

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (2005)



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

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

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

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

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

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

Введение

Практические рекомендации помогают врачу оценить пользу и риск того или иного диагностического или лечебного вмешательства на основании всей имеющейся информации и принять взвешенное решение.

В последние годы различными организациями и обществами, в том числе Европейским обществом кардиологов, было выпущено большое число рекомендаций. Качество практических рекомендаций может быть гарантировано только в том случае, если не вызывает никаких вопросов сам процесс их разработки. По этой причине Европейское общество кардиологов и другие организации опубликовали руководства по подготовке рекомендаций.

Хотя существуют стандарты разработки клинических рекомендаций, тем не менее, при анализе документов, опубликованных в рецензируемых журналах в 1985-1998 гг., были выявлены методологические нарушения. Очень важно, чтобы формат рекомендаций обеспечивал их легкую интерпретацию. После выхода рекомендаций необходимо осуществлять программу их внедрения в клиническую практику. Предпринимались попытки выяснить, позволяют ли рекомендации повысить качество лечебной помощи и эффективность затрат.

Комитет по клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и заключений экспертов различными рабочими и экспертными

группами. Членам рабочих групп предлагается представить информацию о возможном конфликте интересов. Эти формы хранятся в European Heart House, который является штаб-квартирой Европейского общества кардиологов. Кроме того, комитет утверждает эти документы.

В таблицах приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных вмешательств.

Классы рекомендаций	
Класс I	Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/не эффективно и в некоторых случаях может быть вредным
* Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется	

Уровни доказательств	
A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Диагноз хронической сердечной недостаточности

Введение

Методология

Основой для настоящих рекомендаций послужили руководства по диагностике и лечению сердечной недостаточности, опубликованные в 1995, 1997 и 2001 гг. [1-3] и объединенные в один документ. При наличии новой информации вносились соответствующие изменения, в то время как другие части предыдущих рекомендаций оставлены в прежнем виде или пересмотрены незначительно.

В данном руководстве приводятся современные рекомендации по диагностике, оценке тяжести и лечению сердечной недостаточности, которые могут применяться в клинической практике, а также в эпидемиологических и клинических исследованиях. Особое внимание было уделено диастолической функции и сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса левого желудочка. В настоящий документ был включен предыдущий отчет рабочей группы [4].

Данные рекомендации предназначены для практических врачей и других медицинских работников, занимающихся лечением больных сердечной недостаточностью. При их разработке использовали результаты исследований, в которых изучались методы диагностики сердечной недостаточности, а также эффективность и безопасность различных методов ее лечения. Рекомендации Европейского общества кардиологов планируется использовать во всех 49 странах, входящих в Европейский Союз и отличающихся по уровню экономического развития, поэтому при подготовке руководства не учитывались результаты анализа эффективности затрат. Очевидно, что определенные дорогостоящие вмешательства в некоторых странах могут оказаться недоступными для части больных, которым они показаны. Рекомендации, содержащиеся в настоящем документе, должны адаптироваться к местным условиям и требованиям официальных инстанций.

Черновой вариант рекомендаций был подготовлен рабочей группой, назначенной комитетом по практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов. В последующем он был рассмотрен и одобрен членами комитета. В *European Heart Journal* опубликовано также резюме рекомендаций. Рекомендации были подготовлены с учетом требований медицины, основанной на доказательствах, и включают в себя их классификацию. Однако при обсуждении методов диагностики учитывалось в основном мнение экспертов в связи с недостаточной доказательной базой. В версии 2001 года в этой части рекомендаций было решено не указывать класс рекомендаций. Такой же подход применен и в настоящем документе.

В тексте документа выделены основные положения и рекомендации.

Эпидемиология

- Сегодня многое известно об эпидемиологии сердечной недостаточности в Европе, хотя клиническая картина и этиология ее неоднородны, а сведения об особенностях эпидемиологии этого состояния в разных странах ограничены.

Частота встречаемости сердечной недостаточности в общей европейской популяции составляет от 0,4 до 2% [5]. Она быстро увеличивается с возрастом [6]. Средний возраст пациентов с сердечной недостаточностью составляет 74 года. Постарение населения частично объясняет увеличение частоты встречаемости сердечной недостаточности [7-10]. В отличие от других распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от сердечной недостаточности, скорректированная по возрасту, также повышается. В странах Европы проживает более 900 млн человек. Соответственно, число больных сердечной недостаточностью составляет по крайней мере 10 млн. У многих пациентов отмечаются симптомы сердечной недостаточности при нормальной фракции выброса левого желудочка [11]. У части больных имеется систолическая дисфункция левого желудочка, не сопровождающаяся клиническими симптомами. Бессимптомная дисфункция левого желудочка встречается примерно с той же частотой, что и явная сердечная недостаточность [5,12]. Если не удастся установить причину сердечной недостаточности, то прогноз неблагоприятный. Около половины больных с этим диагнозом умирают в течение 4 лет, а среди пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью летальность в течение 1 года превышает 50% [7,9]. Неблагоприятный отдаленный прогноз был подтвержден в клинических исследованиях [13-15]. Недавно в Шотландии были опубликованы результаты изучения выживаемости больных сердечной недостаточ-

ностью с 1986 по 1995 г., которые указывают на тенденцию к улучшению прогноза [16]. Сходные данные были получены в Швеции [17] и Великобритании [18].

Точность диагноза, основывающегося только на клинических данных, часто невысокая [19,20], особенно у женщин, пожилых людей и пациентов с ожирением. Для адекватного изучения эпидемиологии и прогноза и оптимизации методов лечения сердечной недостаточности необходимо свести к минимуму или полностью устранить неточность диагностики.

Терминология

Острая и хроническая сердечная недостаточность

Термин “острая сердечная недостаточность” (ОСН) обычно используют для обозначения острого нарушения кровообращения или декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые проявляются признаками застоя крови в малом или большом круге, включая отек легких и/или периферические отеки, сочетающиеся или не сочетающиеся с симптомами гипоперфузии периферических тканей. Другие формы ОСН включают в себя сердечную недостаточность при артериальной гипертензии, отек легких, кардиогенный шок, сердечную недостаточность с высоким сердечным выбросом и правожелудочковую недостаточность. В отделениях интенсивной терапии при выборе метода лечения или в клинических исследованиях используются и другие классификации ОСН [21].

ХСН – это наиболее распространенная форма сердечной недостаточности. Ее определение приводится ниже.

В данном документе основное внимание уделено ХСН и не рассматривается ОСН [21]. Соответственно, если используется термин сердечная недостаточность, то имеется в виду ХСН.

Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность

В большинстве индустриально развитых стран мира главной причиной сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца, поэтому ХСН обычно сопровождается систолической дисфункцией левого желудочка, хотя обычно (если не всегда) одновременно имеются и нарушения диастолической функции в покое. Диастолическую сердечную недостаточность часто диагностируют при появлении симптомов сердечной недостаточности у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка в покое. Преобладание диастолической дисфункции относительно нечасто встречается у молодых людей, однако ее значение увеличивается в пожилом возрасте. Нормальную фракцию выброса левого желу-

дочка чаще обнаруживают у женщин, у которых важную роль в нарушении функции сердца играют систолическая гипертензия и гипертрофия миокарда с фиброзом [11,22].

Сохранную фракцию выброса левого желудочка выявляют у значительной части больных ХСН [11,23]. Она может оказаться нормальной у пациентов с отеком легких [24]. Патогенез сердечной недостаточности у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка, по-видимому, неоднородный. В большинстве случаев сердечная недостаточность является следствием в основном диастолической дисфункции, однако в некоторых случаях отмечают и признаки легких нарушений систолической функции. В других случаях описано увеличение жесткости артерий [25]. Кроме того, у большинства, если не у всех больных с систолической дисфункцией одновременно нарушается и диастолическая функция миокарда. В связи с этим в большинстве случаев диастолическую и систолическую формы сердечной недостаточности не следует считать отдельными патофизиологическими состояниями. У некоторых больных доминирует диастолическая дисфункция, которая может оказаться более чувствительным маркером поражения сердца, чем фракция выброса левого желудочка. Основными причинами являются артериальная гипертензия и/или коронарная болезнь сердца; реже гипертрофическая кардиомиопатия [11,22].

Другие термины

Термины “право- и левожелудочковая недостаточность” используют для обозначения застоя крови в большом или малом кругах кровообращения. Эти термины не обязательно отражают наличие более тяжелого поражения того или иного желудочка. Кроме того, в клинической практике используются и другие термины, в том числе сердечная недостаточность с высоким и низким сердечным выбросом, сердечная недостаточность с застоем крови и снижением перфузии периферических тканей, явная, леченная и застойная сердечная недостаточность. Эти термины являются описательными и не содержат этиологическую информацию; соответственно, они имеют не большое значение для выбора лечения. В зависимости от тяжести состояния больных выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую сердечную недостаточность: легкая – одышка или утомляемость существенно не ограничивают физическую активность; тяжелая – выраженные симптомы и частое обращение за медицинской помощью; среднетяжелая – остальные пациенты.

Определение ХСН

Существуют многочисленные определения ХСН

[26-29], однако они предполагают выделение лишь отдельных признаков этого сложного синдрома. Ни одно определение нельзя признать полностью удовлетворительным. Предложить простое и объективное определение ХСН в настоящее время невозможно в связи с отсутствием четких критериев дисфункции сердца или желудочков или изменений кровотока, давления, размеров или объемов камер сердца, которые бы позволяли надежно идентифицировать больных сердечной недостаточностью. Соответственно, диагноз сердечной недостаточности основывается на результатах анализа анамнеза, данных физического и дополнительных методов исследований.

