГ - подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистола, неконтрольований кров'яний тиск, ФП. Нечасто: еозинфілія, гіперурікемія, неприємний смак, порушення зору, вертіго, підвищене серцевбиття, надшлуночкова екстрасистола, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіоедема, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідко: еритема, свербіж, кропив'янка, нещадження. Дуже рідко: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Упаковка*.** По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник*.** ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 50, rue Carnot, 92284 Сурен Седек, Франція.

* Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, затверджену наказом МОЗ України № 432 від 15.07.2015 р. (P/n № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02).

Продставництво Ле Лаборауар Серв'є в Україні: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40. www.servier.com

1. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376: 875-885.
2. Bohm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline inf uences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

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



7.4. Інші засоби з менш очевидним позитивним впливом на хворих з маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

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

7.4.1. Дигоксин та інші серцеві глікозиди

Доцільність призначення дигоксину можна обговорювати у хворих із синусовим ритмом та маніфестною HFrEF для зниження ризику госпіталізацій (як загальних, так і спричинених СН) [185]. Водночас вплив дигоксину у разі його призначення «поверх» бета-адреноблокаторів ніколи не вивчався. Ефекти дигоксину у пацієнтів з HFrEF та ФП у РКВ ще не досліджували. У нещодавніх роботах у хворих з ФП, які отримують дигоксин, виявлено потенційно вищий ризик випадків (смерть і госпіталізація, спричинена СН) [195, 196]. Проте цей висновок вважається суперечливим, оскільки, за даними іншого нещодавнього метааналізу (залучав результати, отримані не в РКВ), дигоксин не має негативного впливу на смертність у пацієнтів з ФП та супутньою СН, більшість із яких страждають на HFrEF [197].

Для хворих із маніфестною СН і ФП користь дигоксину полягає у його здатності уповільнювати високу частоту шлуночкових скорочень (ЧШС). Проте цей засіб рекомендовано для лікування HFrEF і ФП з високою ЧШС лише в тих випадках, якщо інші терапевтичні засоби призначити неможливо [196, 198-201]. Привертає увагу, що оптимальна частота шлуночкового ритму для пацієнтів з СН і ФП ще не встановлена, хоча превалюють докази, згідно з якими жорсткий контроль ЧСС має негативний вплив. За сучасними поглядами, у спокої рекомендовано підтримувати ЧШС у межах 70-90 уд/хв, хоча в одному випробуванні було встановлено, що ЧШС із частотою до 110 уд/хв може бути ще прийнятним [202]. Ці дані потребують подальшої перевірки.

Пацієнт, який приймає дигіталіс, має перебувати під спостереженням фахівця. Враховуючи розподіл та кліренс цього препарату, слід бути обережним при його призначенні жінкам, особам похилого віку та хворим зі зниженою функцією нирок. В останніх слід віддавати перевагу дигітоксину.

7.4.2. n-3 поліненасичені жирні кислоти

n-3 поліненасичені жирні кислоти (n-3 ПНЖК), за даними масштабного РВК, демонструють

невеликий лікувальний ефект [186]. Препарати n-3 ПНЖК відрізняються один від одного за своїм складом і дозами. Вплив на кумулятивну кінцеву точку серцево-судинних смертності та госпіталізації продемонстрували лише препарати, у яких вміст етилових естерів ейкозапентаєнової (ЕПК) та декозагексаєнової кислот (ДГК) становив не менше 85% (850 мг/г). Препарати, які містять <850 мг/г n-3 ПНЖК, не мають позитивного впливу ані при HFrEF, ані у пацієнтів, які перенесли ІМ [203]. Можна обговорювати доцільність призначення препаратів n-3 ПНЖК із вмістом етилових естерів ЕПК і ДГК 850-882 мг у середньому співвідношенні 1,0:1,2 як засобу додаткового лікування у хворих з маніфестною HFrEF, які вже отримують оптимальну рекомендовану терапію ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатором і АМР.

7.5. Засоби, не рекомендовані (з не доведеним позитивним впливом) для хворих із маніфестною СН та зниженою ФВ ЛШ

7.5.1. Інгібітори 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А редуктази (статини)

Хоча статини знижують смертність і захворюваність у пацієнтів з хворобами атеросклеротичного генезу, вони не здатні покращувати прогноз при HFrEF. У більшості клінічних випробувань статинів СН була критерієм виключення (оскільки залишалося не визначено, чи мають статини позитивний вплив) [204]. У 2 масштабних РКВ, у яких вивчалася ефективність статинів при хронічній СН, не вдалося продемонструвати ніякої позитивної дії цих препаратів [205]. Отже, існуючі докази не підтримують необхідність лікування статинами більшості хворих із хронічною СН. Проте у пацієнтів, які вже отримували статини у зв'язку з ІХС і/або гіперліпідемією, має бути розглянуто питання про продовження такої терапії.

7.5.2. Пероральні антикоагулянти та антитромботична терапія

За винятком ФП (як при HFrEF, так і при HFpEF), не існує доказів того, що пероральні антикоагулянти зменшують смертність/захворюваність порівняно з плацебо або аспірином [206, 207]. Нині тривають дослідження, у яких вивчаються нові пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К, у хворих з HFrEF. Пацієнти з HFrEF, які отримують пероральні антикоагулянти для лікування супутньої ФП або корекції ризику венозної тромбоемболії,

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

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Не рекомендується призначати тіазолідиндіони (глітазони) пацієнтам з СН, оскільки такі засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації внаслідок цього	III	A	209, 210
Не рекомендується призначати НПЗП або інгібітори циклооксигенази 2 типу пацієнтам з СН, оскільки такі засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації внаслідок цього	III	B	211-213
Не рекомендується призначати дилтіазем або верапаміл пацієнтам з HFrEF, оскільки такі засоби збільшують ризик погіршення перебігу СН і потреби в госпіталізації внаслідок цього	III	C	214
Не рекомендується додавати БРА (або інгібітор реніну) до комбінованого лікування ІАПФ з АМР у пацієнтів з СН, оскільки це збільшує ризик розвитку ниркової дисфункції та гіперкаліємії	III	C	

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

мають продовжувати цю терапію. Детальнішу інформацію наведено в підрозділі 10.1.

Також не існує доказів, які б доводили наявність позитивного впливу антитромбоцитарних засобів (у тому числі ацетилсаліцилової кислоти) у хворих з СН без супутньої ІХС. З іншого боку, ці засоби суттєво збільшують ризик шлунково-кишкових кровотеч, зокрема в осіб похилого віку.

7.5.3. Інгібітори реніну

За даними одного дослідження, аліскірен (прямий інгібітор реніну) не здатний покращувати прогноз у хворих, госпіталізованих з приводу СН, ані через 6, ані через 12 міс лікування [208]. Зараз цей препарат не рекомендований для використання замість ІАПФ або БРА.

7.6. Засоби, не рекомендовані (оскільки вважається, що можуть завдати шкоди) для хворих із маніфестною СН зі зниженою ФВ ЛШ

7.6.1. Антагоністи кальцію

Недигідропіридинові антагоністи кальцію не показані для лікування хворих з HFrEF. Було продемонстровано, що дилтіазем і верапаміл у таких хворих небезпечні [214].

Існують різні дигідропіридинові антагоністи кальцію. Відомо, що деякі з них підвищують симпатичний тонус і мають негативний профіль безпечності при HFrEF. Безпечність застосування у цих пацієнтів доведено лише для амлодипіну [215] і фелодипіну [216], які можна призначати тільки за наявності відповідних показань.

8. Нехірургічні апаратні методи лікування СН зі зниженою ФВ

У цьому розділі представлено рекомендації щодо застосування ІКД та СРТ. На сьогодні визнано недостатніми докази на підтримку інших терапевтичних технологій, таких як активація барорефлексу [217], вагусна стимуляція [218], діафрагмальна стимуляція [219, 220] та модуляція серцевої скоротливості [221, 222]; тому потрібні подальші дослідження. Імплантовані пристрої для моніторингу аритмій або параметрів гемодинаміки обговорюються в інших розділах цих рекомендацій.

8.1. Імплантований кардіовертер-дефібрилятор

Значна частина смертей серед хворих на СН, особливо осіб з помірними симптомами, відбувається раптово і несподівано. Багато з них зумовлені електричними розладами, такими як шлуночкові аритмії, брадикардія та асистолія, хоча причиною в деяких випадках є коронарні, церебральні або аортальні судинні події. Методи лікування, які сповільнюють прогресування серцево-судинного захворювання, зменшують річну частоту випадків раптової смерті, але можуть мати незначний ефект на ризик протягом життя й аритмічні події, коли вони відбуваються. ІКД ефективні в попередженні брадикардії та корекції потенційно летальних шлуночкових аритмій. Деякі антиаритмічні препарати здатні зменшувати частоту розвитку тахіаритмій і випадків раптової смерті, але вони не зменшують загальної смертності та можуть її збільшувати.

8.1.1. Вторинна профілактика раптової серцевої смерті

Порівняно з терапією аміодароном ІКД зменшує смертність у хворих, які вижили після зупинки серця, та у пацієнтів, які перенесли стійкі симптомні шлуночкові аритмії. ІКД рекомендується таким хворим, якщо метою є підвищення виживання; під час прийняття рішення про імплантацію слід враховувати думку пацієнтів та якість їх життя, ФВ ЛШ (переваги щодо покращення виживання не встановлені при ФВ ЛШ >35%), а також виключити інші захворювання, які можуть спричинити смерть протягом наступного року [223–225].

8.1.2. Первинна профілактика раптової серцевої смерті

Хоча аміодарон міг зменшувати смертність у ранніх дослідженнях при СН [242, 243], сучасні дослідження, проведені після широкого впровадження терапії бета-адреноблокаторами, демонструють, що цей антиаритмічний засіб не знижує смертність

у пацієнтів з HFrEF [227, 244, 245]. Дронедарон [246, 247] та антиаритмічні препарати І класу [246, 248] не слід застосовувати для профілактики аритмій у цій популяції. Деякі рекомендовані засоби терапії, включно з бета-адреноблокаторами, АМР, сакубітрилом/валсартаном та водіями ритму з функцією СРТ (СРТ-В), зменшують ризик раптової смерті (див. розділ 7).

ІКД зменшує частоту випадків раптової аритмічної смерті у пацієнтів з HFrEF [249, 250]. У пацієнтів з помірною або тяжкою СН ефект запобігання раптовій смерті може бути частково чи повністю знівелюваний почастішанням випадків смерті внаслідок погіршення СН [227]. У пацієнтів з м'якою СН (II ФК за NYHA) ІКД здатний запобігти близько двом смертям на рік на кожні 100 імплантованих пристроїв [227]. У середньому пацієнти з ІХС мають вищий ризик раптової смерті, ніж пацієнти з ДКМП, і тому, хоча відносні переваги схожі, абсолютна користь більша в пацієнтів з ІХС [249]. Пацієнти з більшою

Рекомендації щодо встановлення ІКД у пацієнтів з СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Вторинна профілактика Встановлення ІКД рекомендується для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності у пацієнтів, які відновилися після шлуночкової аритмії з гемодинамічною нестабільністю, якщо очікувана тривалість їх життя в задовільному функціональному стані становить >1 року	I	A	223–226
Первинна профілактика Встановлення ІКД рекомендується для зменшення ризику раптової смерті та загальної смертності у пацієнтів із симптомною СН (II-III ФК за NYHA) та ФВ ЛШ ≥35%, незважаючи на ≥3 міс оптимальної медикаментозної терапії, за умови якщо очікувана тривалість їх життя в задовільному функціональному стані значно довше 1 року і вони мають:			
• ІХС (за винятком ІМ у попередні 40 днів – див. нижче)	I	A	149, 156, 227
• ДКМП	I	B	156, 157, 227
Імплантація ІКД не рекомендується протягом 40 днів після ІМ, оскільки в цей проміжок часу не покращує прогноз	III	A	158, 228
ІКД не рекомендуються пацієнтам IV ФК за NYHA з тяжкими симптомами, стійкими до фармакотерапії, якщо вони не є кандидатами на СРТ, встановлення пристроїв допомоги шлуночкам або трансплантацію серця	III	C	229-233
Пацієнти мають бути ретельно обстежені досвідченим кардіологом перед заміною генератора, оскільки цілі надання допомоги, потреби пацієнта і клінічний стан можуть змінюватися	IIa	B	234-238
Зовнішній портативний ІКД може бути запропонований пацієнтам з СН та ризиком раптової серцевої смерті на обмежений проміжок часу або в якості мосту до встановлення імплантованого приладу	IIb	C	239-241

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

тривалістю комплексу QRS також можуть отримати більшу користь від ІКД, але цим пацієнтам часто показана СРТ [227, 251].

Два РКВ не продемонстрували користі в пацієнтів, яким було імплантовано ІКД протягом 40 днів після ІМ [158, 228]. Хоча кількість раптових аритмічних смертей зменшилася, на противагу цьому зросла частота випадків не аритмічної смерті. Відповідно, ІКД протипоказані в цей період. Зовнішній портативний дефібрилятор може бути запропонований, якщо ризик виникнення фібриляції шлуночків у пацієнта вважається високим, однак на підтримку цього бракує доказів, отриманих у рандомізованих дослідженнях [239–241].

Імплантація ІКД рекомендується лише після адекватної спроби (щонайменше 3 міс) оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ), якщо вона не забезпечила збільшення ФВ ЛШ до показників $>35\%$. Однак в одному з двох визначних досліджень, на яких базуються ці рекомендації, брали участь пацієнти з ФВ ЛШ $>30\%$. Менше ніж 400 пацієнтів з ФВ ЛШ 30–35% були залучені до цих визначних досліджень, і хоча в них не виявлено статистичної взаємодії між лікувальними ефектами та ФВ ЛШ, докази користі є менш надійними у цій групі пацієнтів.

Консервативне програмування з довгими затримками між розпізнаванням ритму та дією ІКД [252] драматично зменшує ризик як невідповідних (унаслідок артефактів або ФП), так і відповідних, але непотрібних (при шлуночкової тахікардії, що сама по собі переривається) спрацювань дефібрилятора [252–254].

У пацієнтів з тривалістю QRS ≥ 130 мс доцільніше розглянути можливість встановлення дефібрилятора з функцією СРТ (СРТ-Д), ніж ІКД. За детальнішою інформацією зверніться до рекомендацій з СРТ (підрозділ 8.2).

ІКД не рекомендується пацієнтам IV ФК за NYHA з тяжкими симптомами, стійкими до фармакотерапії, які не є кандидатами на СРТ, встановлення пристроїв допомоги шлуночкам або трансплантацію серця, оскільки у таких пацієнтів очікувана тривалість життя є дуже обмеженою і вони, імовірно, помруть від насосної недостатності.

У пацієнтів із серйозними коморбідними захворюваннями, очікувана тривалість життя яких не набагато перевищує один рік, також малоімовірна користь від застосування ІКД [229–233].

Пацієнтів слід проконсультувати щодо мети встановлення ІКД, ускладнень, пов'язаних з імплантацією та активацією пристрою (особливо щодо

невідповідних шоків), а також стосовно обставин, за яких пристрій може бути деактивований (термінальна стадія захворювання) чи вилучений (інфекція, відновлення функції ЛШ) [255].

Якщо перебіг СН погіршується, питання про деактивацію ІКД може розглядатися після належного обговорення з пацієнтом та опікуном (опікунами).

Якщо генератор ІКД вичерпав свій ресурс або потребує вилучення, не слід автоматично виконувати заміну [234–238]. Пацієнт має бути ретельно обстежений досвідченим кардіологом перед заміною генератора. Цілі лікування за цей час могли змінитися, ризик фатальної аритмії міг зменшитися, а ризик не аритмічної смерті — збільшитися. Дещо суперечливим є питання, чи потребують імплантації наступного пристрою пацієнти, у яких ФВ ЛШ значно покращилася, і які не потребували апаратної терапії за весь термін служби ІКД [234–238].

Підшкірні дефібрилятори можуть бути так само ефективні, як і традиційні ІКД, але асоціюватися з меншим ризиком процедури імплантації [256, 257]. Їхні переваги можуть бути корисними у пацієнтів з утрудненим доступом або в тих, що потребують вилучення ІКД через інфекцію. Пацієнти повинні бути ретельно відібрані для застосування цього типу пристроїв, оскільки вони мають обмежену здатність впливати на серйозну брадиаритмію, не спроможні до ведення ритму при тахікардії і у них відсутня функція СРТ. Очікуються результати серйозних РКВ цих пристроїв, які нададуть більше даних про їхню безпечність та ефективність [258, 259].

Портативний ІКД (зовнішній дефібрилятор з електродами, закріпленими на вдягнутому жилеті), що здатний розпізнавати і переривати шлуночкову тахікардію (ШТ)/фібриляцію шлуночків, може бути запропонований на обмежений термін деяким пацієнтам з СН та високим ризиком раптової смерті, які не підходять для імплантації ІКД (наприклад, пацієнтам з низькою ФВ ЛШ після гострого ураження міокарда доти, доки не відновиться функція ЛШ; пацієнтам, які очікують на пересадку серця) [239–241, 260]. Однак проспективних РКВ, у яких вивчався б цей пристрій, не опубліковано.

За детальними рекомендаціями щодо застосування та показань до встановлення ІКД звертайтеся до рекомендацій ЄТК/Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) з шлуночкових тахіаритмій та раптової серцевої смерті [260].

8.2. Серцева ресинхронізуюча терапія

CPT покращує функцію серця у правильно відібраних пацієнтів, полегшує симптоми [286], покращує самопочуття [286] і зменшує захворюваність та смертність [266]. За покращенням показника років якісного життя (QALYs) при застосуванні CPT у пацієнтів з помірно-тяжкою СН дві третини хворих можна віднести до категорії покращення якості життя, а одну третину — до категорії подовження тривалості життя [287].

Лише в дослідженнях COMPANION [265] та CARE-HF [262, 263] порівнювали ефекти від застосування CPT та медикаментозної терапії, яка проводилася згідно з рекомендаціями. У більшості інших досліджень порівнювалися CPT-Д (дефібрилятори з функцією CPT) та ІКД, а в деяких порівнювалися CPT-В (водії ритму з функцією CPT) з резервною стимуляцією. Запобігання летальній брадикардії може бути важливим корисним механізмом, який є спільним для всіх стимулюючих пристроїв. На початку дослідження CARE-HF 25% пацієнтів мали серцевий ритм спокою ≤ 60 уд/хв [262-264]. Якщо запобігання брадикардії важливе, ефект CPT здаватиметься більшим у дослідженнях без апаратної терапії в контрольній групі.

У більшості досліджень CPT критерієм включення була ФВ ЛШ $< 35\%$, проте в дослідження RAFT [267] та MADIT-CRT [268, 269] включали хворих з ФВ ЛШ $< 30\%$, тоді як у дослідження REVERSE [270-272] — $< 40\%$, BLOCK-HF [274] — $< 50\%$. Було рандомізовано відносно невелику кількість пацієнтів з ФВ ЛШ 35-40%, але метааналіз індивідуальних даних учасників не виявив зменшення ефекту CPT у цій групі [266].

Не всі пацієнти добре відповідають на CPT [286]. За деякими характеристиками можна передбачити покращення показників захворюваності та смертності, ступінь зворотного ремоделювання є одним із таких показників, і це найважливіший механізм дії CPT. У пацієнтів з ішемічною етіологією не слід очікувати значного покращення функції ЛШ через рубцеві зміни міокарда, сприятливе ремоделювання яких є малоймовірним [288]. Жінки можуть відповідати на терапію краще, ніж чоловіки, можливо, через менші розміри тіла та серця [273, 285, 289]. Ширина комплексу QRS є предиктором відповіді на CPT і слугувала критерієм включення в усіх рандомізованих дослідженнях. Але морфологія QRS також була пов'язана зі сприятливим ефектом CPT. Деякі дослідження показали, що пацієнти з морфологією

блокади лівої ніжки пучка Гіса схильні краще відповідати на CPT, тоді як у пацієнтів без морфології блокади лівої ніжки пучка Гіса результати не такі переконливі. Проте пацієнти з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса часто мають більшу тривалість QRS, і нині точаться дебати навколо питання, який із показників — тривалість чи морфологія QRS — є головним предиктором сприятливої відповіді на CPT. Докази, отримані у двох метааналізах індивідуальних даних учасників досліджень, вказують на те, що після врахування тривалості QRS недостатньо підстав вважати морфологію QRS чи етіологію захворювання надійними предикторами впливу CPT на захворюваність та смертність [266, 273]. Крім того, в жодному з визначених досліджень пацієнтів не відбирали за морфологією QRS, статтю чи ішемічною етіологією, і жодне з досліджень не мало достатньої статистичної потужності для підгрупових аналізів.

Результати дослідження Echo-CRT [283, 284] та метааналізу індивідуальних даних учасників [266] свідчать про можливу шкоду від CPT при тривалості QRS < 130 мс, тому імплантація пристрою CPT не рекомендується в цієї категорії хворих [266, 283, 284].

Якщо пацієнту показано встановлення ІКД і він має синусовий ритм із тривалістю QRS ≥ 130 мс, то можливість імплантації CPT-Д має бути розглянута при QRS 130-149 мс і рекомендується при QRS ≥ 150 мс. Однак якщо головною метою імплантації CPT є полегшення симптомів, клініцист може обирати між CPT-В і CPT-Д, залежно від того, який із цих пристроїв він вважатиме найбільш відповідним. Клінічна практика в різних країнах суттєво відрізняється. Єдине рандомізоване дослідження, в якому порівнювалися CPT-В та CPT-Д [265], не продемонструвало відмінностей показників захворюваності та смертності при застосуванні зазначених технологій [288]. Якщо первинною метою імплантації CPT є покращення прогнозу, то більшість доказів свідчать на користь застосування CPT-Д у пацієнтів II ФК за NYHA і CPT-В у пацієнтів III-IV ФК. Не ясно, чи зменшує CPT потребу в ІКД (за рахунок зменшення тягаря аритмії) та чи збільшує користь від ІКД (зменшуючи рівні смертності внаслідок погіршення СН, що призводить до збільшення періоду життя з ризиком розвитку аритмії).

В умовах зниженої ФВ ЛШ стимуляція ПШ може загострити серцеву диссинхронію. Цьому може запобігти CPT, яка здатна покращувати прогноз пацієнта [274, 275, 277, 290]. Проте різниці між наслідками лікування не спостерігалось при застосуванні CPT

Рекомендації з імплантації пристроїв СРТ пацієнтам з СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело**
СРТ рекомендується симптомним пацієнтам з СН, синусовим ритмом, тривалістю QRS ≥150 мс з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса та ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	I	A	261-272
СРТ слід розглянути у симптомних пацієнтів з СН, синусовим ритмом, тривалістю QRS ≥150 мс без морфології блокади лівої ніжки пучка Гіса та з ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	IIa	B	261-272
СРТ рекомендується симптомним пацієнтам з СН, синусовим ритмом, тривалістю QRS 130-149 мс з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса та ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	I	B	266, 273
СРТ можна розглянути у симптомних пацієнтів з СН, синусовим ритмом, тривалістю QRS 130-149 мс без морфології блокади лівої ніжки пучка Гіса та з ФВ ЛШ ≤35%, яка зберігається, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності	IIb	B	266, 273
СРТ більшою мірою, ніж стимуляція ПШ, рекомендується з метою зменшення захворюваності у пацієнтів з HFrEF, незалежно від ФК за NYHA, які мають показання до стимуляції шлуночків і високий ступінь АВ блокади. Це також стосується пацієнтів з ФП (див. підрозділ 10.1)	I	A	274-277
СРТ слід розглянути у пацієнтів з ФВ ЛШ ≤35% та III-IV* ФК за NYHA, незважаючи на ОМТ, з метою полегшення симптомів, зменшення захворюваності та смертності; за наявності ФП та тривалості QRS ≥130 мс слід переконатися у тому, що буде забезпечена бівентрикулярна стимуляція або можливе відновлення синусового ритму	IIa	B	275, 278-281
У пацієнтів з HFrEF, яким було встановлено традиційний водій ритму або ІКД, і в яких згодом перебіг СН погіршився, незважаючи на ОМТ, і при цьому спостерігається велика пропорція стимуляції ПШ, можна розглянути можливість застосування СРТ. Це не стосується пацієнтів зі стабільним перебігом СН	IIb	B	282
СРТ протипоказана пацієнтам із тривалістю QRS <130 мс	III	A	266, 283-285

*Слід розважливо підходити до прийняття рішення у пацієнтів з термінальною стадією СН, яких краще вести консервативно, ніж застосовувати лікування для покращення симптомів чи прогнозу.

** Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

або стимуляції ПШ за даними підгрупового аналізу дослідження RAFT [267] та у пацієнтів без HFrEF у дослідженні BioPACE [291]. З урахуванням усіх доказів СРТ більшою мірою, ніж стимуляція ПШ, рекомендується до застосування у пацієнтів з HFrEF з метою зменшення захворюваності незалежно від ФК за NYHA, якщо вони мають показання до шлуночкової стимуляції, хоча чіткого впливу на смертність не спостерігалось. У пацієнтів з HFrEF, яким було встановлено традиційний водій ритму або ІКД, і в яких згодом перебіг СН погіршився з великим відсотком стимуляції ПШ, незважаючи на проведення ОМТ, слід розглянути можливість вдосконалення стимуляції із застосуванням СРТ.

Тільки у двох невеликих дослідженнях порівнювали ефекти від лише фармакотерапії та СРТ у пацієнтів з ФП, і отримали неоднозначні результати. Деякі дослідження вказують на перевагу СРТ над стимуляцією ПШ у пацієнтів, які підлягають абляції атріовентрикулярного вузла [275, 277, 290]. Однак СРТ не є показанням для здійснення абляції АВ вузла, за винятком рідкісних випадків, коли ЧШС залишається постійно високою (>110 уд/хв), незважаючи на спроби фармакологічного контролю частоти. Аналіз результатів дослідження RAFT у підгрупі пацієнтів з ФП не виявив користі від СРТ-Д порівняно з ІКД, хоча слід зазначити, що менше ніж у половини пацієнтів досягалося >90% бівентрикулярного захоплення [276]. Обсерваційні дослідження

встановили, що при бівентрикулярному захопленні <98% прогноз пацієнтів з СРТ погіршується [277]. Не зовсім ясно, що відображає ця асоціація – втрату ресинхронізації (на що можна вплинути шляхом програмування пристрою), неналежне встановлення електрода в ЛШ (чого можна уникнути під час імплантації) чи більшу складність стимуляції значно зміненого хворобою міокарда (що не піддається корекції за допомогою вищезгаданих заходів). Це спостереження не було підтверджено у рандомізованому дослідженні.

Досі не підтверджено цінності візуалізаційних тестів на диссинхронію під час відбору пацієнтів на СРТ [292]. У пацієнтів з великими розмірами міокардіального рубця важче досягнути покращення функції ЛШ при застосуванні СРТ, але це справедливо для будь-якого лікування HFrEF і не обов'язково свідчить про меншу клінічну користь [293]. Пороги стимуляції є вищими у рубцево зміненому міокарді, і при встановленні електрода за можливості слід уникати цих ділянок [294, 295]. Хоча пацієнти з великим рубцем у дійсності мають гірший прогноз, бракує доказів того, що вони отримують менше користі від СРТ [266].

За рекомендаціями щодо процедури імплантації пристроїв звертайтеся до відповідних документів зі стимуляції та СРТ. Цінність спроб оптимізації АВ чи ВВ інтервалів після імплантації з використанням ехо- або електрокардіографічних критеріїв чи змін АТ не визначено, але такі спроби можна розглядати у пацієнтів з недостатнім ефектом СРТ [296, 297].

8.3. Інші імплантовані електричні пристрої

Для пацієнтів з HFrEF, які залишаються симптомними, незважаючи на ОМТ, і не мають показань до СРТ, запропоновано нові засоби апаратної терапії, які в деяких випадках затверджені для клінічного застосування у кількох країнах Європейського Союзу, але триває їх вивчення у дослідженнях.

Модуляція серцевої скоротливості (МСС) схожа за принципом на СРТ, але включає не збуджуючу електричну стимуляцію шлуночка під час абсолютного рефрактерного періоду для підвищення скоротливої продуктивності міокарда без активації екстрасистолічних скорочень. МСС вивчалася у пацієнтів з HFrEF II-III ФК за NYHA та нормальною тривалістю QRS (<120 мс) [221, 222]. Метааналіз індивідуальних даних учасників дослідження виявив підвищення толерантності

до навантажень (за піковим споживанням кисню) і якості життя (за Міннесотським опитувальником життя з СН). Таким чином, МСС можна розглядати як терапевтичну опцію в окремих пацієнтів з СН. Залишається встановити вплив МСС на захворюваність та смертність при СН.

У більшості інших пристроїв, які наразі вивчаються, використовується принцип модифікації активності автономної нервової системи шляхом цілеспрямованої електричної стимуляції [298, 299]. Ці підходи включають стимуляцію блукаючого нерва, стимуляцію спинного мозку, абляцію каротидного вузла та денервацію нирок, проте жоден з пристроїв не покращував симптоми чи прогноз у РКВ.

Пристрої для дистанційного моніторингу обговорюються в розділі 14.

9. Лікування СН зі збереженою ФВ

У той час як існує чітка погодженість, що діагностичним критерієм HFrEF є ФВ ЛШ <40%, немає точного визначення HFmrEF. Відповідно до визначення, яке надано в цьому документі (див. розділ 3), для постановки діагнозу HFrEF необхідно, щоб ФВ ЛШ становила $\geq 50\%$, а пацієнтів із ФВ ЛШ між 40 та 49% слід відносити до категорії HFmrEF (СН із середньою (mid-range) ФВ, деталі викладено в розділі 3). Пацієнти з HFmrEF здебільшого включалися до досліджень HFrEF. Відповідно, рекомендації, викладені в цьому розділі, можна застосовувати до пацієнтів з HFmrEF та HFrEF. Оскільки з'являються нові дані та результати аналізів, зрештою, стане можливим розробити окремі рекомендації для кожного з фенотипів.

У клінічній практиці та клінічних дослідженнях дещо менша частка пацієнтів з HFrEF та HFmrEF порівняно з пацієнтами з HFrEF отримувала діуретики, бета-адреноблокатори, АМР та ІАПФ або БРА [166, 300-302]. Це може відображати лікування коморбідних серцево-судинних захворювань, таких як гіпертензія, ІХС та ФП, або екстраполяцію результатів досліджень у хворих з відповідними станами, у яких показано зменшення частоти нових випадків СН [127], або неспроможність розрізнити рекомендації для HFrEF та HFmrEF/HFrEF, або переконаність у тому, що у клінічних дослідженнях доведені переваги від застосування цих препаратів.

Патофізіологія HFrEF та HFmrEF є гетерогенною, і вони асоційовані з різними фенотипами, які включають різноманітні супутні серцево-судинні захворювання (такі як ФП, АГ, ІХС, легенева гіпертензія) та не серцево-судинні захворювання (діабет, хронічну хворобу нирок – ХХН, анемію, дефіцит заліза, ХОЗЛ та ожиріння) [303, 304]. Порівняно з пацієнтами з HFrEF госпіталізації і смерті серед пацієнтів з HFmrEF/HFrEF, імовірно, частіше зумовлені не серцево-судинними причинами [305, 306]. Тому необхідно проводити скринінг на серцево-судинні та не серцево-судинні коморбідності та в разі їх виявлення застосовувати лікувальні стратегії, які доведено покращують симптоми, самопочуття або прогноз і при цьому не загострюють перебіг СН (див. розділ 11).

До цього часу не було переконливо доведено ефективність жодного лікування щодо зменшення захворюваності або смертності серед пацієнтів з HFrEF або HFmrEF. Проте оскільки ці пацієнти здебільшого похилого віку, мають виражені симптоми та часто

низьку якість життя [307], важливими цілями терапії можуть бути полегшення симптомів та покращення самопочуття [308].

9.1. Вплив лікування на симптоми СН зі збереженою ФВ

Діуретики завжди зменшують застійні явища, якщо вони присутні, і таким чином полегшують симптоми СН. Позитивний вплив діуретиків на симптоми доведено в усьому спектрі ФВ ЛШ [178, 179].

Бракує доказів позитивного впливу на симптоми для бета-адреноблокаторів та АМР в цієї категорії пацієнтів. Суперечливими є докази покращення симптомів у пацієнтів, які приймали БРА (лише для кандесартану показано покращення ФК за NYHA) [309, 310], а також ІАПФ [311].

9.2. Вплив лікування на госпіталізації з приводу СН при СН зі збереженою ФВ

У пацієнтів із синусовим ритмом отримано деякі докази того, що небіволол [173, 312, 313], дигоксин [314], спіронолактон [301] та кандесартан [310] можуть зменшувати частоту госпіталізацій з приводу СН. У пацієнтів з ФП бета-адреноблокатори не продемонстрували ефективності, а дигоксин не вивчався. Докази на підтримку БРА [315] чи ІАПФ [311] непереконливі.