На практике члены рабочей группы считают целесообразным диагностировать сердечную недостаточность при наличии следующих критериев: симптомы сердечной недостаточности, прежде всего одышка и утомляемость, возникающие в покое или при физической нагрузке, отеки ног и объективные признаки дисфункции сердца в покое (табл. 1). Клиническая эффективность соответствующего лечения сама по себе недостаточна для установления диагноза, хотя пациент должен демонстрировать по крайней мере некоторый ответ на лекарственные средства, оказывающие быстрое симптоматическое действие (например, диуретики). Лечение может затруднить установление диагноза сердечной недостаточности за счет купирования симптомов.

На рис. 1 разграничены дисфункция сердца, персистирующая сердечная недостаточность, а также бессимптомная сердечная недостаточность у леченных больных и преходящая сердечная недостаточность. Следует подчеркнуть, что дисфункция желудочков, индуцированная физической нагрузкой и обычно связанная с ишемией миокарда, может вызывать увеличение давления заполнения желудочков, снижение сердечного выброса и появление симптомов сердечной недостаточности (например, одышки) при отсутствии признаков дисфункции сердца в

покое. В подобных случаях не следует диагностировать ХСН, так как патогенез и подходы к лечению этого состояния отличаются.

Бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка предшествует развитию сердечной недостаточности и сама по себе ассоциируется с достаточно высокой смертностью и заболеваемостью [30]. В настоящее время существуют средства, способные улучшить прогноз у больных с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка, поэтому данное состояние обсуждается в настоящих рекомендациях.

Этиология сердечной недостаточности в Европе

- Сердечная недостаточность не может быть единственным диагнозом.

Во всех случаях сердечной недостаточности необходимо выявлять этиологию и другие факторы или заболевания, которые оказывают влияние на ее течение и должны учитываться при выборе лечения. Активность диагностического поиска зависит от доступности тех или иных методов исследования, а также возможного влияния предполагаемого диагноза на лечение больного.

ХСН может быть следствием нарушения функции миокарда, поражения клапанов сердца или перикарда и нарушений ритма сердца. Острая ишемия миокарда, анемия, поражение почек или щитовидной железы, лекарственные средства, обладающие отрицательной инотропной активностью, могут вызвать нарастание или реже развитие сердечной недостаточности. Отек легких и кардиогенный шок имеют сходную этиологию, хотя первый чаще развивается на фоне гипертонического криза и не сопровождается изменениями систолической функции левого желудочка. Более подробный перечень причин сердечной недостаточности можно найти в учебных руководствах по кардиологии (см. также табл. 23). В Европе самой частой причиной сердечной недостаточности у больных в возрасте моложе 75 лет является дисфункция миокарда, связанная с коронарной болезнью сердца, обычно инфарктом миокарда [31]. У таких пациентов, как правило, обнаруживают четкие признаки нарушения систолической функции сердца. Важное значение в развитии сердечной недостаточности имеет также сопутствующая артериальная гипертония [32]. У пожилых людей, которым часто проводят менее тщательное обследование, установить точный диагноз и выявить этиологию сердечной недостаточности бывает труднее [33]. В пожилом возрасте более важное значение могут иметь систолическая гипертония и гипертрофия сердца, а также ги-

Таблица 1. Определение сердечной недостаточности

I. Симптомы сердечной недостаточности (в покое или при нагрузке)
и
II. Объективные признаки (предпочтительно эхокардиографические) дисфункции сердца (систолической и/или диастолической) (в покое)
и
III. Наличие ответа на лечение, предназначенное для больных сердечной недостаточностью, в тех случаях, когда диагноз вызывает сомнение
Первые два критерия должны присутствовать во всех случаях

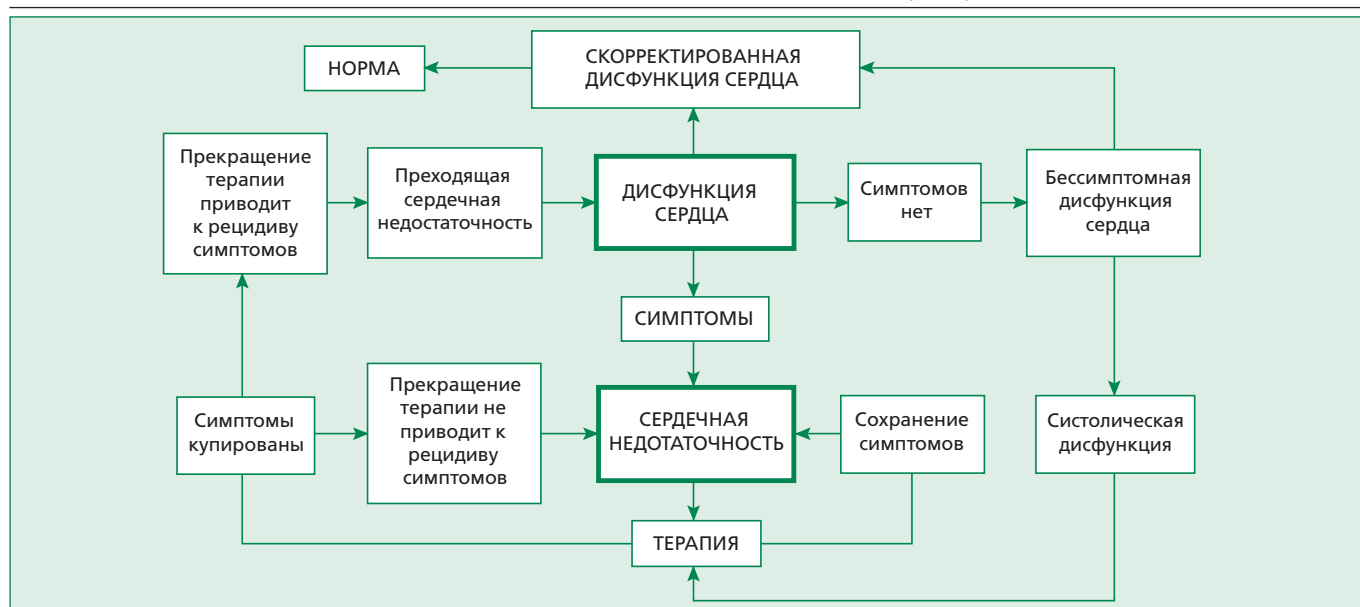


Рис. 1. Связь между дисфункцией сердца, сердечной недостаточностью и леченной сердечной недостаточностью

бель клеток и фиброз. В таких случаях выше вероятность преобладания нарушений диастолической функции.

Важность идентификации потенциально обратимых факторов, способствующих развитию сердечной недостаточности

У больных с дисфункцией сердца причинами появления или нарастания симптомов ХСН могут быть низкая приверженность к лечению, ишемия миокарда, артериальная гипертензия, тахи- и брадиаритмии, нарастание клапанной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии, расслоение стенки аорты, инфекции, нарушение функции почек, побочные эффекты лекарственных средств, прием большого количества жидкости или натрия. Выявление подобных обратимых факторов имеет важное значение для выбора оптимального лечения.

Патофизиология симптомов сердечной недостаточности

Патогенез симптомов сердечной недостаточности до конца не выяснен. Увеличение давления в легочных капиллярах, несомненно, приводит к отеку легких, однако исследования у больных ХСН, выполненные при физической нагрузке, продемонстрировали слабую корреляцию между капиллярным давлением и толерантностью к нагрузке [34,34]. Это свидетельствует о том, что повышенное давление в легочных капиллярах не является единственной причиной одышки при физической нагрузке. Определенное значение могут иметь изменения степени динамической митральной регургитации. Следует всегда исключать также нарушения диффузии газов через стенку альвеол, изменения функции поперечно-по-

лосатых мышц [36] и некардиогенные причины одышки, такие как ожирение или заболевания легких [37,38]. Периферические отеки слабо коррелируют с давлением в правых камерах сердца. Определенную роль в их развитии может играть повышение проницаемости капилляров для жидкости и небольших белков. Необходимо также исключить венозную недостаточность и роль лекарственных препаратов, например, антагонистов кальция.

Хотя нарушение функции сердца имеет ключевое значение в патогенезе сердечной недостаточности, тем не менее, для нее типичны и изменения периферического кровотока, особенно в почках и скелетных мышцах, которые могут оказаться важным патогенетическим фактором [39]. Кроме того, для сердечной недостаточности характерна активация ряда нейроэндокринных систем [40,41]. Связующим звеном между вазомоторными и нейроэндокринными расстройствами может быть нарушение барорецепторной функции [42]. Если в прошлом основой патогенеза ХСН считали изменения гемодинамики, то сегодня мы пришли к пониманию роли нейроэндокринных нарушений, которые имеют важное значение для прогрессирования этого состояния и выбора метода лечения [43]. Определенный вклад в развитие дисфункции сердца и клинических проявлений, особенно на более поздних стадиях, может вносить и активация различных воспалительных путей [44].