9.3. Вплив лікування на смертність при СН зі збереженою ФВ

У жодному з досліджень ІАПФ, БРА, бета-адреноблокатори та АМР не зменшували смертність серед хворих з HFrEF або HFmrEF. Однак у старших пацієнтів з HFrEF, HFrEF або HFmrEF небіволол зменшував частоту настання комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть або серцево-судинну госпіталізацію [173, 312], без достовірного взаємозв'язку між лікувальним ефектом та початковою ФВ ЛШ [313].

9.4. Інші міркування

Пацієнти з ФП мають отримувати антикоагулянт для зменшення ризику тромбоемболічних подій (детальніше див. в рекомендаціях ЄТК з ФП [316]). Антитромбоцитарні засоби з цією метою не ефективні. Ниркова дисфункція, яка є досить поширеною в цій популяції, може стати протипоказанням або підвищувати ризик кровотечі під час прийому нових пероральних антикоагулянтів (NOAC).

Рекомендації з лікування хворих з СН зі збереженою ФВ та із проміжною ФВ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Рекомендується проводити серед пацієнтів з HFrEF або HFmrEF скринінг на серцево-судинні та не серцево-судинні коморбідності та в разі їх виявлення застосовувати безпечні й ефективні втручання з доведеним позитивним впливом на симптоми, самопочуття та/або прогноз	I	C	
Рекомендується призначати діуретики пацієнтам з HFrEF або HFmrEF за наявності ознак застою з метою полегшення симптомів та проявів	I	B	178, 179

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

Оптимальна ЧШС у пацієнтів з HFmrEF/HFrEF та ФП не встановлена, і агресивний контроль частоти може бути шкідливим. Також не встановлено, яким препаратом (дигоксин, бета-адреноблокатори або антагоністи кальцію, що знижують ЧСС) чи їх комбінаціям слід надавати перевагу. Верапаміл або дилтіазем не слід поєднувати з бета-адреноблокатором. Недостатньо даних, щоб рекомендувати стратегії абляції (легеневих вен чи АВ вузла) при HFrEF чи HFmrEF.

Деякі докази свідчать про важливість лікування гіпертензії, яка здебільшого є систолічною, у хворих з HFmrEF/HFrEF [127, 317]. Прийнятними для цього засобами вважаються ІАПФ, БРА та АМР, але бета-адреноблокатори можуть менш ефективно знижувати систолічний АТ. У нещодавньому дослідженні показано, що пацієнтам з гіпертензією та HFrEF або HFmrEF не слід призначати БРА (олмесартан), якщо вони отримують ІАПФ або бета-адреноблокатор [318].

В якості орального гіпоглікемічного препарату першої лінії пацієнтам з HFrEF та HFmrEF слід призначати метформін [319] (також див. підрозділ 11.6). У нещодавньому дослідженні емпагліфлозину показано зниження АТ і зменшення маси тіла, імовірно, за рахунок індукованої глюкозурії та осмотичного діурезу. Застосування препарату асоціювалося зі зменшенням частоти госпіталізацій з приводу СН і серцево-судинної смертності [130]. Проте агресивне лікування дисглікемії може бути шкідливим [153, 320].

Ішемія міокарда може додатково зумовлювати симптоми, захворюваність та смертність, і її слід враховувати під час обстеження пацієнтів. Проте є лише окремі спостереження, які доводять, що реваскуляризація покращує симптоми чи прогноз.

Пацієнтів зі стенокардією слід вести за тими самими принципами, що й пацієнтів з HFrEF [112].

Пацієнти з HFrEF та HFmrEF мають знижену толерантність до навантажень, яка зазвичай поєднується з посиленою відповіддю АТ на навантаження та хронотропною недостатністю. Комбіноване тренування на витривалість/стійкість видається безпечним для пацієнтів з HFrEF та HFmrEF і покращує фізичну продуктивність (що відображає підвищене споживання кисню), функціонування та діастолічну функцію [307, 321].

10. Аритмії та розлади провідності

Амбулаторне електрокардіографічне моніторування можна застосовувати для дослідження симптомів, які, імовірно, зумовлені аритміями [322–324], проте існує недостатньо доказів на підтримку рутинного систематичного моніторування в усіх пацієнтів з СН для діагностики тахі- та брадиаритмій. Не доведено, що клінічні рішення, прийняті на підставі даних рутинного амбулаторного електрокардіографічного моніторування, покращують результати лікування хворих на СН.

Амбулаторний запис ЕКГ виявляє передчасні шлуночкові комплекси практично в усіх пацієнтів з СН. Поширеними є епізоди асимптомних нестійких ШТ, частота яких збільшується разом з наростанням тяжкості СН і шлуночкової дисфункції, вказуючи на несприятливий прогноз, але вони майже не становлять цінності для розрізнення прогнозу раптової смерті чи смерті внаслідок прогресування СН [316, 325]. Брадикардія і паузи також часто спостерігаються, особливо вночі, коли парасимпатична активність переважає над симпатичною; апное уві сні може бути пусковим чинником [326–328]. Паузи асоціюються з несприятливим прогнозом у пацієнтів з ІХС та дисфункцією ЛШ [329]. Брадиаритмії можуть робити вагомий внесок у механізми раптової смерті при СН [330].

10.1. Фібриляція передсердь

ФП є найпоширенішою аритмією при СН, незалежно від значень ФВ ЛШ; вона підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень (особливо інсульту) і може порушувати функцію серця, призводячи до погіршення симптомів СН [316]. Вторинна СН, викликана ФП, має набагато сприятливіший прогноз [331], але ФП, що вперше розвивається у пацієнта зі встановленим діагнозом СН, асоціюється з гіршим прогнозом, імовірно, за рахунок того, що вказує на більш тяжкий стан пацієнта і одночасно порушує серцеву функцію [332, 333].

Пацієнти з хронічною СН та постійною ФП мають гірший прогноз, ніж особи із синусовим ритмом, хоча це здебільшого пояснюється старшим віком та тяжкістю СН [332, 333]. Персистуюча ЧШС >150 уд/хв може зумовити HFrEF, яка отримує зворотний розвиток після досягнення контролю частоти або відновлення ритму («тахікардіоміопатія») [334, 335]. ФП слід класифікувати та вести відповідно до існуючих рекомендацій (уперше діагностований епізод, пароксизмальна, персистуюча, тривало персистуюча чи постійна), враховуючи те, що не завжди можна визначити дійсну тривалість епізоду, а також

можливість виникнення в минулому нерозпізнаних епізодів [316].

Наступні заходи слід здійснити у пацієнтів з СН та ФП, незалежно від ФВ ЛШ, особливо при вперше діагностованому епізоді ФП або пароксизмальній ФП [316]:

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

- оцінити ризик розвитку інсульту і потребу в антикоагуляції;

- оцінити частоту скорочень шлуночків і потребу в контролі частоти;

- оцінити симптоми СН та ФП.

За деталізованою інформацією звертайтеся до рекомендацій ЄТК 2016 р. з ведення ФП [316].

10.1.1. Профілактика ФП у пацієнтів з СН

Багато засобів терапії СН, включно з ІАПФ [336], БРА [337], бета-адреноблокаторами [177, 338] та АМР [339, 340] знижують частоту розвитку ФП, але івабрадин може її підвищувати [341]. СРТ мало впливає на частоту розвитку ФП [342]. Аміодарон зменшує частоту розвитку ФП, індукує фармакологічну кардіоверсію, сприяє збереженню синусового ритму після кардіоверсії та може застосовуватися для контролю симптомів у пацієнтів з пароксизмальною ФП при недостатній ефективності бета-адреноблокаторів [343–346]. Застосування аміодарону слід обмежувати короткими термінами (<6 міс) у пацієнтів з пароксизмальною чи персистуючою ФП у якості допомоги в підтримці синусового ритму і для зменшення високої імовірності рецидивів ФП одразу після кардіоверсії. Дронедарон протипоказаний у пацієнтів з СН та ФП [246, 247, 347].

10.1.2. Ведення ФП, що вперше розвинулася, у пацієнтів з СН

За відсутності у пацієнта обтяжливих симптомів СН можна починати лікування пероральними бета-адреноблокаторами з метою контролю ЧШС. У пацієнтів з вираженим застоєм, але незначним тягарем симптомів у стані спокою слід надавати перевагу початковій терапії пероральним або внутрішньовенним дигоксином. Гемодинамічно нестабільним пацієнтам слід призначити внутрішньовенно болюсно

Рекомендації з початкових заходів при високій ЧШС у пацієнтів з СН та ФП у гострому чи хронічному стані

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело**
Невідкладна електрична кардіоверсія рекомендується, якщо є підстави вважати, що ФП робить внесок у гемодинамічну нестабільність пацієнта, з метою покращення клінічного стану пацієнта	I	C	
У пацієнтів IV ФК за НУНА додатково до лікування гострої СН слід розглянути можливість внутрішньовенного болюсного введення аміодарону або, якщо пацієнт раніше не приймав дигоксин, – внутрішньовенного болюсного введення дигоксину з метою зменшення ЧШС	IIa	B	348, 349
У пацієнтів I-III ФК за НУНА бета-адреноблокатор, який зазвичай призначається перорально, є безпечним, і тому рекомендується у якості першої лінії лікування для контролю ЧШС, за умови якщо стан пацієнта еуволемічний	I	A	177
У пацієнтів I-III ФК за НУНА слід розглянути можливість призначення дигоксину, якщо ЧШС залишається високою*, незважаючи на терапію бета-адреноблокаторами, або коли бета-адреноблокатори не переносяться чи протипоказані	IIa	B	197
Можливість виконання катетерної абляції АВ вузла можна розглянути з метою контролю частоти і полегшення симптомів у пацієнтів, які не відповідають або не переносять інтенсивну терапію, спрямовану на контроль частоти чи ритму, визнаючи, що ці пацієнти стануть залежними від водія ритму	IIb	B	290
Лікування дронедавроном з метою покращення контролю ЧШС не рекомендується у зв'язку із сумнівами щодо безпеки	III	A	347

*Оптимальна ЧШС для пацієнтів з ФП та СН не встановлена, але більшість доказів свідчать про те, що жорсткий контроль частоти може бути шкідливим. ЧШС у стані спокою в межах 60-100 уд/хв може вважатися оптимальною на підставі поточної думки нашої робочої групи [350, 351], хоча результати одного дослідження вказують на те, що частота у стані спокою до 110 уд/хв також може бути прийнятною, що увійшло до останніх рекомендацій ЄТК з ФП [198, 316]. Це питання потребує вивчення в подальших дослідженнях.

** Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

дигоксин або аміодарон [348, 349] через периферійну вену з посиленими заходами безпеки для запобігання екстравазальному проникненню препарату в тканини; у разі сумнівів щодо венозного доступу не можна застосовувати аміодарон. Більш тривале інфузійне введення аміодарону слід здійснювати лише через центральний або постійний венозний доступ для запобігання флебіту периферичних вен. Пацієнтам з різким падінням гемодинаміки рекомендується невідкладна електрична кардіоверсія (див. також розділ 12).

10.1.3. Контроль ЧШС

Оцінка контролю ЧШС за пульсом на променевій артерії не ідеальна, особливо у пацієнтів з СН, оскільки активація шлуночків не завжди генерує пульсову хвилю, яку можна виявити при пальпації. Контроль частоти має бути задокументований електрокардіографічно. Портативний пристрій дає змогу оцінювати частоту скорочень шлуночків у стані спокою, під час навантажень та уві сні, але цінність рутинного моніторингу не встановлено. Імплантовані пристрої, такі

як водії ритму, СРТ або ІКД, також можуть надавати інформацію про частоту скорочень шлуночків.

Оптимальна ЧШС у стані спокою для пацієнтів з ФП та СН не встановлена, але може перебувати в межах 60-100 уд/хв [350, 352-354]. Результати одного дослідження вказують на те, що частота у стані спокою до 110 уд/хв також може бути прийнятною [198, 202], і в рекомендаціях ЄТК з ФП (2016) саме це порогове значення пропонується як цільове при терапії, спрямованій на контроль частоти [316]. Однак наша робоча група вважає, що для пацієнтів з СН нижча частота (60-100 уд/хв) може бути більш прийнятною. Частота <70 уд/хв асоціюється з гіршим прогнозом [351]. Це може пояснювати, чому бета-адреноблокатори, титровані до цільових доз, не спроможні зменшити захворюваність або смертність у пацієнтів з HFrEF та ФП [177], а також може пояснювати зв'язок між прийомом дигоксину та несприятливими наслідками за даними деяких обсерваційних досліджень при ФП [355-357]. Оптимальна ЧШС при навантаженні також не з'ясована, але може становити

<110 уд/хв під час легкого навантаження [354]. Бета-адреноблокатори, дигоксин або їх комбінація можуть застосовуватися для контролю ЧШС [358]. Не визначено, який із підходів є оптимальним, але бета-адреноблокатори видаються безпечними у якості препаратів першої лінії, навіть якщо не з'ясовано, чи зменшують вони захворюваність та смертність у пацієнтів з ФП. Бета-адреноблокатори знижують ЧШС в періоди активності, а дигоксин чинить більший ефект уночі [358]. Постійно висока частота може вказувати на тиреотоксикоз або надмірну симпатичну активність унаслідок застою, що можна коригувати діурезом. Хоча аміодарон та недигідропіридинові антагоністи кальцію можуть знижувати ЧШС, вони мають більшу кількість побічних ефектів, тому загалом слід уникати їх призначення у пацієнтів з HFrEF, і з меншою впевненістю — у пацієнтів з HFpEF та HFmrEF. У рідкісних випадках не вдається досягнути ЧШС <100–110 уд/хв за допомогою лише фармакотерапії; у такому разі можна розглянути можливість виконання абляції АВ вузла та встановлення водія ритму шлуночків. У цій ситуації у пацієнтів з HFrEF слід розглядати можливість імплантації СРТ замість традиційного водія ритму. Наразі існує недостатньо доказів, окрім тих, що отримані з реєстрів, на підтримку стратегії абляції АВ вузла і СРТ порівняно з лише фармакотерапією у пацієнтів з ФП і ЧШСу спокої <100–110 уд/хв (див. розділ 8.2) [281]. Однак у пацієнтів з високою ЧШС та стійкими до терапії симптомами можна розглядати можливість АВ абляції. Також у разі наявності показань до імплантації ІКД абляція АВ вузла зі встановленням СРТ-Д може бути переважною опцією, особливо якщо пацієнт має симптоми від помірних до тяжких.

10.1.4. Контроль ритму

У пацієнтів із хронічною СН стратегія контролю ритму (включаючи фармакологічну чи електричну кардіоверсію) не продемонструвала переваги над стратегією контролю частоти щодо зменшення смертності чи захворюваності [359]. Невідкладна кардіоверсія показана лише в тому разі, якщо ФП загрожує життю, за інших обставин слід прагнути досягти контролю і над СН, і над ЧШС перед тим, як виконувати кардіоверсію. Стратегію контролю ритму, імовірно, слід краще залишити в резерві для пацієнтів зі зворотними вторинними причинами ФП (наприклад, з гіпертиреозом) або з очевидними провокуючими факторами (наприклад, з недавно

перенесеною пневмонією) та для пацієнтів з обтяжливими симптомами, зумовленими ФП, після оптимізації контролю частоти й терапії СН. Застосування антиаритмічних препаратів І класу та дронедарону підвищує захворюваність і смертність серед пацієнтів з СН та ФП, тому їх призначення слід уникати [246, 247, 347]. Аміодарон дає змогу в деяких пацієнтів із хронічною ФП відновити синусовий ритм, може пригнічувати симптомні пароксизми ФП та допомагає утримувати синусовий ритм після спонтанної чи електричної кардіоверсії [343–346]. Під час лікування аміодароном слід регулярно переглядати й підтверджувати потребу у продовженні терапії.

Безпечність та ефективність катетерної абляції передсердь і легеневих вен у якості стратегії контролю ритму при СН наразі не встановлені, за винятком випадків кардіоміопатії, індукованої тахікардією [316]. В одному невеликому дослідженні продемонстровано перевагу абляції ФП над абляцією АВ вузла та СРТ [360]. Інше дослідження, у якому брали участь 203 пацієнти з персистуючою ФП, СН та встановленими ІКД чи СРТ, показало, що абляція ФП була ефективнішою порівняно з аміодароном щодо корекції ФП, і це асоціювалося з меншою частотою госпіталізацій з приводу СН та нижчою смертністю. У двох невеликих дослідженнях абляції ФП порівняно з контролем частоти отримано суперечливі результати щодо ускладнень від процедур та успіху у покращенні симптомів [278, 279]. В останньому метааналізі на основі даних 914 пацієнтів продемонстровано обнадійливу успішність абляції легеневих вен при ФП у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, що супроводжувалося покращенням ФВЛШ та функціональної спроможності [361]. Ці результати потребують підтвердження у РКВ, які наразі тривають, таких як CASTLE AF [362], AMICA та SABANA.

10.1.5. Профілактика тромбоемболізму

Пацієнти з СН та ФП здебільшого повинні отримувати антикоагулянтну терапію, і у них слід оцінити співвідношення користі і ризику кровотеч (користуючись шкалами CHA₂DS₂-VASc та HAS-BLED, детальніше див. таблиці 10.1 і 10.2) відповідно до рекомендацій ЄТК з ФП [316]. У значної частини пацієнтів з СН обидві оцінки — користі і ризику — становитимуть ≥3 балів, тому слід розважливо ухвалювати рішення про призначення їм орального антикоагулянта та регулярно переглядати потребу в продовженні терапії (а також здійснювати вплив на фактори ризику, які піддаються корекції), якщо оральний антикоагулянт був призначений.

Рекомендації зі стратегії контролю ритму у пацієнтів з ФП, симптомною СН (II-IV ФК за NYHA) і систолічною дисфункцією ЛШ без ознак гострої декомпенсації

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Електричну кардіоверсію або фармакологічну кардіоверсію аміодароном можна розглядати у пацієнтів з персистуючими симптомами та/або ознаками СН, які спостерігаються, незважаючи на ОМТ і адекватний контроль ЧШС, з метою покращення клінічного/симптомного стану	IIb	B	344
Абляцію ФП можна розглянути як спосіб відновлення синусового ритму для полегшення симптомів у пацієнтів з персистуючими симптомами та/або ознаками СН, які спостерігаються, незважаючи на ОМТ і адекватний контроль ЧШС, з метою покращення клінічного/симптомного стану	IIb	B	279, 363
Призначення аміодарону можна розглянути перед (та після) успішною електричною кардіоверсією для утримання синусового ритму	IIb	B	342, 360
Дронедарон не рекомендується через підвищений ризик госпіталізацій із серцево-судинних причин та підвищений ризик передчасної смерті у пацієнтів III-IV ФК за NYHA	III	A	247, 347
Антиаритмічні препарати I класу не рекомендуються через підвищений ризик передчасної смерті	III	A	248, 364, 365

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

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

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Шкали CHA ₂ DS ₂ -VASc та HAS-BLED є рекомендованими інструментами для оцінки ризику тромбоемболізму та ризику кровотеч відповідно, асоційованих з пероральною антикоагулянтною терапією у пацієнтів з СН	I	B	376, 377
Терапія пероральним антикоагулянтом рекомендується для профілактики тромбоемболізму у всіх пацієнтів з пароксизмальною чи персистуючою/постійною ФП та оцінкою за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 балів за умови відсутності протипоказань і незалежно від того, яка застосовується стратегія – контролю ритму чи частоти (в тому числі після успішної кардіоверсії)	I	A	372-375, 378, 379
Терапія NOAC протипоказана пацієнтам з механічними клапанами або принаймні з помірним мітральним стенозом	III	B	380
Пацієнтам з ФП тривалістю ≥ 48 год, або якщо тривалість ФП не відома, рекомендується призначення перорального антикоагулянту в терапевтичній дозі на період ≥ 3 тижнів перед виконанням електричної чи фармакологічної кардіоверсії	I	B	
Внутрішньовенне введення гепарину або низькомолекулярного гепарину та стратегія, заснована на результатах черезстравохідної ехокардіографії, рекомендується у пацієнтів, які не отримували антикоагулянтну терапію протягом ≥ 3 тижнів і потребують термінової електричної або фармакологічної кардіоверсії внаслідок розвитку аритмії, що загрожує життю	I	C	
Поєднання перорального антикоагулянту та антитромбоцитарного засобу не рекомендується у пацієнтів з хронічною (>12 міс після гострої події) ішемічною хворобою серця або іншим артеріальним захворюванням через високий ризик серйозної кровотечі. Після 12 міс перевагу слід надавати монотерапії оральним антикоагулянтом	III	C	
У пацієнтів з СН та неклапанною ФП, які є кандидатами на антикоагулянтну терапію за результатами оцінки за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc, слід надавати перевагу NOAC перед варфарином, оскільки прийом NOAC асоціюється з нижчим ризиком розвитку інсульту, внутрішньочерепних крововиливів та нижчою смертністю, що переважає підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч	IIa	B	367

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

Таблиця 10.1. Оцінка ризику розвитку інсульту у пацієнтів з ФП (шкала CHA₂DS₂-VASc)

Фактор ризику	Бали
Застійна СН/дисфункція ЛШ	1
Гіпертензія	1
Вік ≥75 років	2
ЦД	1
Інсульт/ТІА/тромбоемболії	2
Судинні захворювання (перенесений ІМ, захворювання периферичних артерій, стеноз аорти)	1
Вік 65-74 роки	1
Жіноча стать	1
Максимальна сума балів	9

Кількість балів = 0 у чоловіків або 1 у жінок: антитромботична терапія не показана
Кількість балів = 1 у чоловіків або 2 у жінок: показаний прийом оральних антикоагулянтів
Кількість балів ≥2 у чоловіків або ≥3 у жінок: рекомендується прийом оральних антикоагулянтів

Нові пероральні антикоагулянти (NOAC) мають перевагу у пацієнтів з СН та неклапанною ФП, оскільки NOAC порівняно з антагоністами вітаміну К забезпечують принаймні подібну ефективність і навіть є безпечнішими (викликають меншу кількість внутрішньочерепних крововиливів) у хворих з СН, ніж у пацієнтів без СН [316, 366, 367], хоча існують сумніви щодо їх безпечності в осіб старшого віку з СН та зниженою функцією нирок [368, 369] (детальніший опис взаємодій між NOAC і нирковою функцією надано у відповідних рекомендаціях [370]). У пацієнтів з СН та ФП, які мають механічні клапани серця або принаймні помірний мітральний стеноз, для профілактики тромбоемболічного інсульту слід застосовувати лише антагоністи вітаміну К [370].

Дозу дабігатрану слід знизити до 110 мг двічі на добу, якщо кліренс креатиніну становить 30–49 мл/хв, ривароксабану — до 15 мг/добу, едоксабану — до 30 мг/добу при значеннях кліренсу креатиніну 30–50 мл/хв, апіксабану — до 2,5 мг двічі на добу, якщо пацієнт має дві або більше з таких ознак: вік ≥80 років, рівень сироваткового креатиніну ≥1,5 мг/дл або масу тіла ≤60 кг [370–375]. Резюме рекомендацій з профілактики тромбоемболізму у пацієнтів із симптомною СН і пароксизмальною або персистуючою/постійною формами ФП представлено в таблиці. За детальнішою інформацією звертайтеся до рекомендацій ЄТК з ФП [316].

Таблиця 10.2. Оцінка ризику кровотеч у пацієнтів з ФП (шкала HAS-BLED)

Клінічна характеристика	Бали
Гіпертензія (систолический АТ >160 мм рт. ст.)	1
Порушення функції печінки та нирок (по 1 балу кожна)	1 або 2
Інсульт	1
Кровотеча в анамнезі	1
Лабільне МНС (на фоні терапії варфарином)	1
Похилий вік (>65 років)	1
Прийом ліків (таких як ацетилсаліцилова кислота, НПЗП) або зловживання алкоголем (по 1 балу кожен)	1 або 2
Максимальна кількість балів	9

Кількість балів ≥3 вказує на високий ризик кровотеч, що потребує обережності та регулярних контрольних оглядів пацієнта після початку прийому оральних антикоагулянтів, а також корекції факторів ризику кровотеч, які піддаються модифікації.
МНС – Міжнародне нормалізоване співвідношення

Можливість встановлення пристрою для оклюзії вушка лівого передсердя слід розглянути в якості альтернативи оральному антикоагулянту у пацієнтів з ФП, які мають високий ризик розвитку як тромбоемболізму, так і кровотеч, з метою уникнення геморагічних ускладнень антикоагуляції [381, 382].

10.2. Шлуночкові аритмії

Початкові заходи при асимптомних шлуночкових аритміях — це корекція електролітних розладів, особливо низького рівня калію та магнію в сироватці, відміна препаратів, які можуть провокувати аритмії, і у пацієнтів з HFrEF — оптимізація фармакотерапії із застосуванням ІАПФ, бета-адреноблокаторів, АМР та сакубітрілу/валсартану, кожен з яких знижує ризик раптової смерті [174, 177, 383, 384].

Клінічне значення ішемії міокарда як провокуючого фактора шлуночкових аритмій не встановлено, хоча описано окремі випадки аритмій, індукованих ішемією. У рандомізованих дослідженнях реваскуляризація у пацієнтів з HFrEF не знижувала загальну смертність [107, 385], навіть у підгрупах пацієнтів зі стенокардією чи міокардальною ішемією [115, 386], проте подальший аналіз виявив зниження частоти випадків раптової смерті [387].

Для пригнічення симптомних шлуночкових аритмій можна застосовувати аміодарон (частіше в комбінації з бета-адреноблокатором), але це може негативно впливати на прогноз, особливо у пацієнтів з більш

Рекомендації з ведення шлуночкових тахіаритмій при СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
У пацієнтів із шлуночковими аритміями слід виявляти і коригувати потенційні підсилюючі/провокуючі фактори (наприклад, низькі рівні калію та магнію в сироватці, ішемію, що триває)	IIa	C	
Лікування бета-адреноблокатором, АМР, сакубітрилом/валсартаном знижує ризик раптової смерті і рекомендується пацієнтам з HFrEF та шлуночковими аритміями (як і іншим пацієнтам) (див. розділ 7)	I	A	162, 170-175
Імплантація пристроїв ІКД або СРТ-Д рекомендується відібраним за показаннями пацієнтам з HFrEF (див. розділ 8)	I	A	223-226, 388
Наступні стратегії слід розглянути для зменшення тягаря повторних симптомних аритмій у пацієнтів з ІКД (або у тих, яким не показано встановлення ІКД): корекція факторів ризику та оптимальна медикаментозна терапія СН, призначення аміодарону, катетерна абляція та СРТ	IIa	C	
Рутинне застосування антиаритмічних засобів не рекомендується у пацієнтів з СН та асимптомними шлуночковими аритміями через сумніви щодо безпечності (погіршення СН, проаритмогенна дія та смерть).	III	A	247, 248, 364, 365

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

тяжкою СН [227, 244]. Застосування інших антиаритмічних препаратів слід уникати [247]. Транскатерна радіочастотна модифікація аритмогенного субстрату може зменшувати кількість відповідних розрядів ІКД і застосовуватися для переривання аритмічного шторму у пацієнтів з СН та частими повторними шлуночковими тахіаритміями, тому цю опцію слід розглядати у таких пацієнтів. При наданні допомоги пацієнтам зі стійкими до лікування шлуночковими аритміями необхідно радитися з фахівцями у сфері електрофізіології. Детальнішу інформацію можна знайти в рекомендаціях ЄТК/Європейської асоціації ритму серця з шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті [260].

10.3. Симптомна брадикардія, паузи та атріовентрикулярна блокада

Згідно з рекомендаціями ЄТК з електростимуляції та СРТ втручання рекомендується, якщо паузи перевищують 6 с, навіть коли вони не супроводжуються симптомами [389]. Однак ці рекомендації були розроблені здебільшого для пацієнтів без очевидної дисфункції міокарда, а у пацієнтів з СН навіть коротші паузи можуть потребувати втручання [329]. Якщо під час електрокардіографічного моніторингу виявлені паузи тривалістю >3 с, слід переглянути медикаментозну терапію і відмінити або зменшити дозу таких препаратів: антагоністів кальцію, які знижують частоту серцевих скорочень, аміодарону, дигоксину, івабрадину.

У пацієнтів з ФП можна розглянути можливість зниження дози бета-адреноблокатора, що дозволить досягти зростання частоти скорочень шлуночків у стані спокою до 70-90 уд/хв, оскільки недостатньо доказів на користь того, що бета-адреноблокатори покращують прогноз у пацієнтів з ФП [177]. У пацієнтів з паузами, але на фоні синусового ритму, слід уникати зниження дози бета-адреноблокаторів, окрім випадків, коли паузи викликають симптоми, мають подовжену тривалість або виникають часто; в кожному випадку можна розглядати відносну користь від зниження дози, відміни бета-адреноблокатора або застосування водія ритму (з бівенітрикулярною стимуляцією). Однак бракує доказів на підтримку стратегії встановлення водія ритму з єдиною метою — забезпечити можливість початку терапії бета-адреноблокатором або титрування дози за відсутності стандартних показань до електростимуляції; отже, ця стратегія не рекомендується. У пацієнтів з HFrEF та АВ блокадою високого ступеня слід надавати перевагу СРТ перед стимуляцією ПШ (підрозділ 8.2). Якщо причиною брадикардії або пауз є патологія синусового вузла при збереженій АВ провідності, слід надавати перевагу терапевтичним стратегіям, які не викликають шлуночкову диссинхронію, хоча на підтримку цієї експертної думки у пацієнтів з СН практично немає доказів з клінічних досліджень. Стосовно інших показань до електростимуляції звертайтеся до рекомендацій ЄТК з електростимуляції та СРТ [389].

Рекомендації з ведення брадиаритмій при СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Якщо на ЕКГ виявляються паузи тривалістю >3 с, або коли брадикардія супроводжується симптомами і частота скорочень шлуночків становить <50 уд/хв при синусовому ритмі або <60 уд/хв при ФП, слід переглянути потребу в раніше призначених препаратах, які знижують частоту; у пацієнтів із синусовим ритмом знижувати дозу бета-адреноблокаторів або відмінити їх можна в останню чергу	Ila	C	
У пацієнтів із симптомними, тривалими чи частими паузами, які виникають, незважаючи на корекцію призначень ЧСС-знижувальних препаратів, відміна бета-адреноблокатора або електростимуляція можуть розглядатися в якості наступного кроку	Ilb	C	
Встановлення водія ритму з єдиною метою – забезпечити можливість початку терапії бета-адреноблокатором або титрування дози за відсутності стандартних показань до електростимуляції не рекомендується	III	C	
У пацієнтів з HFrEF, які потребують електростимуляції та мають АВ блокаду високого ступеня, більшою мірою рекомендується СРТ, ніж стимуляція ПШ	I	A	274, 275, 290
У пацієнтів з HFrEF, які потребують електростимуляції та не мають АВ блокади високого ступеня, слід надавати перевагу режимам стимуляції, які не викликають та не посилюють шлуночкову диссинхронію	Ila	C	

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

11. Супутні захворювання

11.1. СН і супутні захворювання

Супутні захворювання мають значний вплив на перебіг СН (табл. 11.1). Іноді вони визначають тактику лікування у таких пацієнтів. Так, наприклад, деяким хворим з вираженою дисфункцією нирок призначення інгібіторів РАС є неможливим (див. розділ 7). Терапія супутніх захворювань є ключовою умовою індивідуалізованого ведення пацієнтів з СН. Більшість супутніх захворювань активно лікують відповідні спеціалісти, і ці лікарі мають дотримуватися своїх власних Рекомендацій. У цих Рекомендаціях зазначатиметься, у яких випадках СН модифікує звичайне лікування супутніх захворювань внаслідок

змін/невизначеності його безпеки чи ефективності або через наявність доказів того, що така терапія має певну (позитивну чи негативну) дію на хворих з СН. Порівняно з HFrEF при HFpEF поширеність супутніх захворювань є вищою, причому ці хвороби можуть призводити до загострення СН [398].