Возможные методы диагностики сердечной недостаточности в клинической практике

Роль симптомов в диагностике

- Симптомы имеют важное значение, так как они позволяют заподозрить наличие сердечной не-

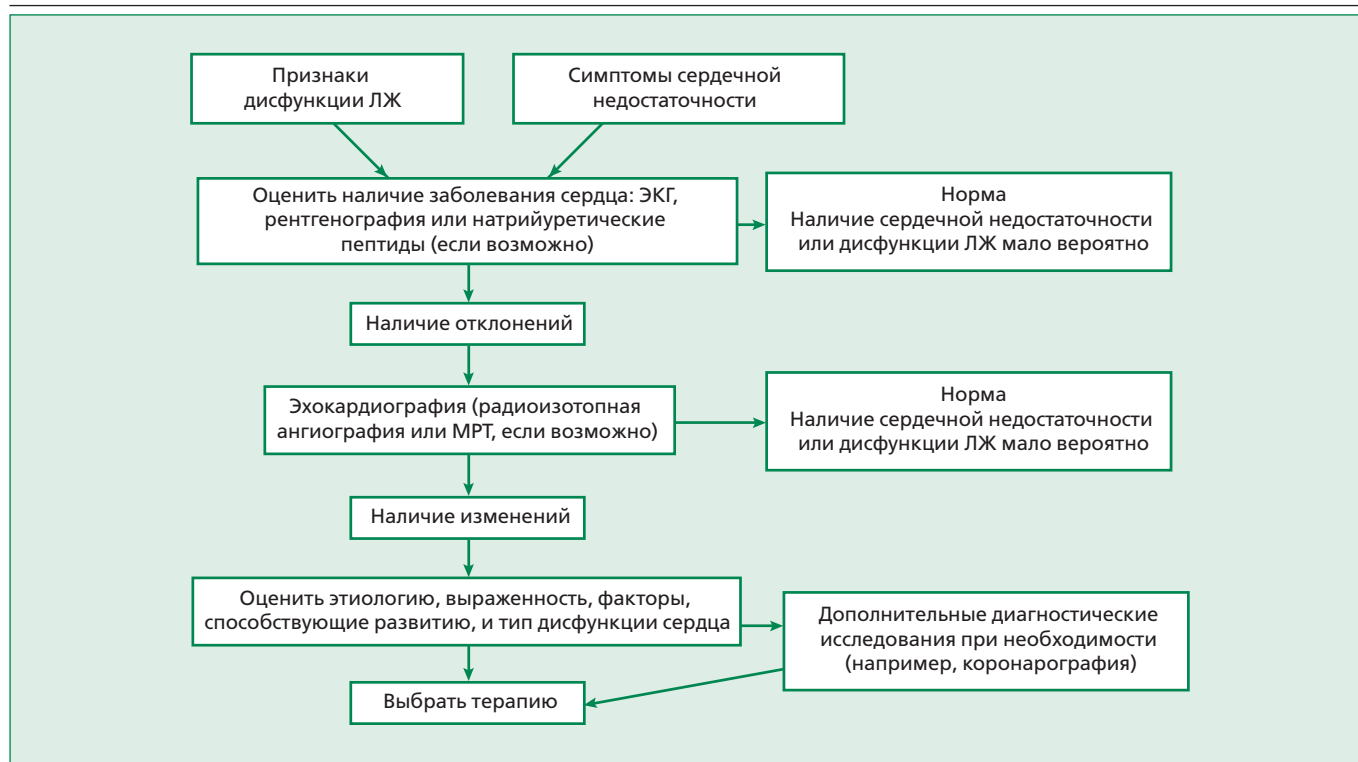


Рис. 2. Алгоритм диагностики сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка

достаточности. Однако диагноз необходимо подтвердить с помощью более объективных методов, в первую очередь позволяющих оценить функцию сердца (рис. 2).

Характерными симптомами сердечной недостаточности являются одышка, отеки ног и утомляемость. Интерпретировать их бывает трудно, особенно у пожилых людей, больных ожирением и женщин. Оценивать симптомы следует осторожно в различных условиях (например, при нагрузке и ночью) [38].

К числу ключевых проявления сердечной недостаточности относится утомляемость. Причины ее сложные и включают в себя снижение сердечного выброса, гипоперфузию периферических тканей, а также декондиционирование поперечно-полосатых мышц. Количественная оценка этого симптома представляет собой трудную задачу [45]. В клинической практике часто встречаются несердечные отеки, не связанные с сердечной недостаточностью.

Судить о наличии или отсутствии симптомов сердечной недостаточности бывает сложно [46], особенно в первые дни после инфаркта миокарда. В настоящее время не существует стандартного вопросника, предназначенного для диагностики сердечной недостаточности. Хотя для клинических и эпидемиологических исследований предложены несколько вопросников, однако они пока не валидированы и не могут быть рекомендованы для обычной практики [47].

Характерными признаками застоя крови в большом круге кровообращения являются перифериче-

ские отеки, повышение венозного давления и увеличение печени [48,49]. Клинические симптомы сердечной недостаточности целесообразно оценивать путем тщательного физического обследования, включая осмотр, пальпацию и аускультацию. К сожалению, физическое обследование часто заменяется различными дополнительными методами, что приводит к снижению уровня искусства врача у постели больного. Периферические отеки и гепатомегалия имеют низкое диагностическое значение без измерения давления в югулярных венах. Периферические отеки обычно отсутствуют у больных адекватно леченной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, в том числе тяжелой [49]. Хотя результаты оценки повышенного венозного давления кардиологами характеризуются высокой воспроизводимостью, однако она ниже, если исследование проводится неспециалистами [48]. Более того, у многих больных даже с доказанной сердечной недостаточностью, включая тяжелую, отсутствует повышенное давление в югулярных венах [49]. Тахикардия является неспецифичным симптомом и может отсутствовать даже при тяжелой сердечной недостаточности, особенно при лечении бета-адреноблокаторами [49]. Для выявления других симптомов сердечной недостаточности требуется большой опыт. Считается, что третий тон обычно выслушивается у больных тяжелой сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка [49], однако он не специфичен для этого состояния [50] и мо-

жет исчезнуть под влиянием фармакотерапии. Хотя кардиологи могут достаточно точно оценить наличие третьего тона в условиях клинического исследования [48], тем не менее, межиндивидуальная вариабельность результатов оценки этого признака выше 50%, если осмотр производится неспециалистами [51], и может оказаться еще выше в клинической практике. Влажные хрипы в легких также имеют низкую диагностическую ценность, а межиндивидуальная вариабельность результатов оценки их наличия достаточно высокая [52]. Если выслушиваются шумы в сердце, то необходимо оценить их причину и роль в развитии клинических симптомов. Достаточно часто определяется митральная регургитация, которая может быть динамической и способствуют возникновению симптомов при физической нагрузке.

При наличии характерных жалоб и клинических признаков сердечной недостаточности, включая смещение верхушечного толчка, отеки, повышение венозного давления, усиление II тона на легочной артерии, наличие III тона, диагноз не вызывает больших сомнений, тем не менее, подобные критерии не позволяют идентифицировать многих пациентов, у которых можно добиться определенного эффекта с помощью лекарственных средств. Субъективность результатов клинического обследования и невозможность постоянной прямой их регистрации являются дополнительными ограничениями диагноза, установленного на основании только клинических симптомов.

Симптомы и тяжесть сердечной недостаточности

- Существует низкая корреляция между симптомами и тяжестью дисфункции сердца [20,47]. Однако симптомы могут иметь прогностическое значение, особенно если они сохраняются на фоне лечения [53].

Если установлен диагноз сердечной недостаточности, то симптомы могут быть использованы для оценки ее тяжести и мониторингирования результатов лечения [54]. Однако, как указано ниже, симптомы не позволяют подобрать оптимальные дозы блокаторов нейрогуморальных систем. В настоящее время широко используется классификация нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) (табл. 2) [53]. При оценке функционального класса целесообразно выяснять, сколько метров или лестничных пролетов пациент может пройти. Кроме того, можно выделять легкие, умеренно выраженные и выраженные симптомы. У больных с I функциональным классом по NYHA сердечную недостаточность диагностируют, если имеются объективные признаки дисфункции сердца, симптомы сердечной недостаточности в анамнезе и про-

водится терапия по поводу этого состояния.

У больных острым инфарктом миокарда для оценки симптомов используют классификацию Killip [55,56]. Польза вопросников, предназначенных для анализа качества жизни, в контексте изучения тяжести сердечной недостаточности подвергается сомнению. К ним относятся Minnesota Living with Heart Failure [57], SF 36 [58] и Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [59]. Следует учитывать частое несоответствие между выраженностью симптомов и дисфункцией сердца. Клинические проявления обычно сходные у пациентов с различными значениями фракции выброса [60]. Выраженность симптомов в значительной степени зависит от эффективности терапии, ожиданий больного и интерпретации врачом. Наличие легко выраженных симптомов не следует расценивать как отражение небольшой дисфункции сердца.

Таблица 2. Классификация сердечной недостаточности NYHA

Класс I	Физическая активность не ограничена: нагрузки не вызывают утомление, одышку или сердцебиение
Класс II	Небольшое ограничение физической активности: больной хорошо себя чувствует в покое, однако обычная активность вызывает утомление, сердцебиение или одышку
Класс III	Значительное ограничение физической активности: больной не предъявляет жалоб в покое, но даже небольшая физическая активность вызывает появление симптомов
Класс IV	Любая физическая активность вызывает дискомфорт: симптомы сердечной недостаточности сохраняются даже в покое и усиливаются при физической нагрузке

Электрокардиограмма

- Нормальная ЭКГ свидетельствует о том, что необходимо еще раз убедиться в наличии ХСН.

У больных сердечной недостаточностью часто обнаруживают изменения на ЭКГ. Отсутствие их позволяет исключить систолическую дисфункцию левого желудочка с точностью более 90% [61-63]. С другой стороны, наличие зубцов Q в передних грудных отведениях или блокады левой ножки пучка Гиса у больных с ишемической болезнью сердца позволяет предсказать снижение фракции выброса [19]. Электрокардиографические признаки перегрузки левого предсердия или гипертрофии левого желудочка могут ассоциироваться с систолической, а также изолированной диастолической дисфункцией, однако они

характеризуются низким предсказательным значением. Увеличение интервала QRS более 120 мс указывает на наличие асинхронии сокращений камер сердца, которая может быть скорректирована с помощью специальных методов лечения. ЭКГ имеет ключевое значение в диагностике фибрилляции или трепетания предсердий и желудочковых аритмий, которые могут быть причиной сердечной недостаточности или способствуют ее развитию. Диагностическое значение изменений на ЭКГ существенно возрастает при наличии клинических симптомов сердечной недостаточности. Если состояние больного не меняется, то необходимость в повторной регистрации ЭКГ отсутствует.