11.2. Стенокардія та ІХС

11.2.1. Медикаментозне лікування

Бета-адреноблокатори, а в окремих групах хворих – й івабрадин [180] є ефективними засобами контролю стенокардії, так само, як і обов’язковими компонентами терапії HFrEF. У хворих з HFpEF ці препарати також можуть призначати для полегшення

Таблиця 11.1. Значущість супутніх захворювань у пацієнтів з СН

• Впливають на результати діагностичного пошуку у хворих з СН (наприклад, ХОЗЛ як потенційний фактор, який утруднює інтерпретацію задишки) [390, 391]
• Посилюють суб’єктивну симптоматику СН та ще більше погіршують якість життя [390, 391]
• Сприяють збільшенню частоти госпіталізацій та смертності [393] і є головною причиною повторної госпіталізації впродовж наступних 1-3 міс [394]
• Можуть змінювати лікувальну тактику при СН (наприклад, інгібітори РАС протипоказані деяким пацієнтам з вираженою дисфункцією нирок, тоді як бета-адреноблокатори відносно протипоказані при бронхіальній астмі) [395, 396]
• Обмежують доказову базу лікування СН, оскільки значною мірою супутні захворювання є критеріями виключення у клінічних випробуваннях. Отже, дані щодо ефективності та безпеки лікувальних заходів за наявності супутніх захворювань відсутні
• Погіршують перебіг СН внаслідок застосування певних лікарських засобів, які призначають для лікування супутніх захворювань (наприклад, НПЗП, які приймають хворі з артритом, деякі протипухлинні засоби) [397]
• Є причиною взаємодії між препаратами, які призначають для лікування СН, і лікарськими засобами, що приймають для терапії супутніх захворювань. Наслідками такої взаємодії можуть бути зниження ефективності, погіршення профілю безпеки та розвиток побічних дій (наприклад, бета-адреноблокатори при HFrEF і бета-агоністи при ХОЗЛ або бронхіальній астмі) [391, 395, 396]

перебігу стенокардії, хоча доцільність такого підходу в дослідженнях формально не перевірялася.

Продемонстровано, що у пацієнтів з СН і стенокардією триметазидин, якщо його додають до бета-адреноблокаторів, певною мірою посилює позитивні ефекти терапії [400–406], зокрема при HFrEF зменшує ФК СН, збільшує тривалість фізичного навантаження, поліпшує функцію ЛШ [402–406]. Деякі з інших ефективних антиангінальних засобів вивчали на співставній кількості хворих з HFrEF/дисфункцією ЛШ, і було показано, що вони (амлодипін [215, 407], нікорандил [408], нітрати [183, 184, 409]) є безпечними. Профіль безпеки при HFrEF інших антиангінальних засобів (зокрема, ранолазину) не визначено, тоді як дилтіазем і верапаміл для пацієнтів з HFrEF вважають небезпечними (хоча при HFrEF їх можна призначати) [214]. Дигідропіридинові антагоністи кальцію можуть стимулювати симпатичний тонус, і тому їхня безпека при HFrEF (за винятком амлодипіну [215] та фелодипіну [216]) та HFrEF не визначена.

11.2.2. Реваскуляризація міокарда

Показання до інвазивної реваскуляризації міокарда, будь ласка, див. у підрозділі 5.8.

Черезшкірна та хірургічна реваскуляризація — додаткові підходи до симптоматичного полегшення стенокардії у хворих з HFrEF, хоча до сьогодні остаточно не зрозуміло, чи можуть зазначені втручання поліпшувати наслідки хвороби. Згідно з останніми Рекомендаціями ESC з реваскуляризації міокарда у хворих зі значущим стенозом лівої вінцевої артерії або його еквівалентом (проксимальний стеноз лівої передньої низхідної та лівої огинаючої артерій) аортокоронарне шунтування (АКШ) поліпшує прогноз [112, 113]. Водночас необхідно мати на увазі, що досліджень, до яких залучали хворих з чітко визначеними критеріями СН, не проводили. Отже, ці рекомендації базуються лише на думці експертів. Критеріями виключення у РКВ STICH були ураження лівої вінцевої артерії та III–IV ФК стенокардії напруження. За даними цього дослідження, АКШ рекомендовано проводити хворим з HFrEF, значущою ІХС (ураження лівої передньої низхідної артерії або мультисудинне ураження) і ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Це зменшує частоту летальних випадків і госпіталізацій внаслідок серцево-судинних причин [385]. До хворих, які з найбільшою вірогідністю отримають користь від реваскуляризації міокарда, відносять осіб з площею неповноцінного за функцією, але життєздатного міокарда ЛШ $>10\%$. Вірогідність

такої користі у пацієнтів з площею $<10\%$ нижча. Проте зазначений підхід до відбору пацієнтів, яким показана реваскуляризація, є недоведеним. У випробуванні STICH у тих пацієнтів, які отримали від АКШ користь у вигляді зниження смертності, не досліджували ані життєздатність міокарда, ані ступінь ремоделювання ЛШ [118]. Щодо методик оцінки життєздатності міокарда, будь ласка, див. розділ 5. Згідно з висновками post hoc аналізу даних, отриманих у РКВ STICH, наявність індуцибельної ішемії міокарда (яку встановлювали у радіонуклідному або добутаміновому ехокардіографічному стрес-тесті) або стенокардії не вказує на гірший прогноз та на більшу користь від АКШ або оптимальної медикаментозної терапії [115, 386]. Проте порівняно з останньою АКШ не має переваг щодо впливу на перебіг стенокардії.

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

11.3. Кахексія та саркопенія

Кахексія — це процес генералізованої втрати маси тіла, який уражає всі компартменти, тобто «сухі» (скелетні м'язи), жирові (енергетичні резерви) та кісткові (остеопороз) тканини. Кахексія може розвиватися у 5–15% пацієнтів з СН, зокрема при HFrEF, особливо при тяжкому перебігу хвороби [414–416]. Таке серйозне ускладнення супроводжується іншою тяжкою симптоматикою та обмеженою здатністю до виконання фізичного навантаження, частішими госпіталізаціями та зниженою виживаністю. Кахексію при СН можна діагностувати/визначити як мимовільну та не пов'язану з динамікою набряків втрату маси тіла $\geq 6\%$ від загальної упродовж попередніх 6–12 міс [414–417].

Кахексія має поліетіологічне походження, яке важко визначити у кожного окремого пацієнта. Факторами, які призводять до її розвитку, є прозапальна активація імунної системи, нейрогуморальний дисбаланс, незбалансоване харчування й мальабсорбція, порушення енергетичного та білкового обміну, розвиток резистентності до дії анаболічних гормонів, пригнічення анаболізму, тривала іммобілізація та фізичне виснаження. Зазначені фактори об'єднують у поняття «дисбаланс катаболізму/анаболізму» [418]. Втрату маси



Рекомендації щодо лікування стабільної стенокардії напруження у хворих з маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас	Рівень	Джерело*
Крок 1			
Рекомендовано призначати бета-адреноблокатор (у дозі, що має доказову базу, або максимальній дозі, що переносить пацієнт) як препарат першої лінії, якому надають перевагу. Мета – полегшити перебіг стенокардії за рахунок користі, пов'язаної з такою терапією (зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН, та ризику передчасної смерті)	I	A	167-173
Крок 2: На додаток до бета-адреноблокатора або якщо пацієнт не переносить бета-адреноблокатор			
Слід розглянути призначення івабрадину як антиангінального засобу хворим з HFrEF, яким цей препарат показаний (наявність синусового ритму з ЧСС ≥ 70 уд/хв) для рекомендованого лікування HFrEF	IIa	B	180, 410, 411
Крок 3: Для додаткового полегшення перебігу стенокардії – за винятком ситуацій, коли жодна з комбінацій не показана			
Слід розглянути призначення оральних або трансдермальних нітратів короткої дії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIa	A	183, 184, 409
Слід розглянути призначення оральних або трансдермальних нітратів тривалої дії (ефективне антиангінальне лікування, дія якого при СН недостатньо вивчена)	IIa	B	183, 184
Можна розглянути призначення триметазидину, якщо стенокардія персистує, попри лікування бета-адреноблокатором (або альтернативним засобом). Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIb	A	400-403
Можна розглянути призначення амлодипіну у хворих, які не переносять бета-адреноблокатор. Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпечне при СН)	IIb	B	215, 407
Можна розглянути призначення нікорандилу у хворих, які не переносять бета-адреноблокатор. Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпека якого при СН не визначена)	IIb	C	
Можна розглянути призначення ранолазину у хворих, які не переносять бета-адреноблокатор. Мета – полегшення перебігу стенокардії (ефективне антиангінальне лікування, безпека якого при СН не визначена)	IIb	C	
Крок 4: Реваскуляризація міокарда			
Рекомендується реваскуляризація міокарда, якщо стенокардія персистує, попри лікування антиангінальними засобами	I	A	385, 412, 413
Можна розглянути альтернативи реваскуляризації міокарда (комбінація ≥ 3 антиангінальних засобів, зазначених вище), якщо стенокардія персистує, попри лікування бета-адреноблокатором, івабрадином і додатковим антиангінальним засобом (за винятком нерекomenдованих комбінацій, зазначених нижче)	IIb	C	
НЕ рекомендовано призначати: • будь-яку комбінацію івабрадину, ранолазину та нікорандилу, оскільки не визначено профіль безпеки • комбінацію нікорандилу та нітратів (через те, що така комбінація не забезпечує додаткову ефективність)			
	III	C	
Не рекомендовано призначати дилтіазем і верапаміл через наявність у цих засобів негативної інотропної дії та збільшення ризику загострення СН	III	C	214

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

скелетної мускулатури, яка супроводжується обмеженою мобільністю та суб'єктивною симптоматикою (так звана саркопенія, або міопенія), діагностують у 30-50% хворих з HFrEF [419]. У найбільш тяжких випадках

саркопенія зумовлює ослаблення хворого та спричиняє виникнення ускладнень і летальних випадків [420].
До можливих лікувальних заходів належать стимулятори апетиту, фізичні вправи [120] та анаболічні засоби,

у тому числі тестостерон, які можна поєднувати із прийомом харчових добавок та антикатаболічною терапією. Щоправда, ефективність жодного з цих методів не доведена, а профіль їхньої безпеки не відомий [421].

11.4. Злоякісні новоутворення

Деякі з хіміотерапевтичних засобів можуть спричиняти (або провокувати) розвиток систолічної дисфункції ЛШ і СН. Серед таких препаратів найвідомішими є антрацикліни (наприклад, доксорубіцин), трастузумаб та інгібітори тирозинкінази [397, 422]. У нещодавньому Кокранівському огляді було встановлено, що у пацієнтів, які приймають антрацикліни, дексразоксан може чинити певну кардіопротекторну дію [423]. Для хворих, які отримують кардіотоксичну хіміотерапію, до та після лікування вкрай важливою є оцінка ФВ ЛШ (якщо можливо, за допомогою візуалізації міокардіального напруження) [397, 422]. Для жінок з раком грудної залози розроблено шкалу ризику розвитку СН на тлі лікування трастузумабом. Ця, потенційно корисна, шкала враховує вік, особливості хіміотерапії, вихідний стан серцево-судинної системи та наявність інших супутніх захворювань [424]. У тих пацієнтів, у яких виникла помірна або тяжка систолічна дисфункція ЛШ, треба припинити хіміотерапію і почати лікування HFrEF. Після покращення функції ЛШ необхідно оцінити ризику та користь від продовження хіміотерапії [397, 425, 426]. Медіастинальна променева терапія також зумовлює різні відтерміновані кардіальні ускладнення. Щоб встановити пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику розвитку кардіотоксичних реакцій, можна застосовувати визначення серцевих біомаркерів (НУП і тропоніни), ефективно також для моніторингу дії та адекватності доз кардіотоксичних цитостатиків [397, 425, 426].

11.5. Центральна нервова система (у тому числі депресія, інсульт та автономна дисфункція)

Інсульт і СН часто співіснують, оскільки для них характерні спільні фактори ризику. Обидва захворювання погіршують прогноз хворого. Інсульт утруднює самообслуговування пацієнта з СН. При веденні хворих із групи високого ризику розвитку інсульту необхідно враховувати ризик, асоційований з антикоагулянтною та антитромбоцитарною терапією.

Автономна дисфункція при HFrEF, особливо тяжкій, зустрічається часто [427]. Поєднання автономної дисфункції з низьким АТ підвищує ризик непридатності та травмування, утруднюючи призначення

оптимальних доз бета-адреноблокаторів, ІАПФ, БРА та АМР. У таких пацієнтів може бути необхідним зниження доз сечогінних препаратів, що зменшує тяжкість постуральної гіпотензії.

Депресія є частим розладом, який погіршує клінічний статус хворого і прогноз СН [428-430]. Окрім того, депресія може знижувати комплайєнс до лікування та спричиняти соціальну ізоляцію. Обґрунтована підозра щодо наявності у пацієнта депресії потребує її діагностики, особливо в осіб похилого віку. Належною практикою є рутинний скринінг за допомогою валідованих опитувальників. Для встановлення депресивного настрою у хворих з СН до сьогодні використовують такі формально валідовані інструменти, як шкали BDI (Beck Depression Inventory) та Cardiac Depression Scale [431, 432]. Водночас іноді з цією метою застосовують також інші опитувальники (наприклад, Geriatric Depression Scale, Hamilton Depression Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale).

У пацієнтів з HFrEF і депресією корисними є психосоціальні методи, медикаментозне лікування, фізичні вправи [433]. Застосування когнітивно-поведінкової терапії в комбінації зі стандартним лікуванням хворих з СН і вираженою депресією, а також структуровані освітні програми можуть зменшити тяжкість депресії, тривожного розладу та синдрому втоми, поліпшити соціальне функціонування і якість життя, асоційовану з СН і ментальним статусом [434].

Вважається, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну є безпечними засобами. Водночас РКВ Sertraline Antidepressant Heart Attack не підтвердило переваг сертраліну перед плацебо щодо зменшення симптомів депресії та поліпшення стану серцево-судинної системи у хворих з HFrEF. Щоправда, це випробування не мало достатньої потужності для надання відповідних доказів [435]. Аналогічно й есциталопрам порівняно з плацебо упродовж 24 міс спостереження за хворими з HFrEF та депресією не впливав ані на останню, ані на її клінічні наслідки. Важливо наголосити, що призначення трициклічних антидепресантів слід уникати, оскільки вони спричиняють гіпотензію, погіршують перебіг СН і провокують виникнення серцевих аритмій [429, 435].

11.6. Цукровий діабет

Гіперглікемія та ЦД при СН зустрічаються дуже часто, причому ЦД асоціюється з гіршим функціональним статусом і прогнозом. У пацієнтів з HFrEF ті лікарські засоби, які зменшують захворюваність і смертність, однаково ефективні незалежно від

наявності/відсутності ЦД [320]. Так, бета-адреноблокатори поліпшують наслідки СН як за наявності, так і за відсутності супутнього ЦД, хоча різні препарати мають різну дію на показники глікемії [436].

Невідомо, чи впливає у хворих з СН жорсткий контроль глікемії на ризик серцево-судинних подій [437]. Серед пацієнтів з СН, у яких ЦД не лікували, більший рівень HbA_{1c} асоціювався з вищим ризиком серцево-судинних подій [438, 439].

У хворих з ЦД і СН контроль глікемії необхідно впроваджувати поступово і помірно, надаючи перевагу таким лікарським засобам, як метформін, що продемонстрував свою безпеку і ефективність. На відміну від попередніх уявлень тепер вважають, що метформін є безпечним препаратом для пацієнтів з HFrEF. Він має бути препаратом вибору при СН [440, 441]. Водночас метформін, підвищуючи ризик розвитку лактацидозу, протипоказаний хворим з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю.

Інсулін необхідно призначати хворим з ЦД 1 типу, а також пацієнтам з ЦД 2 типу та маніфестною гіперглікемією на тлі виснаження β-клітин острівців Лангерганса. Проте інсулін – потужний гормон, який затримує натрій. Отже, паралельно зі зниженням глюкозурії може посилюватися затримка рідини, що спричиняє погіршення перебігу СН. Похідні сульфонілсечовини також збільшують ризик загострення СН, тому їх треба призначати з обережністю.

Тіазолідиніони (глітазони) зумовлюють затримку рідини, збільшуючи ризик погіршення перебігу СН і госпіталізації. Отже, ці засоби не рекомендовано призначати хворим з СН [209, 210]. Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), або гліптини, стимулюють секрецію інкретину, внаслідок чого збільшують вивільнення інсуліну. Агоністи рецепторів глюкогоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) тривалої дії імітують ефекти інкретину. Ці засоби, як і гліптини, поліпшують показники глікемії, але не зменшують, і навіть можуть збільшувати ризик виникнення серцево-судинних подій та загострення СН [320, 442, 443]. Важливо, що дані щодо безпеки гліптинів та аналогів ГПП-1 у хворих з СН відсутні.

Нещодавно було встановлено, що емплагліфлозин, інгібітор котранспортера натрію/глюкози 2 типу, знижує у пацієнтів з ЦД і високим серцево-судинним ризиком (частина – з СН) частоту госпіталізацій внаслідок СН та смертність, не впливаючи на частоту

ІМ або інсульту [130]. За відсутності інших досліджень з препаратами цієї групи результати, отримані для емплагліфлозину, не є доказами наявності зазначеного ефекту у всього класу.

При прогресуванні розладів глікемії корекцію останньої треба проводити з урахуванням стану серцево-судинної системи. Якщо пацієнту призначено новий протидіабетичний засіб, кардіолог має ретельно за ним спостерігати.

11.7. Еректильна дисфункція

Еректильна дисфункція – поширена та важлива проблема, що впливає на якість життя чоловіків з СН [444, 445]. Її лікування складається з оптимальної терапії основного серцево-судинного захворювання та іншої супутньої патології (наприклад, ЦД), боротьби з тривожними й депресивними розладами. Деякі засоби, що призначають з приводу СН (наприклад, тіазидні діуретики, спіронолактон, бета-адреноблокатори) можуть посилювати еректильну дисфункцію [444, 445]. Показано, що інгібітори фосфодіестерази 5 типу мають сприятливий вплив на гемодинаміку та ремоделювання міокарда. Це підвищує толерантність до фізичних навантажень і якість життя пацієнтів з HFrEF [446, 447]. Водночас ці препарати протипоказані хворим, які приймають нітрати.

11.8. Подагра та артрит

Гіперурикемія та подагра при СН зустрічаються часто і можуть спричинятися або провокуватися діуретиками. Гіперурикемія погіршує прогноз HFrEF [448]. Згідно з останніми Рекомендаціями з лікування подагри Європейської протиревматичної ліги (EULAR) гіпоурикемічна терапія показана хворим із повторним загостренням, артропатією, тофусами або рентгенологічними ознаками подагри. Мета терапії – підтримання рівня сечової кислоти нижче точки кристалізації урату натрію – <357 мкмоль/л (<6 мг/дл) [449].

Для профілактики подагри можна призначати інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, оксипуринол), хоча їх безпека при HFrEF не визначена [450]. Для лікування нападу подагри найкраще застосовувати колхіцин, аніж НПЗП, хоча колхіцин, по-перше, може провокувати діарею, а, по-друге, він протипоказаний при вкрай тяжкій дисфункції нирок. У хворих з моноартикулярною подагрою альтернативним методом лікування є внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів. Водночас кортикостероїди системної дії спричиняють затримку натрію та води.

Артрит — поширена супутня патологія і часта причина прийому безрецептурних і рецептурних препаратів (зокрема, НПЗП), які можуть погіршувати функцію нирок і перебіг СН. Ревматоїдний артрит підвищує ризик виникнення HFrEF. Безпечність засобів, що модифікують перебіг ревматоїдного артриту та нерідко застосовуються при цьому захворюванні, у пацієнтів з СН не визначена.

11.9. Гіпо- та гіперкаліємія

Як гіпо-, так і гіперкаліємія асоціюються з СН та можуть спричинятися значною кількістю засобів, які приймають для лікування зазначених синдромів [451]. Обидва електролітні розлади здатні провокувати виникнення шлуночкових аритмій.

Петльові та тiazидні діуретики знижують сироватковий рівень калію, тоді як ІАПФ, БРА та АМР підвищують його. Амілорид і тріамтерен іноді застосовують як засоби допоміжної діуретичної терапії при резистентних набряках. Окрім того, вони допомагають попередити гіпокаліємію. Для корекції останньої необхідним є призначення рекомендованих продуктів з високим вмістом калію або рецептурних калієвих добавок.

Терапія гострої гіперкаліємії (>6,0 ммоль/л) потребує короткотривалої відміни засобів, які затримують калій, та інгібіторів РААС. Проте тривалість такої відміни треба мінімізувати, а інгібітори РААС якнайшвидше призначити повторно, монітуючи рівень калію. У Кокранівському огляді не встановлено жодних доказів того, що існує такий режим корекції гіперкаліємії, який може вплинути на «великі» наслідки [452]. На сьогодні два нові препарати, які зв'язують іони калію (патиромер і циклосилікат натрію/цирконію), проходять процес ухвалення регуляторними органами [453, 454]. Є перші результати, отримані у пацієнтів з СН. Вони підтверджують ефективність такої терапії щодо зниження сироваткового рівня калію [455] та попередження рецидивуючої гіперкаліємії у хворих з СН і ХХН на тлі терапії інгібіторами РААС [456].

11.10. Гіперліпідемія

Підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини є рідкісним при HFrEF. Хворі з тяжкою HFrEF часто мають низьку концентрацію цих ліпопротеїнів, що асоціюється з гіршим прогнозом. За даними 2 масштабних РКВ, у хворих з СН (незалежно від наявності ІХС) розувастатин не зменшує частоту первинної комбінованої кінцевої точки (смертність/захворюваність),

але й не збільшує ризик, а може навіть знижувати частоту госпіталізацій [205, 457]. Отже, докази, які дають змогу рекомендувати початок терапії статинами у більшості пацієнтів з СН, відсутні. Водночас у тих хворих, які вже приймають статини для лікування ІХС, можна обговорити доцільність їх подальшого призначення.

11.11. Артеріальна гіпертензія

АГ збільшує ризик розвитку СН, тоді як лікування АГ суттєво зменшує частоту її виникнення (за винятком α -адреноблокаторів, які порівняно з іншими антигіпертензивними засобами менш ефективно попереджують СН) [458]. У нещодавньому проспективному когортному дослідженні було встановлено, що серед осіб, в яких виникла СН, вищі рівні систолічного, діастолічного та пульсового АТ асоціюються з більшою частотою несприятливих подій [459]. Це ще один доказ важливості оптимального контролю АТ, який є елементом комплексного лікування хворих з СН.

Антагоністи кальцію, яким притаманний негативний інотропний ефект (наприклад, дилтіазем і верапаміл), не мають призначати хворим з HFrEF для лікування АГ (хоча вважають, що вони безпечні для пацієнтів з HFrEF). Окрім того, хворим з HFrEF необхідно уникати прийому моксонідину, оскільки, за даними одного РКВ [460], цей препарат підвищує смертність. Якщо рівень АТ не вдається контролювати за допомогою ІАПФ (або БРА), бета-адреноблокатора, АМР і діуретика, можна призначати гідралазин і амлодипін [215] (або фелодипін [216]) — додаткові антигіпертензивні препарати, які безпечні при систолічній СН. Цільові рівні АТ, зазначені в Рекомендаціях з лікування АГ [317], є адекватними й для пацієнтів з СН. Неконтрольована АГ у хворих з HFrEF зустрічається дуже рідко, що свідчить про оптимальну терапію СН. На противагу цьому для пацієнтів з HFrEF антигіпертензивна терапія є вкрай важливою. Хворим з гострою СН для зниження АТ рекомендується вводити внутрішньовенно нітрати (або нітропрусид натрію).

11.12. Дефіцит заліза та анемія

Дефіцит заліза при СН, як і при інших хронічних захворюваннях, зустрічається часто і може спричиняти розвиток анемії і/або дисфункції скелетних м'язів без анемії [466]. У хворих з СН дефіцит заліза погіршує прогноз [467, 468]. Ефекти внутрішньовенного введення заліза хворим з СН і дефіцитом заліза (сироватковий рівень феритину

Рекомендації щодо лікування АГ у хворих з маніфестною (II-IV ФК) СН зі зниженою ФВ ЛШ

Рекомендації	Клас	Рівень	Джерело*
Крок 1			
Рекомендовано призначати ІАПФ (або БРА), бета-адrenoблокатор або АМР (або їх комбінацію) як засоби терапії першої, другої та третьої лінії відповідно. Мета – зниження АТ, оскільки це корисно при HFrEF (зменшується ризик смерті та госпіталізації внаслідок СН. Зазначені засоби також безпечні при HFpEF)	I	A	2, 164, 165, 167, 168, 171-174, 182, 461-463
Крок 2			
Рекомендовано призначати тіазидні діуретики (або, якщо хворі вже приймають тіазидні діуретики, замінити їх на петльові) у разі збереження підвищеного АТ, попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ сумісно з ІАПФ), бета-адrenoблокатора та АМР. Мета – зниження АТ	I	C	
Крок 3			
Рекомендовано призначати амлодипін або гідралазин у разі збереження підвищеного АТ попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ сумісно з ІАПФ), бета-адrenoблокатора, АМР та діуретика. Мета – зниження АТ	I	A	183, 184, 215, 409
Слід розглянути призначення фелодипіну у разі збереження підвищеного АТ попри лікування комбінацією ІАПФ (або альтернативного засобу – БРА, але НЕ сумісно з ІАПФ), бета-адrenoблокатора, АМР та діуретика. Мета – зниження АТ	IIa	B	216
Не рекомендовано призначати для зниження АТ моксонідин через проблеми з безпекою цього засобу при HFrEF (збільшення смертності)	III	B	460
Не рекомендовано призначати для зниження АТ α-адrenoблокатори через проблеми з безпекою зазначених засобів при HFrEF (нейрогуморальна активація, затримка рідини, загострення СН)	III	A	458, 464, 465
Не рекомендовано призначати для зниження АТ дилтіазем і верапаміл через їхню негативну інотропну дію та ризик погіршення перебігу СН	III	C	214

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

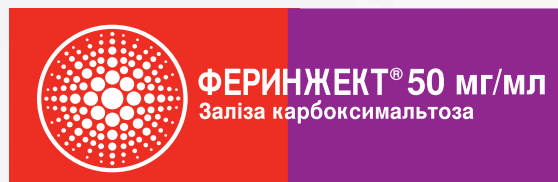
<100 мкг/л або у межах 100-299 мкг/л на тлі сатурації трансферином <20%) окремо вивчали у 2 РКВ [469, 470], у які залучали пацієнтів як з анемією, так і без. У РКВ FAIR-HF [469] було продемонстровано, що внутрішньовенне введення упродовж 6 міс заліза карбоксимальтози поліпшує стандартизований узагальнюючий показник самопочуття хворого, якість життя та ФК незалежно від наявності у хворого з СН анемії [471]. За даними РКВ CONFIRM-HF [470] здатність виконувати фізичні навантаження поліпшується через 24 тиж. Згідно з результатами аналізу вторинних кінцевих точок РКВ CONFIRM-HF [470] внутрішньовенне введення заліза знижує ризик госпіталізацій внаслідок СН у хворих з HFrEF і дефіцитом заліза. Метааналіз ефектів внутрішньовенного лікування (упродовж 52 тиж) таких пацієнтів продемонстрував зменшення частоти госпіталізацій, полегшення суб'єктивної симптоматики СН, підвищення толерантності до фізичних навантажень і якості життя [472]. Лікування

заліза карбоксимальтозою може, таким чином, суттєво поліпшити функціональний та клінічний статус і якість життя. Окрім того, ця терапія асоціювалася зі значущим зменшенням частоти госпіталізацій внаслідок загострення СН. Проте кількість летальних випадків і несприятливих реакцій не змінювалась. Жодне з досліджень внутрішньовенного введення заліза не мало достатньої потужності, щоб оцінити його дію залежно від наявності/відсутності анемії або вплив лікування на «великі» наслідки. Не досліджено ефекти корекції дефіциту заліза у хворих з HFpEF/HFmrEF, а також віддалену безпеку зазначеної терапії при HFrEF, HFmrEF та HFpEF. Невідомий профіль безпеки внутрішньовенного введення заліза хворим з СН і рівнем гемоглобіну >150 г/л [469, 470]. Пацієнтів з дефіцитом заліза необхідно обстежувати, щоб встановити його потенційно зворотні причини (наприклад, шлунково-кишкові джерела кровотечі). Анемія (встановлюється при рівні гемоглобіну <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок) є поширеним



Світ чекає на нього

Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.
Його світ має належати його родині, онукові та улюбленим справам.
Ваш вибір феротерапії може визначити, яким саме буде його світ.
Феринжект® ефективно відновить його рівень заліза
та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.¹⁻³



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Феринжект®. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза (III). Код АТС В03АС01. **Показання.** Феринжект® застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза або у разі їх неефективності. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризик/користь та у разі крайньої необхідності. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватися II та III триместром вагітності. **Фармакологічні властивості.** Феринжект® містить залізо у стабільному комплексі легкозасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$, $> 1/10$). З боку нервової системи: головний біль, запаморочення. З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія. З боку травного тракту: нудота. Реакції у місці введення: печіння у місці інфузії, біль, гематома, зміна кольору, екстравазація. **Лабораторні показники:** підвищення аланінамінотрансферази. З боку обміну речовин: гіпофосфатемія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13356/01/01 від 22.11.2013.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

станом при СН, зокрема у госпіталізованих хворих. Вона частіше виникає у жінок, осіб літнього віку, пацієнтів з дисфункцією нирок та асоціюється з вираженим ремоделюванням міокарда, запаленням та об’ємним перевантаженням [474]. Анемія супроводжується вираженими скаргами, гіршим функціональним статусом, вищим ризиком госпіталізації внаслідок СН, нижчою виживаністю. Показаний діагностичний пошук причини анемії (окулярна втрата крові, дефіцит заліза, дефіцит вітаміну В₁₂/фолієвої кислоти, дискразії), хоча у багатьох випадках специфічної причини виявити не вдається. У хворих з HFrEF та легкою/помірною тяжкістю анемією стимулятор еритропоєтину дарбепоедин альфа, не покращуючи клінічних наслідків, збільшує частоту тромбоемболічних епізодів, і отже, не рекомендований для призначення [475].

11.13. Дисфункція нирок (у тому числі ХХН, гостре ураження нирок, кардіоренальний синдром та обструкція, зумовлена патологією передміхурової залози)

ХХН і СН часто співіснують, мають чимало спільних факторів ризику (ЦД, АГ, гіперліпідемія) та погіршують прогноз [476, 477]. Як правило, ХХН встановлюють, якщо розрахункова ШКФ становить <60 мл/хв/1,73 м² і/або хворий має високу (30–300 мг альбуміну/1 г креатиніну сечі) або дуже високу (>300 мг альбуміну/1 г креатиніну сечі) альбумінурію. Пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок (розрахункова ШКФ (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²) завжди виключали з РКВ. Тому доказовий підхід до їх лікування не розроблено.

Для позначення подальшого прогресування процесу, у вигляді підвищення сироваткового рівня креатиніну, зазвичай до >26,5 мкмоль/л (>0,3 мг/дл),

або його збільшення на 25%, або зменшення ШКФ на 20%, застосовують термін «погіршення функції нирок» (ПФН). Важливість таких, на перший погляд, незначних змін полягає в тому, що вони часто зустрічаються, вказують на розвиток і прогресування ХХН [478] та погіршують прогноз СН. Підвищення рівня креатиніну упродовж перебування в стаціонарі після госпіталізації внаслідок гострої СН не завжди має клінічну значущість, особливо якщо це супроводжується зворотним розвитком набряків, збільшенням діурезу й гемоконцентрацією [479].

Суттєве підвищення сироваткової концентрації креатиніну (позначається як гостре ураження нирок) при СН зустрічається відносно рідко і, ймовірно, асоціюється з прийомом діуретиків на тлі інших потенційно нефротоксичних засобів, зокрема антибіотиків (гентаміцин і триметоприм), контрастних препаратів, ІАПФ, БРА, НПЗП та ін. Якщо деякі з цих ліків екскретуються нирками, вони можуть акумулюватися в організмі. ПФН при СН є поширеним станом, зокрема на початку терапії інгібіторами РААС або при підвищенні їх дози. Попри відомий факт, що у хворих з СН інгібітори РААС часто спричиняють зниження ШКФ, ці зміни, як правило, незначні й не мають бути причиною припинення лікування (за винятком суттєвого зниження ШКФ), оскільки користь від такої терапії, ймовірно, зберігається [480]. Якщо спостерігається значне підвищення сироваткового рівня креатиніну, необхідно ретельно обстежити хворого, у тому числі для виключення стенозу ниркової артерії, суттєвої гіпо- або гіперволемії, прийому інших медикаментів, а також гіперкаліємії, яка часто поєднується з ПФН.

Діуретики, особливо тіазидні (але й петльові), у хворих з дуже низькою ШКФ можуть бути менш ефективними. Тому для досягнення відповідного

Рекомендації щодо лікування інших супутніх захворювань у хворих з СН

Рекомендації	Клас	Рівень	Джерело*
Дефіцит заліза			
Слід розглянути внутрішньовенного призначення заліза карбоксимальтози у пацієнтів з маніфестною HFrEF та дефіцитом заліза (сироватковий рівень феритину <100 мкг/л або у межах 100-299 мкг/л на тлі сатурації трансферином <20%). Мета – полегшення симптоматики СН, поліпшення якості життя та здатності виконувати фізичні навантаження	IIa	A	469, 470
ЦД			
Слід розглянути призначення (за відсутності протипоказань) метформіну як препарату першої лінії. Мета – контроль глікемії у хворих з СН і ЦД	IIa	C	440, 441

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

ефекту необхідно застосовувати вищі дози цих засобів. У пацієнтів з ураженням нирок препарати, які екскретуються із сечею (наприклад, дигоксин, інсулін і низькомолекулярні гепарини), можуть акумулюватися, що за умов погіршення ниркової функції потребує корекції їх доз. Хворі з СН та атеросклеротичним ураженням коронарних або периферійних артерій належать до групи ризику розвитку гострої дисфункції нирок на тлі введення контрастних засобів для ангіографії (контраст-індуковане гостре ураження нирок).