Рентгенография грудной клетки

- У больных сердечной недостаточностью рентгенография грудной клетки должна быть частью диагностического обследования.

Рентгенологические данные высоко информативны только в контексте клинических проявлений и изменений на ЭКГ [62]. Рентгенография позволяет выявить застой крови в малом круге, а также признаки заболеваний легких, которые могут вносить вклад в развитие одышки или являются ее непосредственной причиной [64-67]. Кардиомегалия часто отсутствует у больных не только с ОСН, но и с диастолической или систолической дисфункцией сердца [68]. Однако у больных ХСН увеличение сердца (кардиоторакальный индекс >0,50) в сочетании с застоем крови в легких указывают на снижение фракции выброса и/или повышение давления заполнения желудочков [69]. Часто определяется плевральный выпот. Надежным признаком тяжелой дисфункции левого желудочка является интерстициальный и альвеолярный отек легких [70]. У некоторых больных рентгенологические изменения сами по себе не позволяют надежно оценить давление в легочных капиллярах и, следовательно, не могут быть единственным основанием для решения вопроса о лечении [71]. Результаты интерпретации рентгенограмм грудной клетки могут оказаться вариабельными [72,73]. Связь между рентгенологическими данными и гемодинамическими изменениями зависит от длительности и тяжести дисфункции сердца [74].

Общий и биохимический анализы крови

- Всем больным ХСН рекомендуется проводить следующие лабораторные тесты: развернутый анализ крови (гемоглобин, лейкоциты и тромбоциты), сывороточные уровни электролитов, креатинина, глюкозы, печеночных ферментов и общий анализ мочи.

Дополнительные тесты могут включать в себя С-реактивный белок, тиреотропный гормон (ТТГ), мочевую кислоту и мочевину. В острых ситуациях необходимо исключить инфаркт миокарда на основании маркеров повреждения мышцы сердца.

Анемия может привести к декомпенсации сердечной недостаточности и ассоциируется с увеличением риска смерти и развития осложнений [75]. Увеличение гематокрита свидетельствует о том, что одышка может быть связана с заболеванием легких, цианотическим врожденным пороком сердца или аномалиями сосудов легких.

Повышение сывороточного уровня креатинина может быть следствием первичного заболевания почек, которое может привести к появлению всех симптомов сердечной недостаточности за счет перегрузки объемом. Сердечная недостаточность и дисфункция почек часто сочетаются друг с другом, так как они могут быть обусловлены одними и теми же заболеваниями, такими как сахарный диабет или артериальная гипертензия. Ухудшение функции почек может быть следствием снижения сердечного выброса при прогрессировании сердечной недостаточности. Лечение диуретиками и/или ингибиторами АПФ, особенно в сочетании с калийсберегающими диуретиками, является еще одной причиной увеличения сывороточного уровня креатинина. Кроме того, клиренс креатинина снижается с возрастом. Формулы, используемые для расчета клиренса креатинина, приведены в табл. 3. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков может привести к гиперкалиемии. Нелеченная сердечная недостаточность редко сопровождается значительными электролитными нарушениями, однако они достаточно часто встречаются у больных, получающих лечение диуретиками. Активность печеночных ферментов повышается при ухудшении перфузии печени.

Таблица 3. Расчет клиренса креатинина

Cockcroft and Gault [331]

Клиренс креатинина (мл/мин) = $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} \times 1,22 / \text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}$

У женщин от показателя следует отнять 15%

sMDRD [329]

Клиренс креатинина (мл/мин) $/ 1,73 \text{ м}^2 = 186,3 \times \text{сывороточный креатинин (мкмоль/л)}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203}$

Женщины: $\times 0,742$ (т.е. отнять 25%)

Анализ мочи позволяет выявить протеинурию и глюкозурию и заподозрить наличие патологии почек или сахарного диабета, которые способствуют разви-

тию сердечной недостаточности или осложняют ее. Гипонатриемия и дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью являются неблагоприятными прогностическими признаками.

Сердечная недостаточность при тиреотоксикозе часто сопровождается тахисистолической формой фибрилляции предсердий. Последняя может быть первым симптомом гипертиреоза у пожилых людей. Гипотиреоз также может проявляться сердечной недостаточностью.

Натрийуретические пептиды

- Концентрации некоторых натрийуретических пептидов и их предшественников в плазме, особенно BNP и NT-proBNP, помогают в диагностике сердечной недостаточности.
- У нелеченного больного с низкими концентрациями натрийуретических пептидов диагноз сердечной недостаточности мало вероятен.
- Уровни BNP и NT-proBNP имеют важное прогностическое значение, хотя целесообразность их мониторинга для контроля эффективности терапии не доказана.

В нескольких клинических и эпидемиологических исследованиях продемонстрирована прямая связь между повышением концентраций натрийуретических пептидов в плазме и снижением функции сердца (обычно левого желудочка) [76-78]. Лучшее всего изучена роль предсердных натрийуретических пептидов, в том числе В-типа (BNP) и его предшественника NT-proBNP, которые могут быть измерены с помощью коммерческих методов.

Диагностическое значение этих показателей было убедительно доказано в адекватно спланированных клинических исследованиях. У пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью, уровень BNP коррелировал с мнением трех кардиологов, которые оценивали наличие сердечной недостаточности на основании всей имеющейся информации. Особо следует отметить высокое отрицательное предсказательное значение (т.е. возможность исключения диагноза), которое составило 97%. Положительное предсказательное значение также было высоким – 75% [15,79]. Полученные данные указывают на высокую информативность определения уровней BNP и NT-proBNP в первичной клинической практике, где только у трети больных с предполагаемым диагнозом сердечной недостаточности он подтверждается при последующем обследовании [80].

Крупное американское исследование недавно подтвердило, что уровень BNP позволяет дифференцировать острую одышку, связанную с заболеванием

сердца или легких, в условиях отделения неотложной помощи. По информативности в диагностике сердечной недостаточности уровень BNP был сопоставим с другими клиническими показателями, включая рентгенографию грудной клетки, или имел преимущество перед ними [81].

Хотя диагностическое значение натрийуретических пептидов у больных с нормальной систолической функцией менее изучено, тем не менее, накапливаются данные о том, что повышение их уровней может указывать на диастолическую дисфункцию [82,83]. Другие заболевания сердца, сопровождающиеся увеличением концентраций натрийуретических пептидов, включают в себя гипертрофию левого желудочка, пороки клапанов сердца, острую и хроническую ишемию миокарда, артериальную гипертензию [84] и тромбоэмболию легочной артерии [85].

Реже высокий уровень BNP отражает наличие заболеваний других органов, прежде всего нарушения функции почек.

Необходимо учитывать, что женский пол и пожилой возраст также ассоциируются с увеличением уровней натрийуретических пептидов в плазме. Это следует принимать во внимание при выборе нормативных значений [86]. Целесообразно также подчеркнуть, что результаты исследования зависят от использованного метода.

Нормальные уровни BNP и NT-proBNP не позволяют полностью исключить заболевание сердца, однако их нормальные или низкие концентрации позволяют сделать вывод о том, что причиной симптомов, скорее всего, не является сердечная недостаточность. Тем не менее, нормальные значения ассоциируются с прекрасным прогнозом и указывают на необходимость поиска других причин клинических проявлений. Важно учитывать, что повышенные уровни натрийуретических пептидов являются мощными предикторами смерти и сердечно-сосудистых осложнений [87]. Соответственно, они свидетельствуют о высоком риске и необходимости в дополнительном обследовании для выяснения причины выявленных изменений. В первую очередь следует провести ЭКГ, которая иногда помогает дать объяснение и выработать план лечения.

В клинической практике BNP и NT-proBNP обычно используют для исключения серьезных заболеваний сердца. В общей практике, а также в условиях стационара (например, в приемном отделении) высокая затратная эффективность теста позволяет сделать вывод о том, что нормальные результаты исключают необходимость в дополнительных дорогостоящих кардиологических исследованиях, таких как эхокардиография.

Эхокардиография

- Эхокардиография – это метод выбора в диагностике дисфункции сердца в покое.
- Самым важным показателем функции левого желудочка является фракция выброса, которая позволяет дифференцировать пациентов с систолической дисфункцией сердца и сохранной систолической функцией.

Эхокардиографию целесообразно шире использовать для диагностики сердечной недостаточности. Трансторакальная доплер-эхокардиография – это быстрый, безопасный и доступный метод исследования. С помощью этого неинвазивного метода определяют размеры и форму камер сердца, толщину их стенок, показатели региональной и глобальной систолической и диастолической функции. Эхокардиография обеспечивает также возможность быстрого полуквантитативного анализа функции клапанов, особенно при стенозе и недостаточности митрального, трикуспидального и аортального клапанов, используется для оценки степени митральной недостаточности, а также для измерения скорости потока регургитации через трикуспидальное отверстие при оценке систолического давления в легочной артерии.

Хотя разрешающая способность М-эхокардиографии повышает точность измерений, однако она недостаточна при сферической форме желудочков и региональной дисфункции миокарда. Надежным подходом является метод Симпсона, предполагающий суммирование изображений, полученных из апикальной проекции [88], хотя для этого необходимо четкое выделение границы эндокарда. Хотя количественный визуальный анализ позволяет выявить снижение фракции выброса с высокой чувствительностью и специфичностью, результаты исследования информативны только, если его проводит опытный специалист. Кроме того, можно определять фракцию укорочения левого желудочка, индекс сферичности, индекс функции миокарда [89] и индекс нарушения сократимости стенки левого желудочка [91,92]. Интерпретация фракции выброса с помощью любого метода более проблематична вскоре после острого инфаркта миокарда или при наличии митральной регургитации.