Обструкція, зумовлена патологією передміхурової залози, часто зустрічається серед літніх чоловіків і може погіршувати функцію нирок. Отже, цю патологію треба виключати у чоловіків з СН і погіршенням ниркової функції. α -Адреноблокатори спричиняють артеріальну гіпотензію та затримку натрію і води, тому при HFrEF вони небезпечні [458, 464, 465]. Це пояснює, чому у пацієнтів з СН як препарат вибору при медикаментозному лікуванні обструкції, зумовленої патологією передміхурової залози, зазвичай обирають інгібітор 5- α -редуктази.

11.14. Захворювання легенів (у тому числі бронхіальна астма та ХОЗЛ)

У пацієнтів з СН діагностика ХОЗЛ та бронхіальної астми може бути утруднена через спільність скарг та об'єктивної симптоматики. З іншого боку, у таких випадках, особливо у пацієнтів з HFrEF, виникають проблеми з інтерпретацією результатів спірометрії [48, 49, 391]. При СН спостерігається гіпердіагностика ХОЗЛ (і бронхіальної астми) [481]. Спірометрію треба виконувати, якщо у пацієнта стабільний стан та еуволемія спостерігаються упродовж щонайменше 3 міс. Це дає змогу уникнути впливу легеневого застою, що спричиняє зовнішню обструкцію альвеол і бронхіол [482]. ХОЗЛ (діагностований як коректно, так і неправильно) погіршує функціональний статус та прогноз при HFrEF.

Бета-адреноблокатори лише відносно протипоказані при бронхіальній астмі, але не хворим з ХОЗЛ. Перевагу надають селективним бета-адреноблокаторам (тобто бісопрололу, метопрололу сукцинату або небівололу) [48, 49, 391]. В аркушах-вкладишах до лікарських засобів наведено інформацію щодо бронхіальної астми як протипоказання до призначення бета-адреноблокаторів. Ця інформація базується на невеликих спостереженнях окремих випадків, опублікованих у 1980-х та наприкінці 1990-х рр. Досліджувані пацієнти — молоді особи з тяжким

перебігом бронхіальної астми. Їм призначали високі стартові дози бета-адреноблокаторів. У клінічній практиці починають з невеликих доз кардіоселективних бета-адреноблокаторів, ретельно спостерігаючи за появою ознак бронхіальної обструкції (свистячих хрипів, задишки з подовженням видиху). Це дає змогу застосовувати ефективні бета-адреноблокатори у хворих з HFrEF, зокрема в осіб похилого віку, в яких істинна бронхіальна астма зустрічається рідко. Отже, відповідно до доповіді «Глобальна стратегія GINA» (2015) [395, 396], бронхіальна астма не є абсолютним протипоказанням, проте призначати бета-адреноблокатори можливо тільки за умови ретельного професійного спостереження за хворим, після обговорення усіх «за» та «проти» такої терапії. Дані про безпеку при тривалому прийомі інгаляційних «легеневих» препаратів, які впливають на серцево-судинну систему, відсутні. Потребу їх призначення хворим з HFrEF щоразу необхідно обговорювати окремо, оскільки дія цих препаратів при бронхіальній астмі та ХОЗЛ може бути тільки симптоматичною, без чіткого впливу на смертність. Пероральні кортикостероїди спричиняють затримку натрію та води, що призводить до загострення СН. Проте для інгаляційних кортикостероїдів зазначений побічний ефект невластивий. Тривале ХОЗЛ тяжкого перебігу може ускладнюватися легеневою гіпертензією, яка, у свою чергу, підвищує ризик формування правошлуночкової СН і застою у великому колі кровообігу. Неінвазивна вентиляція легенів, яку додають до рутинної терапії, поліпшує прогноз у хворих з гострою дихальною недостатністю, спричиненою гіперкапнічним загостренням ХОЗЛ або СН з гострим набряком легенів.

11.15. Ожиріння

Ожиріння, ускладнюючи діагностику СН, є водночас фактором ризику СН [141]. Дійсно, ожиріння зумовлює виникнення задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження, набряк кісточок. Окрім того, ожиріння погіршує якість ехокардіографічної візуалізації. В осіб з ожирінням знижений рівень НУП [62]. Ожиріння частіше зустрічається при HFrEF, ніж у хворих з HFrEF. Проте можливо, що ці відмінності частково зумовлені діагностичними помилками. Хоча ожиріння є незалежним фактором ризику СН, при виникненні останньої прогноз пацієнта тим гірший, чим менший його індекс маси тіла (ІМТ) — так званий парадокс ожиріння, який властивий також іншим хронічним захворюванням

[414, 416]. Якщо метою лікування ожиріння є попередження розвитку СН, його слід проводити згідно з Рекомендаціями ESC з профілактики серцево-судинних захворювань [483]. Проте ці Рекомендації не призначені для тих хворих з СН, які не мають підвищеного ІМТ. Хоча зниження маси тіла часто рекомендують для полегшення симптоматики та контролю факторів ризику, ефективність/безпека такої рекомендації при СН у проспективних дослідженнях не тестувалася. Якщо маса тіла знижується на тлі СН, це підвищує смертність і захворюваність, погіршує клінічний статус та якість життя. Хворим з СН та помірним ступенем ожиріння (ІМТ <35 кг/м²) зменшувати масу тіла не рекомендовано. За більших значень ІМТ (35–45 кг/м²) доцільність зниження маси тіла (для полегшення симптоматики та підвищення толерантності до фізичних навантажень) можна обговорити.

11.16. **Порушення сну та порушення дихання уві сні**

Порушення дихання уві сні (ПДС) реєструють у понад третини хворих з СН [484], причому у пацієнтів з гострою СН поширеність цього стану є навіть вищою [485]. До найчастіших видів ПДС належать центральне апное уві сні (ЦАС), яке подібне до дихання Чейна-Стокса, обструктивне апное уві сні (ОАС), а також комбінація цих двох розладів. Іншими причинами порушення сну є тривожність, депресія, пароксизмальний легеневий застій (ортопное/пароксизмальна нічна задишка) та діуретична терапія, яка спричиняє нічний діурез. Розпитування щодо особливостей сну (у тому числі у партнера хворого) є частиною цілісного підходу

до лікування пацієнта з СН. Встановлено, що ЦАС і ОАС погіршують прогноз СН [485, 486]. ОАС асоціюється з підвищеним ризиком виникнення СН у чоловіків [487]. Серед інших ПДС при HFrEF найчастіше зустрічається ЦАС, а HFrEF, у свою чергу, є найпоширенішою причиною ЦАС. Отже, ці стани тісно пов'язані між собою. Скринінг, діагностику та лікування апное уві сні детальніше розглянуто в інших джерелах [484, 488]. Діагностика потребує проведення нічної полісомнографії. Водночас уже розроблено пристрій для сучасного дослідження в домашніх умовах, що дозволяє встановлювати окремий вид апное уві сні.

Можна обговорити доцільність застосування нічної додаткової оксигенотерапії, тривалого позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP), дворівневого позитивного тиску в дихальних шляхах (BiPAP) та адаптивної сервовентиляції (ASV). Згідно з існуючими Рекомендаціями [489, 490] ці методики застосовують для корекції нічної гіпоксемії при ОАС. Індекс апное/гіпноное, який перевищує 30 на годину, коригується за допомогою CPAP, BiPAP, ASV або нічної додаткової оксигенотерапії. Встановлено, що всі наведені методики є ефективними. Проте треба наголосити, що для жодної з них не вдалося продемонструвати у проспективному дослідженні наявності позитивного впливу на «великі» наслідки HFrEF.

У хворих з СН, які страждають на ЦАС, CPAP зменшує частоту епізодів апное/гіпноное, збільшує ФВ ЛШ та дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою, але не покращує прогноз і не знижує частоту госпіталізацій, спричинених СН [491].

Нещодавно в PKB SERVE-HF було встановлено, що ASV, яку застосовували у пацієнтів з HFrEF та ПДС

Лікування, яке не рекомендується призначати при інших супутніх захворюваннях у хворих з СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Апное уві сні			
Не рекомендується призначати ASV пацієнтам з HFrEF та ПДС (переважно у вигляді ЦАС) через збільшення загальної та серцево-судинної смертності	III	B	473
ЦД			
Не рекомендується призначати тіазолідиндіони (глітазони) пацієнтам з СН через збільшення ризику погіршення її перебігу та госпіталізації, спричиненої нею	III	A	209, 210
Артрит			
Не рекомендується призначати НПЗП або інгібітори ЦОГ-2 пацієнтам з СН через збільшення ризику погіршення її перебігу та госпіталізації, спричиненої нею	III	B	211-213

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

(переважно у вигляді ЦАС), має нейтральну дію на композитну первинну кінцеву точку (смерть від усіх причин; незапланована госпіталізація, спричинена погіршенням перебігу СН; життєзберігаюче втручання на серцево-судинній системі, тобто трансплантація серця, імплантація шлуночково-допоміжних пристроїв, реанімаційні заходи після раптової зупинки серця, життєзберігаючий шоківий розряд), збільшуючи (а це головне) загальну та серцево-судинну смертність. Отже, ASV не рекомендується призначати хворим з HFrEF і ПДС (переважно у вигляді ЦАС).

Безпечність та ефективність у хворих з HFrEF альтернативних підходів до лікування ЦАС (тобто імплантованого стимулятора діафрагмального нерва [219, 220, 492]) зараз вивчаються у клінічному дослідженні. Можливо, для цього буде необхідним додаткове проведення довготривалого випробування.

11.17. Клапанні вади серця

Клапанні вади серця можуть спричиняти або провокувати виникнення СН. Цей підрозділ коротко висвітлює питання, специфічно пов'язані з СН. Для отримання більш детальної інформації читач має звернутися до нещодавніх Рекомендацій із ведення пацієнтів з клапанними вадами серця [493, 494].

Хворі з СН і супутніми клапанними вадами серця формують групу високого ризику. Отже, вибір тактики ведення пацієнта має базуватися на ретельній оцінці ризику/користі різних лікувальних заходів. Таку оцінку здійснює багатопрофільна команда спеціалістів з відповідним досвідом у питаннях клапанних вад серця. До складу цієї команди входять кардіолог, який має досвід роботи з хворими на СН, кардіохірург, спеціаліст з інтервенційної корекції (якщо обговорюється доцільність катетерної корекції структури клапана), променевий діагност, анестезіолог, а також — за потребою — лікар загальної практики, геронтолог і реаніматолог. Створення такої команди доцільно для пацієнтів з СН, яким планується виконати хірургічну корекцію, транскатетерну імплантацію аортального клапана або транскатетерне втручання на мітральному клапані.

Усі хворі мають отримувати оптимальну медикаментозну терапію. Пацієнтам з HFrEF фармакологічне лікування планують відповідно до алгоритму, наведеного в розділі 7. Хворим з тяжким аортальним стенозом слід призначати вазодилататори (ІАПФ, БРА, антагоністи кальцію, гідралазин, нітрати), але так, щоб уникнути розвитку артеріальної гіпотензії.

11.17.1. Аортальний стеноз

Головною проблемою, яка виникає у хворих з тяжким аортальним стенозом і зниженою ФВ ЛШ, є формування «низькошвидкісного/низькоградієнтного» стенозу (площа клапанного отвору $<1 \text{ см}^2$, ФВ ЛШ $<40\%$, градієнт середнього тиску $<40 \text{ мм рт. ст.}$). У таких осіб необхідно обговорити доцільність призначення стрес-ехокардіографії з низькими дозами добутаміну. Мета цього дослідження полягає, по-перше, в диференціації між помірним і тяжким аортальним стенозом з низькошвидкісним плином крові крізь клапанний отвір (унаслідок низького ударного об'єму), а, по-друге, в оцінці скоротливості міокарда та резерву кровотоку.

Якщо у хворих з маніфестним тяжким аортальним стенозом середній градієнт становить $>40 \text{ мм рт. ст.}$, для протезування аортального клапана нижньої межі ФВ ЛШ теоретично не існує.

Трансаортальну імплантацію клапана (ТАІК) рекомендують здійснювати хворим з тяжким аортальним стенозом, яким, за оцінкою команди спеціалістів, не можна проводити хірургічну корекцію і в яких очікувана виживаність після втручання перевищує 1 рік. Доцільність ТАІК необхідно також обговорити у хворих високого ризику з тяжким аортальним стенозом, яким ще можна виконати хірургічне втручання, але ТАІК, за висновком команди спеціалістів, має переваги через індивідуальні особливості профілю ризику та анатомії [495, 496]. За результатами нещодавнього РКВ, біопротезна ТАІК значуще збільшувала частоту 1-річної виживаності, причому цей ефект зберігався і через 2 роки [497, 498].

11.17.2. Аортальна недостатність

При тяжкій аортальній недостатності рекомендовано здійснювати, за відсутності протипоказань, пластику або протезування аортального клапана всім хворим зі скаргами, а також тим безсимптомним пацієнтам, у яких ФВ ЛШ становить $\leq 50\%$ [499, 500].

11.17.3. Мітральна недостатність

Первинна (органічна) мітральна недостатність

Хірургічна корекція рекомендована хворим зі скаргами, які мають тяжку органічну мітральну недостатність і в яких відсутні протипоказання до такого втручання. Вибір методу хірургічної корекції (протезування клапана або його пластики) залежить головним чином від анатомічних особливостей, досвіду хірурга та стану пацієнта.

У хворих з ФВ ЛШ $<30\%$ хірургічна пластика зменшує ступінь вираження скарг, хоча її дія на виживаність

невідома. У таких пацієнтів рішення щодо доцільності проведення оперативного втручання залежить від ефективності медикаментозної терапії, супутніх захворювань, а також імовірності того, що клапан потребуватиме саме пластики (а не протезування).

Вторинна мітральна недостатність
Зазначений стан формується через збільшення та ремоделювання ЛШ, які обмежують здатність його стулок до змикання. Ефективна медикаментозна терапія (у тому числі СРТ у хворих з відповідними показаннями) сприяє зворотному розвитку ремоделювання ЛШ та може зменшувати функціональну мітральну регургітацію. Отже, у таких хворих необхідно докласти максимальних зусиль, щоб оптимізувати медикаментозну терапію.
Варто обговорити доцільність проведення комбінованого хірургічного втручання на клапані та коронарних артеріях у маніфестних хворих із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <30%), вінцевими артеріями,

які потребують реваскуляризації, та доведеною життєздатністю міокарда. Хірургічне втручання також рекомендовано пацієнтам з тяжкою мітральною недостатністю і ФВ ЛШ >30%, яким здійснюється АКШ.
З іншого боку, в недавньому дослідженні не вдалося підтвердити, що у хворих з помірною вторинною мітральною недостатністю ішемічного генезу додавання пластики мітрального клапана до АКШ збільшує ступінь зворотного розвитку ремоделювання ЛШ [501]. Також відсутні дані на користь того, що пластика мітрального клапана має будь-які переваги перед протезуванням відносно впливу на наслідки хвороби або ступінь вираження ремоделювання ЛШ [502]. За наявності ФП під час хірургічного втручання на мітральному клапані можна обговорити доцільність проведення абляції передсердь або закриття вухка лівого передсердя.
У хворих із тяжкою функціональною мітральною регургітацією та тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <30%), яким не показана

Рекомендації з лікування вад серця у хворих з СН

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів	Джерело*
Слід розглянути проведення стрес-ехокардіографії з низькими дозами добутату у симптомних хворих зі зниженою ФВ ЛШ та «низькошвидкісним/низькоградієнтним» аортальним стенозом (площа аортального отвору <1 см², ФВ ЛШ <40%, середній градієнт тиску <40 мм рт. ст.). Мета – ідентифікувати тих хворих із тяжким аортальним стенозом, яким можна виконувати протезування клапана	Ia	C	
Рекомендується проведення ТАІК хворим з тяжким аортальним стенозом, яким, за рішенням команди спеціалістів, не можна виконувати хірургічне втручання і в яких очікувана тривалість життя після ТАІК перебільшуватиме 1 рік	I	B	495, 496, 509
Слід розглянути проведення ТАІК у хворих високого ризику з тяжким аортальним стенозом, яким ще можна виконати хірургічне втручання, але в яких ТАІК, за висновком команди спеціалістів, має переваги через індивідуальні особливості профілю ризику та анатомії	Ia	A	497, 498
При тяжкій аортальній недостатності рекомендовано здійснювати, за відсутності протипоказань, пластику або протезування аортального клапана всім хворим зі скаргами, а також тим безсимптомним пацієнтам, у яких ФВ ЛШ ≤50%	I	C	317
Рекомендовано призначати медикаментозну терапію, засновану на доказах, пацієнтам з HFrEF. Мета – зменшити функціональну мітральну недостатність	I	C	
Слід розглянути проведення комбінованого хірургічного втручання на клапані та коронарних артеріях у маніфестних хворих із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <30%), які потребують реваскуляризації для корекції стенокардії, резистентної до медикаментозної терапії	Ia	C	
Можна розглянути проведення ізольованого хірургічного втручання для корекції мітральної недостатності неішемічного генезу в окремих пацієнтів з тяжкою функціональною мітральною недостатністю і тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <30%). Мета – уникнути або відтермінувати проведення трансплантації серця	Iib	C	

* Перелік джерел, у яких обґрунтовано рекомендацію, див. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

реваскуляризація або які мають кардіоміопатію неішемічного генезу, роль ізольованого хірургічного втручання на мітральному клапані є сумнівною. У більшості таких пацієнтів перевагу слід надавати звичайній медикаментозній терапії або використанню відповідних пристроїв. В окремих випадках можна обговорити доцільність пластики, щоб уникнути або відтермінувати трансплантацію серця. Відповідне рішення має базуватися на ретельній клінічній оцінці (у тому числі результатах ехокардіографії і магнітно-резонансної візуалізації [499, 503]) та обговорюватися серед спеціалістів, які ведуть хворого.

У пацієнтів з СН та помірної тяжкості/тяжкою вторинною мітральною недостатністю, які визнані неоперабельними або такими, що мають високий ризик хірургічного втручання, можна обговорити доцільність черезшкірного втручання на мітральному клапані (черезшкірної пластики край-у-край), щоб зменшити ступінь вираження скарг і покращити якість життя. Водночас докази на користь такої рекомендації отримано лише в регістрах [504-506], але не РКВ.

11.17.4. Трикуспідальна недостатність

Вторинна (функціональна) трикуспідальна недостатність часто ускладнює перебіг СН. Її причинами є дилатація клапанного кільця й розходження стулок на тлі підвищеного тиску в ПШ та його об'ємного перевантаження. Тяжка трикуспідальна недостатність спричиняє появу симптомів правошлуночкової СН або погіршує її перебіг, що потребує призначення сечогінних засобів для боротьби з периферійними набряками. Оскільки у таких пацієнтів часто виникає печінковий застій (який додатково стимулює формування гіперальдостеронізму), боротьбі з набряками сприяє призначення АМР (у вищих, діуретичних, дозах) [507]. Необхідно оптимізувати лікування СН, що спричиняє вторинну трикуспідальну недостатність, оскільки така терапія полегшує перебіг цього стану. Чіткі показання до хірургічної корекції вторинної трикуспідальної недостатності, яка ускладнює СН, ще не встановлені [493, 494]. Необхідність у такій корекції зазвичай обговорюється під час хірургічного втручання на клапанах лівого серця [493, 494]. За нещодавнім першим повідомленням, при трикуспідальній недостатності можливим є проведення катетерного втручання [508].

13. Механічна підтримка кровообігу та трансплантація серця

13.1. Механічна підтримка кровообігу

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

13.1.2. Механічна підтримка кровообігу на кінцевій стадії ХСН

Трансплантація серця завжди була обмеженою опцією для пацієнтів на кінцевій стадії ХСН. Зростання кількості пацієнтів з рефрактерною ХСН та неготовність суспільства до донорства органів зумовлюють тривале перебування в списку очікування на трансплантацію (медіана 16 міс у регіонах, покритих мережею Eurotransplant) [598]. Понад 60% трансплантацій виконують у пацієнтів за високоургентними показаннями, залишаючи мало шансів дочекатися пацієнтам з менш ургентними станами. Утричі більше пацієнтів потрапляють у лист очікування, ніж реально виконується трансплантацій; рівень смертності, за даними листа очікування, Eurotransplant становив у 2013 р. 21,7% [598]. Більш сучасні дані свідчать про те, що пацієнти, які перебувають на підтримці LVAD, мають кращі показники виживання в очікуванні трансплантації [599]. Відповідно, пристрої МПК, особливо LVAD, дедалі частіше розглядаються як альтернатива трансплантації серця. Спочатку LVAD розроблялися як короткочасний міст до трансплантації (табл. 13.1) [600], а тепер вони застосовуються протягом місяців і навіть років у хворих, яким доводиться довго чекати (на сьогодні лише 10% пацієнтів з пристроями МПК у якості мосту до трансплантації отримують донорський орган протягом 1 року) або в якості життєвої терапії у хворих, які не підходять для трансплантації. Чудові показники 2-3 річної виживаності ретельно відібраних пацієнтів, яким імплантуються сучасні моделі пристроїв постійного потоку, співставні з ранньою виживаністю після трансплантації серця [595].

Таблиця 13.1. Показання до механічної підтримки кровообігу [593]

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

Примітка:

МПК – механічна підтримка кровообігу.

Таблиця 13.4. Трансплантація серця: показання та протипоказання

Показання та умови	Кінцева стадія СН з вираженими симптомами і поганим прогнозом, вичерпані альтернативні можливості терапії Пацієнт мотивований, достатньо поінформований і емоційно стабільний Пацієнт здатний дотримуватися режиму інтенсивної терапії після операції
Протипоказання	Активна інфекція Тяжке захворювання периферичних артерій чи цереброваскулярне захворювання Фармакологічно неконтрольована легенева гіпертензія (слід розглянути можливість імплантації LVAD з наступним переглядом кандидатури на трансплантацію) Рак (за участю онкологів слід визначити ризик рецидиву онкологічної патології у кожного пацієнта) Неконтрольована ниркова дисфункція (кліренс креатиніну <30 мл/хв) Системне захворювання з поліорганним ураженням Інші серйозні супутні захворювання з поганим прогнозом Індекс маси тіла перед трансплантацією >35 кг/м ² (рекомендується знизити вагу до ІМТ <35 кг/м ²) Алкогольна чи наркотична залежність Недостатня соціальна підтримка пацієнта для забезпечення належного догляду в амбулаторних умовах

14. Організація допомоги пацієнтам з СН. Рекомендації зі зміни способу життя

Таблиця 14.2. Ключові теми та навички самодопомоги для навчання пацієнтів, а також професійні заходи щодо оптимізації процесу навчання та сприяння спільному ухваленню рішень

Тема навчання	Навички пацієнта	Професійні дії лікаря
Визначення етіології, закономірностей перебігу СН та прогнозу	Розуміти причини розвитку СН, появи симптомів та закономірності перебігу захворювання Ухвалювати реалістичні рішення, у тому числі щодо лікування наприкінці життя	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією з урахуванням рівня освіти й компетенції в питаннях здоров'я Виявити перешкоди в комунікації і забезпечувати інформацією на регулярній основі Коректно інформувати щодо прогнозу на момент постановки діагнозу, під час ухвалення рішень про лікування, при зміні клінічного стану та в будь-який час за запитом пацієнта
Моніторингування симптомів та самодопомога	Відстежувати і розпізнавати зміни симптомів та ознак Знати, як і коли зв'язуватися з лікарем Керуватися професійними порадами, вміти самостійно керувати діуретичною терапією та регулювати вживання рідини	Забезпечити пацієнта індивідуалізованою інформацією для сприяння самодопомозі, наприклад: • у разі наростання задишки чи набряків або несподіваного збільшення маси тіла на >2 кг за 3 дні пацієнт може збільшити дозу діуретика та/або повідомити фахівців; • застосовувати гнучкий режим діуретичної терапії; • застосовувати препарати у пакуваннях з нагадуванням про прийняту дозу;.
Фармакотерапія	Розуміти показання, режими дозування та побічні ефекти призначених препаратів Розпізнавати основні побічні ефекти і знати, коли слід повідомити про них фахівцю Знати переваги від прийому ліків відповідно до призначень	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією про дозування, ефекти й побічні ефекти (див. таблиці 7.11-7.78 – практичні керівництва із застосування засобів фармакотерапії СН)
Імплантовані пристрої та черезшкірні/хірургічні втручання	Розуміти показання, цілі процедур та імплантації пристроїв Розпізнавати основні ускладнення та знати, коли слід повідомити про них фахівцю	Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією про переваги й побічні ефекти Забезпечити пацієнта усною та письмовою інформацією щодо регулярного контролю функціонування пристрою, регламенту планового обслуговування
Імунізація	Пройти імунізацію проти грипу та пневмококової інфекції	Надати пацієнту інформацію про місцеву практику імунізації
Харчування та вживання алкоголю	Уникати надмірного вживання рідини Вміти розпізнавати потребу в змінах вживання рідини: • збільшувати в періоди спеки та високої вологості; • обмежувати до 1,5-2 л/добу при тяжкій СН для полегшення симптомів та застійних явищ; • моніторувати масу тіла та не допускати недоїдання; • харчуватися здоровою їжею, уникати надмірного вживання солі (>6 г/добу), підтримувати здорову масу тіла уникати надмірного вживання алкоголю	Індивідуалізувати інформацію щодо вживання рідини з урахуванням маси тіла, періодів спеки та високої вологості. Коригувати настанови під час періодів гострої декомпенсації і продовжувати переглядати обмеження протягом усього подальшого життя пацієнта Прив'язати настанови щодо вживання алкоголю до конкретної етіології СН, наприклад, у разі алкогольної кардіоміопатії необхідно прагнути досягти повної абстиненції Повідомити пацієнту про прийнятні межі вживання алкоголю: 20 мл/добу для чоловіків і 10 мл/добу для жінок у перерахунку на чистий етиловий спирт (10 мл етанолу міститься в склянці вина, 0,25 л пива, чарці дистильованого напою) З питань лікування ожиріння див. підрозділ 11.15
Куріння та вживання інших наркотичних речовин	Припинити курити і вживати наркотичні речовини	Звернутися за порадою до фахівця з припинення куріння та замісної терапії синдрому відміни Розглянути направлення на когнітивно-поведінкову терапію та психологічну консультацію, якщо пацієнт висловлює потребу в такій підтримці для припинення куріння

Фізкультура	Регулярно займатися фізкультурою до легкої чи помірної задишки	Порадити пацієнту вправи з урахуванням фізичних та функціональних обмежень Залучити пацієнта до тренувальної програми, якщо це можливо
Подорожі та дозвілля	Планувати поїздки та дозвілля відповідно до фізичної спроможності Усвідомлювати ризик небажаних реакцій на сонячне опромінення при прийомі деяких препаратів (наприклад, аміодарону) Усвідомлювати ефект зменшення оксигенації на висоті Під час перельотів тримати ліки в ручній поклажі, мати при собі список щодо призначеного лікування з дозами та назвами препаратів	Повідомляти пацієнту про можливі місцеві особливості правил кермування, пов'язані з ІКД Повідомляти про можливі спрацьовування металошукачів в аеропортах за наявності ІКД
Сон та дихання (див. підрозділ 11.16)	Розпізнавати проблеми зі сном, їх зв'язок з СН та вміти покращувати умови сну	Надати пацієнту поради щодо часу прийому діуретиків, комфортних умов сну, апаратної підтримки За наявності розладів дихання під час сну порадити заходи для зниження/контролю маси тіла
Сексуальна активність (див. підрозділ 11.7)	Усвідомлювати можливість сексуальної активності, якщо вона не провокує значні симптоми Розпізнавати проблеми із сексуальною активністю, їх зв'язок з СН та призначеним лікуванням, знати про можливість лікування еректильної дисфункції	Надати пацієнту поради щодо усунення факторів, які спричиняють розвиток еректильної дисфункції і доступних засобів фармакотерапії еректильної дисфункції За необхідності направляти до фахівців із сексопатології
Психосоціальні аспекти	Розуміти, що депресія і когнітивна дисфункція частіше спостерігаються у людей з СН, і що вони можуть впливати на прихильність до лікування Розпізнавати психологічні проблеми, які можуть бути пов'язані зі змінами способу життя, фармакотерапією, імплантованими пристроями та іншими процедурами (у тому числі механічною підтримкою кровообігу та трансплантацією серця)	Регулярно спілкуватися з пацієнтом щодо перебігу захворювання, можливостей лікування та самопомоги Залучати сім'ю та осіб, що здійснюють догляд, до ведення СН та самопомоги За необхідності направляти до фахівців із психологічної підтримки

Рекомендації друкуються в скороченому вигляді.

Повний варіант та перелік джерел дивись <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129>

Перелік скорочень

DecT – час гальмування MV-E
e' – швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця (за даними тканинної доплерографії)
E/e' – співвідношення швидкості раннього мітрального потоку та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця
HFmrEF – СН із проміжною ФВ
HFpEF – СН зі збереженою ФВ
HFrEF – СН зі зниженою ФВ
IVRT – час ізоволемічного розслаблення
NOAC – нові пероральні антикоагулянти
LAVI – індекс об'єму лівого передсердя
LVAD – пристрій допомоги ЛШ
LVMI – індекс маси міокарда ЛШ
MV – мітральний клапан
MV-A – пізній діастолічний рух мітрального кільця
MV-E – ранній діастолічний рух мітрального кільця
n-3 ПНЖК – n-3 поліненасичені жирні кислоти
TRV – швидкість трикуспідальної регургітації
VE-VCO₂ – дихальне еквівалентне співвідношення для діоксиду вуглецю

AB – атріовентрикулярний
AG – артеріальна гіпертензія
AKШ – аортокоронарне шунтування
AMP – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів
AT – артеріальний тиск
БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II
ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія
ГПП-1 – глюкогоноподібний пептид 1
ДГК – декозагексаєнова кислота
ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія
ЕКГ – електрокардіографія, електрокардіограма
ЕПК – ейкозапентаснова кислота
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту
ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4
ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО – кінцево-діастолічний об'єм
КСО – кінцево-систолічний об'єм
ЛШ – лівий шлуночок
МПК – механічна підтримка кровообігу
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МСС – модуляція серцевої скоротливості
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
НУП – натрійуретичні пептиди
ОАС – обструктивне апное уві сні
ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія
ПЕТ – позитронно-емісійна томографія
ПДС – порушення дихання уві сні
ПФН – погіршення функції нирок
ПШ – правий шлуночок
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС – ренін-ангіотензинова система
РКВ – рандомізовані контрольовані випробування
СРТ – серцева ресинхронізуюча терапія
СРТ-Д – дефібрилятор з функцією серцевої ресинхронізуючої терапії
ТАІК – трансаортальна імплантація клапана
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ФВ – фракція викиду
ФК за NYHA – функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця
ФП – фібриляція передсердь
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦАС – центральне апное уві сні
ЦД – цукровий діабет
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЧШС – частота шлуночкових скорочень
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШТ – шлуночкова тахікардія

Трифас[®] торасемід

Петлевий діуретик тривалої дії^{2,3}



**Нижча смертність при ХСН
в порівнянні з фуросемідом
або іншими діуретиками^{1*}**
(не первинна кінцева точка)

- **51,5% зменшення ризику загальної смертності**
- **59,7% зменшення ризику кардіальної смертності**
- **65,8% зменшення ризику раптової смерті**

1. Cosin J, Diez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13. (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of toras. a day during 12 months in addition to other therapy).

2. Bagriy A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40.

3. George C. Roushet al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p: 5-13.

* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження.

Інструкція скорочена

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас[®] 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка Трифас[®] COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду).

Показання. Есенціальна гіпертензія (Трифас[®] COR). Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень внаслідок гострої серцевої недостатності.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування ½ таблетки препарату Трифас[®] Cor на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас[®] Cor. Набряки та випоти. Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас[®] 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас[®] 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного ацидозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блювотні, проноси, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас[®] 10, Трифас[®] COR – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження, Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас[®] 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження, Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво виробників в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас[®] 20 ампули від 29.12.2014, Трифас[®] 10 від 19.12.2014, Трифас[®] COR від 06.03.2015, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 1019, № 978, № 123



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ♦ HEART FAILURE



Передплатний індекс 49291

Додаток № 2 – Вересень 2016