Межиндивидуальная воспроизводимость результатов измерения фракции выброса низкая, даже если используется один метод.

Оценка диастолической функции левого желудочка

Оценка диастолической функции может оказаться полезной в следующих случаях: (1) выявление нарушений диастолы у больных с ХСН и нормальной фракцией выброса; (2) оценка прогноза у больных

сердечной недостаточностью; (3) неинвазивная оценка диастолического давления в полости левого желудочка; (4) диагностика констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии.

Критерии диагностики диастолической дисфункции

В соответствии с рекомендациями рабочей группы по функции миокарда Европейского общества кардиологов, диагноз диастолической сердечной недостаточности может быть установлен при одновременном наличии трех критериев: (1) симптомы ХСН; (2) нормальная или незначительно сниженная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса $\geq 45-50\%$); (3) признаки нарушения расслабления, снижения растяжимости или увеличения жесткости стенки левого желудочка [4]. Третий критерий выполнить труднее, учитывая ограничения существующих диагностических методов. Кроме того, необходимо исключить заболевание легких [38].

Основными признаками диастолической дисфункции левого желудочка являются нарушение расслабления и снижение податливости стенки. Для количественного анализа этих показателей необходимы инвазивные методы, которые нечасто применяются в клинической практике. Альтернативой может служить определение показателей наполнения левого желудочка в диастолу с помощью эхокардиографии. Эти показатели косвенно отражают диастолическую функцию, и являются маркерами ее нарушения [93]. Наиболее информативным считают измерение скорости кровотока через митральное отверстие и в легочной вене с помощью импульсной доплерэхокардиографии [94-96]. Пиковая скорость трансмитрального кровотока в начале диастолы (Е) прямо отражает градиент давления в области митрального отверстия и давление в левом предсердии и, соответственно, в значительной степени зависит от степени перегрузки сердца [95,96]. Максимальная скорость кровотока в начале диастолы (Е'), которую измеряют с помощью тканевого доплеровского метода, в меньшей степени зависит от перегрузки давлением и отражает скорость расслабления левого желудочка [97-99].

Кроме того, следует обращать внимание на изменения структуры сердца, которые характерны для диастолической дисфункции, в том числе увеличение левого предсердия и гипертрофию левого желудочка.

Типы нарушения диастолической функции

У больных с заболеваниями сердца выделяют 3 типа диастолической дисфункции левого желудочка [100]. На ранней стадии ее отмечается нарушение расслабления миокарда, которое характеризуется снижением скорости кровотока через митральное от-

верстие в начале диастолы (Е), компенсаторным увеличением скорости кровотока в систолу предсердий (А) и, соответственно, снижением коэффициента Е/А.

У больных с далеко зашедшими заболеваниями сердца могут наблюдаться “рестриктивные” нарушения диастолической функции, сопровождающиеся увеличением скорости кровотока Е, быстрым ее снижением и значительным увеличением коэффициента Е/А. Увеличение пика Е отражает увеличение давления в левом предсердии, которое вызывает повышение градиента давления через митральное отверстие в начале диастолы [95]. Быстрое падение пика Е связано со снижением податливости камеры левого желудочка, которое приводит к быстрому уменьшению скорости трансмитрального кровотока [101,102].

У больных с промежуточным типом диастолической дисфункции коэффициент Е/А и время спадения пика Е могут быть нормальными – т.н. “псевдонормальный тип наполнения левого желудочка”. Этот вариант можно дифференцировать от нормального заполнения левого желудочка на основании снижения величины Е' [97] и с помощью некоторых других методов [103,104].

Перечисленные три варианта – нарушение расслабления, псевдонормальное заполнение и рестриктивный тип – отражают наличие легкой, умеренно выраженной и выраженной диастолической дисфункции соответственно [97]. Таким образом, на основании изучения скорости кровотока через митральное отверстие и в области кольца митрального клапана стала возможной оценка стадии диастолической

дисфункции при обычном эхокардиографическом исследовании (рис. 3). Однако у конкретного больного тип нарушения может со временем меняться в результате изменений функции миокарда или под влиянием лекарственных средств, влияющих на нагрузку левого желудочка. Следует подчеркнуть, что значение Е' зависит от используемого оборудования и его установок. Кроме того, скорость кровотока через митральное отверстие меняется с возрастом, поэтому зафиксированные показатели следует сравнивать со стандартными значениями с поправкой на возраст. Возможность использования показателей диастолической функции для улучшения результатов лечения больных сердечной недостаточности в клинических исследованиях не доказана.

Оценка диастолического давления в полости левого желудочка

Высокая зависимость скорости заполнения левого желудочка от его преднагрузки ограничивает возможность применения доплеровского метода для изучения диастолической функции. Однако одновременно она позволяет оценить диастолическое давление в полости левого желудочка на основании доплеровских показателей его заполнения [105-108].

Одним из наиболее информативных подходов является сравнение длительности антеградного кровотока через митральное отверстие и ретроградного тока в легочных венах во время систолы предсердий [98]. Длительность волны А в легочной вене, превышающая длительность пика А в области митрального отверстия более чем на 30 мс, является признаком

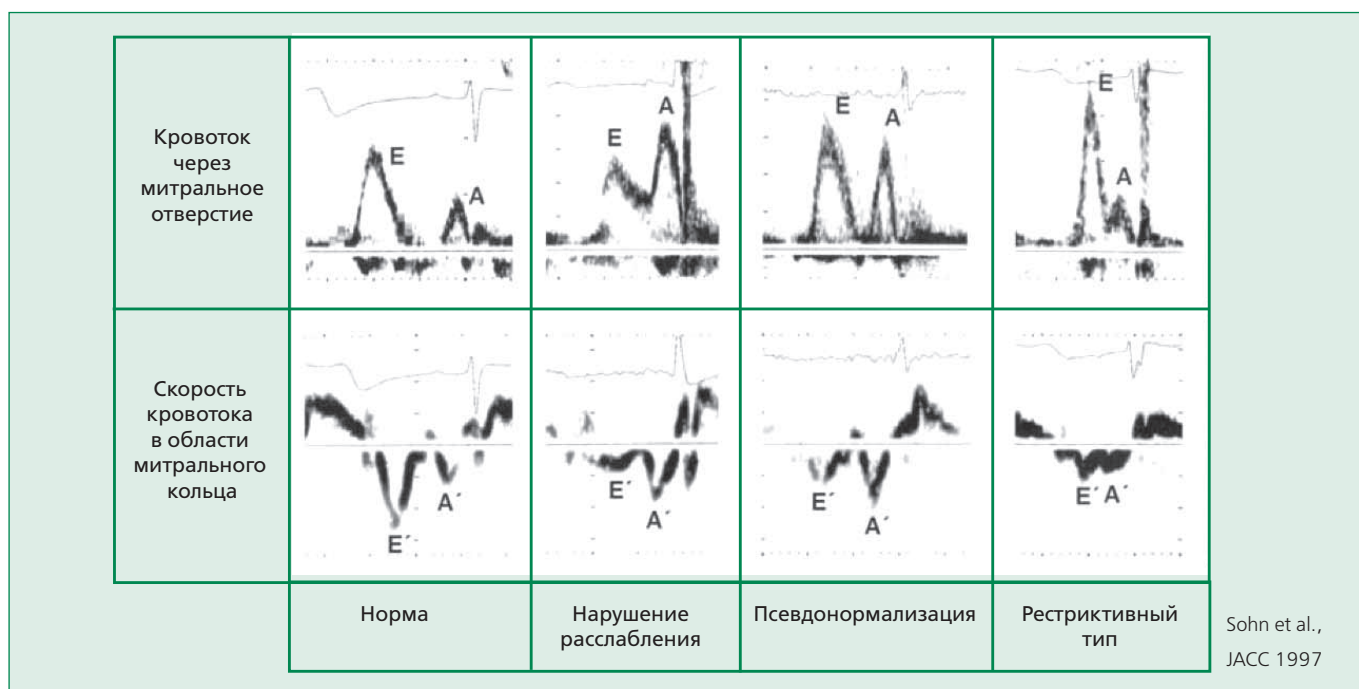


Рис. 3. Три типа диастолической дисфункции (легкая, умеренная и тяжелая): «нарушение расслабления», «псевдонормальное наполнение» и «рестриктивный тип»

увеличения конечного диастолического давления в полости левого желудочка [107]. Значение E' в области кольца митрального клапана в меньшей степени зависит от преднагрузки, поэтому коэффициент E/E' можно использовать для расчета давления заполнения левого желудочка [107].

Сохранение рестриктивного типа диастолической дисфункции левого желудочка после лечения ассоциируется с повышением смертности [109,110].

Чреспищеводную эхокардиографию рекомендуют проводить только у больных с неадекватным эхо "окном", сложными клапанными пороками, подозрением на дисфункцию механического протеза митрального клапана или тромб в ушке предсердия.

Повторную эхокардиографию в динамике целесообразно проводить в случае значительного изменения клинического состояния больного, указывающего на выраженное улучшение или ухудшение функции сердца.

Дополнительные неинвазивные методы

Если эхокардиография в покое не позволяет получить достаточную информацию, а также при наличии коронарной болезни сердца (например, сопровождающейся тяжелой или рефрактерной ХСН) могут быть выполнены дополнительные неинвазивные исследования.

Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография при нагрузке или с использованием лекарственных средств позволяет выявить ишемию как причину обратимой или стойкой дисфункции миокарда и оценить жизнеспособность akinетичной мышцы сердца [111]. Для определения сократительного резерва проводят инфузию добутина [112]. У больных с оглушенным миокардом или нетрансмуральным инфарктом возможно стойкое улучшение сократимости сердца, указывающее на адекватность резервного кровотока. Двухфазный ответ свидетельствует о снижении резерва и гибернации миокарда. В нескольких неконтролируемых исследованиях реваскуляризация улучшала региональную функцию левого желудочка, клиническое состояние и выживаемость больных с достаточно распространенной гибернацией миокарда [113,114], тем не менее, пока нет оснований рекомендовать систематическую оценку жизнеспособности миокарда у больных с коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка.

Радионуклидные методы

Радионуклидная ангиография позволяет достаточно точно измерить фракцию выброса левого же-

лудочка и в меньшей степени правого желудочка, а также размеры камер сердца. Кроме того, с ее помощью можно анализировать характер заполнения левого желудочка в диастолу. Результаты исследования мало информативны при наличии фибрилляции предсердий. Могут быть выполнены планарная сцинтиграфия миокарда или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) в покое или при нагрузке с использованием различных радионуклидных агентов, таких как таллий-201 или ^{99m}Tc -технеций. С помощью этих методов оценивают наличие и распространенность ишемии миокарда. Хотя результаты подобных исследований имеют определенное диагностическое и прогностическое значение, тем не менее, их широкое применение не рекомендуется.

Как и в случае эхокардиографии, результаты измерения фракции выброса зависят от выбранного метода. Однако воспроизводимость полученных данных выше, чем при ультразвуковом исследовании.

Магнитнорезонансная томография сердца

- Магнитнорезонансная томография (МРТ) – это современный, надежный и воспроизводимый метод исследования, который применяют для изучения размеров левого и правого желудочков, насосной функции, региональной сократимости стенки сердца, толщины миокарда, степени его утолщения в систолу, массы миокарда и клапанов сердца [115,116]. Метод может использоваться для диагностики врожденных пороков, образований и опухолей в сердце, пороков клапанов и поражения перикарда.

Дополнительную информацию можно получить при одновременном введении парамагнитных контрастных агентов. Инфузию гадолиния хелата в виде болюса проводят для оценки перфузии миокарда в покое и во время фармакологических проб. Если одновременно оценивать региональные утолщение и экскурсию стенки желудочка, то можно диагностировать ишемию миокарда и новый инфаркт [117]. Через 10-20 минут после введения гадолиния можно идентифицировать участки повышенной плотности, отражающие наличие острого инфаркта или рубцовых изменений [118]. Этот подход позволяет дифференцировать сократительную дисфункцию, связанную с гибелью миокарда, и оглушение или гибернацию мышцы сердца [119]. Значительное истончение миокарда также указывает на наличие распространенных рубцовых изменений.

С помощью магнитнорезонансной ангиографии, сочетающейся или не сочетающейся с введением контрастных веществ, можно визуализировать различные сосуды, в том числе аорту, сонные, легочные, почечные и периферические артерии, и избежать ин-

вазивного исследования и применения потенциально нефротоксичных рентгеноконтрастных веществ.

Существуют немногочисленные абсолютные противопоказания к исследованию, такие как наличие металлических предметов в глазу или головном мозге (скобы или инородные тела) и кохлеарные импланты. После стентирования проведение МРТ в большинстве случаев возможно [120]. Водители ритма, дефибрилляторы и другие имплантируемые медицинские устройства обычно считают противопоказанием к МРТ, хотя в отдельных случаях было возможным безопасное и эффективное выполнение этого исследования [121]. Препятствием к МРТ чаще всего является клаустрофобия. Ее можно устранить путем использования новых технологий и лечения тревожности.

Длительность сканирования в типичных случаях составляет около 30 мин. При введении гадолиния или проведении фармакологических проб она увеличивается до 60 минут. Новые ультрабыстрые методы позволяют снизить время исследования до 2-3 мин.

МРТ имеет несколько преимуществ перед другими методами исследования. При изучении объемов камер сердца, массы миокарда и сократимости стенки ее считают золотым стандартом точности и воспроизводимости [115]. По сравнению с эхокардиографией результаты исследования меньше зависят от опыта оператора, а хорошее изображение может быть получено и в тех случаях, когда при ультразвуковом исследовании оно оказывается субоптимальным. По разрешающей способности МРТ превосходит стандартные радионуклидные методы. Исследование не предполагает облучение больного или введение нефротоксичных контрастных веществ. По информативности в неинвазивной диагностике поражения коронарных артерий МРТ может уступать электронно-лучевой компьютерной томографии. МРТ остается дорогим методом и используется относительно редко. С практической точки зрения у большинства больных сердечной недостаточностью она не имеет преимуществ перед эхокардиографией.

Функция легких

- Измерение функции легких имеет небольшое значение в диагностике ХСН. Однако оно необходимо для исключения легочных причин одышки. Спирометрия позволяет оценить выраженность бронхиальной обструкции, которая часто наблюдается у больных сердечной недостаточностью.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную ассоциацию между хронической обструктивной болезнью легких и ишемической бо-

лезнью сердца, которая является одной из главных причин сердечной недостаточности [122]. Пиковая объемная скорость выдоха и объем форсированного выдоха за 1 с снижаются при ХСН, но в меньшей степени, чем при обструктивной болезни легких [123]. Диффузия газов через стенку альвеол связана с толерантностью к физической нагрузке, которая может иметь прогностическое значение [124,125]. Другие параметры не имеют значения в диагностике или оценке прогрессирования заболевания у больных ХСН [126].

Одышка и утомляемость представляют собой две главные причины ограничения физической активности у больных ХСН. Определенную роль может играть также дисфункция дыхательных мышц [127].

Проба с нагрузкой

- В клинической практике проба с нагрузкой имеет небольшое значение в диагностике сердечной недостаточности. Однако нормальный результат пробы с физической нагрузкой у больного, не получающего лечения по поводу сердечной недостаточности, позволяет исключить этот диагноз. Пробу с физической нагрузкой у больных сердечной недостаточностью чаще всего проводят для оценки их функционального состояния, эффективности лечения и прогноза.

Рекомендации по проведению пробы с физической нагрузкой у больных сердечной недостаточностью были предложены рабочей группой по реабилитации и физиологии физической нагрузки и рабочей группой по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [128].

В последние годы было показано, что результаты пробы с физической нагрузкой в сочетании с измерением показателей газообмена имеют важное значение для оценки риска у больных ХСН. Пиковые значения $VO_2 < 10$ и > 18 мл/кг позволяют идентифицировать пациентов высокого и низкого риска соответственно. Значения показателя, находящиеся в указанном диапазоне, отражают наличие среднего риска. Независимым прогностическим фактором при ХСН является ответ вентиляционных показателей на физическую нагрузку, который оценивают по наклону кривой зависимости между минутной вентиляцией легких и образованием оксида углерода при нагрузке. В последних исследованиях по прогностической значимости этот параметр превосходил пиковый VO_2 [129]. До настоящего времени не были описаны какие-либо серьезные осложнения пробы с нагрузкой у больных ХСН [128]. В клинических исследованиях широко использовалась проба с 6-минутной ходьбой [130,131]. Результаты пробы имеют прогностическое значение, если пройденная дистанция составляет ме-

нее 300 м. Однако польза пробы с 6-минутной ходьбой в клинической практике не ясна.

Инвазивные исследования

- Инвазивные исследования обычно не требуются для установления диагноза ХСН, однако могут иметь важное значение для уточнения ее причины и прогноза.

При ХСН в различных ситуациях используют 3 метода: коронарную ангиографию, мониторинг гемодинамики и биопсию миокарда. Не один из них не предназначен для широкого применения.

Катетеризация сердца

Целесообразность коронарной ангиографии следует обсуждать у больных с ОСН или острой декомпенсацией ХСН, а также у больных тяжелой сердечной недостаточностью (шок или острый отек легких), не отвечающих на начальную терапию. Коронарная ангиография показана также больным со стенокардией или любыми другими признаками ишемии миокарда в случае неэффективности адекватной антиангинальной терапии. Однако в контролируемых исследованиях реваскуляризация у больных ХСН, страдающих гибернацией или ишемией миокарда, не приводила к улучшению исходов [132]. Ангиография может быть использована для исключения коронарной болезни сердца у пациентов с предполагаемым диагнозом идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Она показана больным с рефрактерной сердечной недостаточностью неизвестной этиологии и тяжелыми митральной регургитацией или аортальным пороком сердца.

Мониторирование давления в легочной артерии с помощью катетера проводят больным кардиогенным шоком и пациентам с ХСН, у которых не удается добиться быстрого ответа на адекватное лечение [21]. Катетеризацию правых камер сердца не следует широко использовать для подбора поддерживающей терапии.

Биопсия миокарда обоснована у части больных ХСН неясной этиологии (после исключения ишемии миокарда). Кроме того, она помогает дифференцировать констриктивный перикардит и рестриктивные поражения миокарда.

Нейроэндокринные исследования кроме натрийуретических пептидов

- Оценивать активность нейрогуморальных систем с диагностическими или прогностическими целями у конкретных пациентов не рекомендуется.

Хотя важность нейроэндокринных механизмов в развитии сердечной недостаточности не вызывает сомнения, диагностическое значение нейроэндокрин-

ных факторов менее изучено. В крупных когортах больных уровни циркулирующих норадреналина, ренина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина, эндотелина 1 и адреномедуллина тесно ассоциировались с тяжестью сердечной недостаточности и прогнозом, однако у конкретных пациентов те же предикторы были мало информативными, а интерпретировать их сложно. Диуретики, вазодилаторы, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы оказывают сложное влияние на концентрации гормонов в плазме, что снижает их диагностическую ценность. Уровень норадреналина в плазме увеличивается с возрастом. У здоровых людей в возрасте старше 75 лет концентрации его в плазме могут быть сходными с таковыми у больных сердечной недостаточностью [133].

Холтеровское мониторирование ЭКГ: амбулаторное мониторирование ЭКГ и длительная регистрация ЭКГ

- Стандартное мониторирование ЭКГ не имеет значения в диагностике ХСН, но позволяет выявить и оценить количественно характер, частоту и длительность предсердных и желудочковых аритмий, которые могут быть причиной симптомов сердечной недостаточности или способствуют их возникновению. Длительная регистрация ЭКГ показана только больным ХСН, у которых имеются симптомы нарушения ритма сердца.

Высокая частота встречаемости желудочковой экстрасистолии и тахикардии хорошо известна, однако остается неясным, позволяют ли желудочковые аритмии идентифицировать высокий риск внезапной смерти. В исследовании GESICA у больных нестойкой желудочковой тахикардией отмечались более тяжелая сердечная недостаточность, повышенная общая смертность и более высокая частота внезапной смерти [134]. Однако при многофакторном анализе результатов исследований CHF-STAT и PROMISE было показано, что желудочковые аритмии являются неспецифическими предикторами смертельного исхода. Таким образом, амбулаторное мониторирование ЭКГ само по себе не позволяет получить дополнительную прогностическую информацию [135]. Кроме того, наличие бессимптомной нестойкой желудочковой аритмии при длительной регистрации ЭКГ не является основанием для антиаритмической терапии или имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Вариабельность ритма сердца

Вариабельность частоты сердечных сокращений отражает функцию вегетативной нервной системы. У

больных сердечной недостаточностью наблюдаются активация симпатической нервной системы и снижение активности парасимпатической системы. В последние годы активно изучалось диагностическое и прогностическое значение подобных изменений [136-138]. Существует корреляция между временными и частотными показателями вариабельности ритма сердца и клиническими и гемодинамическими параметрами [139,140], а временные показатели позволяют предсказать прогноз независимо от клинических и гемодинамических данных [135,136,141,142]. Однако пользу этого метода для клинической практики еще предстоит выяснить.

Требования к диагнозу сердечной недостаточности в клинической практике

- Диагноз сердечной недостаточности может быть установлен на основании клинических симптомов и объективных признаков нарушения функции сердца (см. табл. 1). Адекватно оценить функцию сердца с помощью клинических критериев невозможно. Для этого следует использовать объективные методы.

Эхокардиография является наиболее важным методом, который широко используется в клиниче-

ской практике. Другие заболевания могут имитировать или вызывают симптомы сердечной недостаточности, поэтому их необходимо исключить (табл. 4). Стандартный алгоритм диагностики сердечной недостаточности изображен на рис. 2. Дополнительные тесты (табл. 5) следует использовать, если диагноз вызывает сомнение или предполагаются обратимые причины сердечной недостаточности. Частой и не всегда диагностируемой причиной сердечной недостаточности является коронарная болезнь сердца. Если имеются основания ожидать эффекта от реваскуляризации миокарда, то целесообразно провести ангиографию и другие необходимые исследования.

На рис. 2 изображен упрощенный план обследования больного с подозрением на сердечную недостаточность или систолическую дисфункцию левого желудочка. В табл. 6 перечислены мероприятия, входящие в план обследования.

Симптомы сердечной недостаточности, связанной с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сходные [60,143]. Соответственно, оба состояния диагностируют на основании одних и тех же критериев с учетом результатов изучения функции миокарда левого желудочка.

Таблица 4. Методы исследования, которые широко используются для установления диагноза сердечной недостаточности и ее вероятной причины (+ некоторое значение, +++ большое значение)

Методы	Диагноз сердечной недостаточности			Позволяют выявить альтернативные причины или сопутствующие заболевания
	Необходимы для диагноза	Подтверждают диагноз	Исключают диагноз	
Соответствующие симптомы	+++		+++ (если отсутствуют)	
Соответствующие признаки		+++	+ (если отсутствует)	
Дисфункция сердца (обычно выявляют при эхокардиографии)	+++		+++ (если отсутствуют)	
Симптоматический ответ на лечение		+++	+++ (если отсутствует)	
ЭКГ			+++ (если норма)	
Рентгенография грудной клетки		Застой в легких или кардиомегалия	+ (если норма)	Заболевания легких
Общий анализ крови				Анемия/вторичная полицитемия
Биохимия и анализ мочи				Болезни почек и печени/диабет
Концентрации натрийуретических пептидов в плазме у нелеченных больных		+ (если повышены)	+++ (если норма)	Могут быть нормальными у леченных больных

Таблица 5. Дополнительные методы, которые могут быть использованы для подтверждения диагноза или исключения других причин симптомов (+ некоторое значение, +++ большое значение)

Методы	Диагноз сердечной недостаточности		Позволяют выявить альтернативные причины или сопутствующие заболевания
	Подтверждают диагноз	Исключают диагноз	
Проба с нагрузкой	+	+++	
	(при наличии отклонений)	(если норма)	
Функция легких			Заболевания легких
Функция щитовидной железы			Заболевания щитовидной железы
Инвазивные исследования и ангиография			Коронарная болезнь сердца, ишемия миокарда
Сердечный выброс	+++ (если снижен в покое)	+++ (если нормальный; особенно при нагрузке)	
Давление в левом предсердии (давление заклинивания легочных капилляров)	+++ (если повышено в покое)	+++ (если нормальное без лечения)	

Таблица 6. План ведения больных

Установить диагноз сердечной недостаточности (в соответствии с определением)
Оценить имеющиеся симптомы: отек легких, одышка при физической нагрузке, утомляемость, периферические отеки)
Оценить выраженность симптомов
Определить этиологию сердечной недостаточности
Идентифицировать факторы, способствующие развитию сердечной недостаточности
Исключить сопутствующие заболевания, которые оказывают влияние на ведение больных сердечной недостаточностью
Оценить прогноз
Исключить факторы, ухудшающие прогноз (например, нарушение функции почек, артрит)
Дать рекомендации пациенту и его родственникам
Выбрать адекватное лечение
Контролировать течение болезни и соответствующим образом корректировать тактику ведения пациента

Оценка прогноза

Прогноз

- Оценить прогноз при сердечной недостаточности сложно по многим причинам: неоднородность этиологии, частые сопутствующие заболевания, невозможность адекватного изучения паракринных патофизиологических систем, вариабельность скорости прогрессирования, исходов (внезапная смерть или смерть от прогрессирующей сердечной недостаточности) и эффективности лечения. Независимые прогностические факторы перечислены в табл. 7.

Неточность диагноза ХСН создает дополнительные проблемы при оценке прогноза. Проблему еще более осложняют трудности, возникающие при диагностике сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией левого желудочка [144]. Анализ прогноза проводился преимущественно на основании результатов клинических исследований, в которые включали больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка, поэтому сегодня существует недостаточно данных о подходах к стратификации риска у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью [145]. По этой причине данные, приведенные в табл. 7, касаются в основном больных с доказанной систолической дисфункцией левого желудочка.

Возможности изучения функциональных изменений многих биологических систем организма ограничены. Помимо визуализирующих методов с этой целью может быть использована только кровь. Соответственно, мы не можем определить уровни всех короткоживущих паракринных медиаторов, которые поступают в кровь в небольших количествах, не отражающих активность тех или иных специфических систем.

Хотя сердечная недостаточность является хроническим синдромом, она не всегда характеризуется постепенным прогрессированием. Периоды относительной стабильности могут сменяться эпизодами острой декомпенсации. Следовательно, оценивать прогноз следует с учетом целей лечения. В острую нестабильную фазу необходимо добиваться быстрого эффекта и немедленно принимать решения. В стабильную фазу преследуются более далеко идущие цели, предполагающие профилактику последующей дестабилизации состояния больного и смерти в средние и отдаленные сроки. Кроме того, активация биологических систем, принимающих участие в патогенезе

сердечной недостаточности, может наблюдаться в различные сроки после развития этого синдрома. Соответственно, прогностическое значение определенных показателей может меняться по мере эволюции сердечной недостаточности.

Около половины больных сердечной недостаточностью умирают внезапно. Причиной внезапной смерти часто, но не всегда являются нарушения ритма сердца [147]. Внезапная смерть может развиваться на любой стадии сердечной недостаточности у пациентов с различным профилем риска.

Использование новых методов лечения может изменить прогностическое значение одного и того же показателя. Например, бета-блокаторы улучшают функцию левого желудочка в большей степени, чем толерантность к физической нагрузке [148,149]. Следовательно, прогностическое значение этих 2 факторов может отличаться у больных, получающих и не получающих бета-блокаторы [150].

Сравнительно низкое прогностическое значение многих факторов объясняется также методологическими проблемами, включая небольшие размеры выборок, короткую длительность наблюдения, отсутствие результатов измерений в динамике, выборочное включение в многофакторный анализ отдельных факторов, что не позволяет идентифицировать независимые прогностические показатели.

Предложены многочисленные алгоритмы оценки прогноза. Среди независимых прогностических факторов чаще всего учитывают клинические показатели, результаты рентгенографии грудной клетки, ЭКГ и эхокардиографические параметры. Использование определенных показателей, которые могут быть измерены с помощью сложных и/или инвазивных методов, рекомендуется только в определенных ситуациях, в которых они помогали выбрать подходы к лечению, позволяющие сохранить жизнь больному, или решить вопрос о трансплантации сердца. Опубли-

Таблица 7. Факторы риска у больных ХСН

Демографические и анамнестические	Клинические	Электро-физиологические	Функциональные	Кровь	Центральная гемодинамика
Пожилой возраст* [159,332,333]	Высокая частота сердечных сокращений [346]	Широкий QRS [297,335]	VO ₂ max* <10-14 мл/кг [128,168,169]	Высокий сывороточный BNP* [84,336]	Низкая фракция выброса левого желудочка* [155,332,337,338]
Коронарная болезнь сердца [146,159]	Стойкое снижение АД* [159]	Низкая вариабельность ритма сердца [339,340]	Высокий коэффициент МВЛ/VCO ₂ [170]	Высокий сывороточный норадреналин [341,342]	Увеличение объемов левого желудочка [157,158]
Сахарный диабет [343]	Функциональный класс III-IV по NYHA* [145,159,332]	Сложный желудочковый ритм [315,341]	Короткая дистанция, пройденная за 6 минут [131,344]	Низкий уровень натрия сыворотки* [159,165]	Низкий сердечный выброс [159]
Реанимация после остановки сердца* [315]	Непреднамеренное снижение массы тела [345]	Альтернирующий зубец Т [338]		Высокий сывороточный креатинин* [159,164,165]	Высокое давление заполнения левого желудочка [159,332]
Раса [334]	Нарушения ритма и частоты дыхания [347,348]			Высокий уровень билирубина* [165]	Рестриктивный тип нарушения диастолической функции [162,349]
				Анемия [350]	Нарушение функции правого желудочка* [160,161]
				Высокий тропонин сыворотки [351]	Кардиоторакальный индекс [68,341]
				Высокий уровень мочевины сыворотки [352]	
МВЛ – минутная вентиляция легких, VCO ₂ – вентиляция CO ₂ , BNP – мозговой натрийуретический пептид.					
*мощный предиктор					

ликованы прекрасные обзоры, в которых обсуждаются прогностическое значение различных показателей и алгоритмы оценки прогноза у больных сердечной недостаточностью [151-154].

Стратификация риска может иметь значение для выбора метода лечения. Например, в нескольких исследованиях было убедительно доказано, что у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка фракция выброса позволяет предсказать развитие явной сердечной недостаточности и смерти [155,156]. Изменения объемов камер сердца в динамике [157] или появление/нарастание митральной регургитации [158] являются основанием для дополнительных исследований и/или интенсификации терапии. Напротив, степень активации нейрогуморальных систем, за исключением уровня мозгового натрийуретического пептида, не может учитываться при решении вопроса о назначении ингибиторов АПФ или бета-блокаторов.

При прогрессировании сердечной недостаточности прогностическое значение активации обеих нейрогуморальных систем и выраженности систолической дисфункции левого желудочка имеет тенденцию к снижению [159]. Напротив, прогностическое значение показателей центральной гемодинамики и функции правого желудочка увеличивается при тяжелой сердечной недостаточности [160-163]. Если функция правого желудочка снижается, то клиническое состояние больного может резко ухудшиться, что требует обсуждения альтернативных методов лечения, таких как трансплантация сердца. Прогностическое значение гемодинамических данных самое высокое, если их измеряют на фоне максимальной терапии. В этом случае гемодинамические показатели оценивают в сочетании с двумя другими прогностическими факторами – проводимой терапией и истощением ответа на лечение [159,160]. Это касается и других функциональных показателей, значение которых определяется не абсолютными значениями, а возможностью изменения на фоне острых вмешательств или хронической терапии [162].

При решении вопроса о лечении у больных тяжелой сердечной недостаточностью повышается значение различных параметров, указывающих на повреждение органов-мишеней, таких как увеличение уровней креатинина [159,164] и билирубина [159,165] в крови, активация нейрогуморальных систем и гипонатриемия [159,165]. В последние несколько лет было показано, что нарушение функции почек является одним из самых мощных факторов риска у больных сердечной недостаточностью; его прогностическое значение не уступает таковому дисфункции левого желудочка [159,164,165]. Сопровождение легочных сосудов приобретает важное зна-

чение (хотя только у части больных), если необходимо решить вопрос о вспомогательном кровообращении или трансплантации.

Значительное снижение толерантности к физической нагрузке на фоне оптимальной терапии сердечной недостаточности традиционно рассматривается как признак необратимого поражения сердца и показание к трансплантации [128,168]. Однако этот показатель зависит от субъективной оценки больного и врача, что иногда затрудняет его интерпретацию [169]. Другие показатели имеют вспомогательное значение, особенно наклон зависимости МВЛ/VO₂, который считают более объективным параметром. Он предполагает оценку эффектов дисфункции скелетномышечной системы на ЦНС и характеризуется высоким прогностическим значением [170].

Новая информация и более интегрированные подходы позволяют разработать более точные алгоритмы оценки прогноза у больных сердечной недостаточностью. Источником информации о новых маркерах болезней и факторах риска могут быть геномика и протеомика. Однако в настоящее время при оценке риска и выборе метода лечения у больных с сердечной недостаточностью ни один тест не может заменить клиническое суждение врача.

Лечение сердечной недостаточности

Введение

За последние 10-15 лет подходы к лечению сердечной недостаточности значительно изменились. В настоящее время большое внимание уделяется не только купированию симптомов, но и профилактике прогрессирования сердечной недостаточности (т.е. предупреждению явных нарушений кровообращения у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца или нарастания симптомов и функциональных ограничений) и смерти. Прогрессирование сердечной недостаточности обычно происходит медленно, поэтому эффекты новых профилактических методов лечения становятся очевидными только со временем, в отличие от симптоматических средств, которые часто оказывают быстрое действие.

В связи с этим при выборе метода лечения следует определять ближайшие и долгосрочные цели. Помимо уменьшения симптомов и улучшения качества жизни и выживаемости важными целями лечения являются уменьшение ремоделирования сердца, подавление активности нейрогуморальных систем, уменьшение задержки жидкости и дисфункции почек. Сердечная недостаточность имеет сложный патогенез, поэтому могут потребоваться несколько стратегий лечения, оказывающих влияние на различные механизмы.

Хотя сегодня существуют многочисленные подходы к лечению сердечной недостаточности, включая общие меры, фармакологические средства, механические устройства и оперативные вмешательства, использовать их удастся не у всех больных. Препятствиями могут служить нежелательные эффекты или взаимодействие между различными формами лечения. Кроме того, необходимость в модификации подходов к лечению может быть связана с быстрым ухудшением клинического состояния больного.

В различных странах Европы подходы к лечению сердечной недостаточности отличаются. Эти различия связаны с особенностями этиологии заболевания и систем здравоохранения. Более важное значение имеет тот факт, что методы лечения, эффективность которых доказана в крупных контролируемых исследованиях, медленно внедряются в клиническую практику, что определяет необходимость в постоянном обучении врачей.

Цели лечения сердечной недостаточности

Цели лечения сердечной недостаточности соответствуют таковым любых заболеваний и состоят из нескольких компонентов (табл. 8).

Таблица 8. Цели лечения

Профилактика
Профилактика и/или лечение заболеваний, которые приводят к нарушению функции сердца или развитию сердечной недостаточности
Профилактика прогрессирования сердечной недостаточности у больных с дисфункцией сердца
Заболеваемость
Сохранение или улучшение качества жизни
Профилактика повторных госпитализаций
Снижение смертности
Увеличение длительности жизни

Профилактика сердечной недостаточности

- Развитие сердечной недостаточности можно отсрочить или предупредить путем своевременного лечения заболеваний, которые являются ее причиной, например, артериальной гипертензии и/или коронарной болезни сердца у больных группы высокого риска (класс рекомендации I, уровень доказанности A).

Первичной целью лечения всегда должна быть профилактика сердечной недостаточности. На многие возможные причины поражения миокарда мож-

но воздействовать и, соответственно, ограничить его. Примерами могут служить контроль факторов риска коронарной болезни сердца, лечение ишемии и инфаркта миокарда, профилактика повторного инфаркта, выявление и агрессивное лечение артериальной гипертензии и некоторых специфических заболеваний сердца, своевременная коррекция приобретенных и врожденных пороков сердца.

Эпидемиологические исследования убедительно доказали, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска сердечной недостаточности и у значительного числа больных способствует ее развитию, поэтому ранней и агрессивный контроль АД считают перспективным подходом к профилактике этого состояния [32, 171]. В тех же эпидемиологических исследованиях продемонстрирована важная роль коронарной болезни сердца, особенно у мужчин [171, 172].

У больных артериальной гипертензией терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II и комбинацией диуретиков/бета-блокаторов приводила к снижению смертности от сердечной недостаточности и частоты госпитализаций по поводу нарушений кровообращения [173]. В исследовании ALLHAT лечение доксазозином ассоциировалось со значительным увеличением частоты сердечной недостаточности по сравнению с хлорталидоном [174]. Кроме того, хлорталидон вызывал большее снижение риска развития сердечной недостаточности, чем лизиноприл или амлодипин. Однако возможность экстраполяции результатов ALLHAT на европейскую популяцию подвергалась сомнению, так как в этом исследовании принимало участие большое число афроамериканцев.

Результаты нескольких рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что ранняя терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина значительно снижает частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, сопровождающимся или не сопровождающимся нефропатией и артериальной гипертензией [175-179]. В группах высокого риска терапия статинами или антитромбоцитарным препаратом клопидогрелем снижала риск развития сердечной недостаточности [180, 181].

Если уже имеется дисфункция миокарда, то, в первую очередь, следует по возможности устранить ее причину, например, ишемию миокарда, воздействие токсических веществ, алкоголя, лекарств, нарушения функции щитовидной железы. Второй целью современной терапии является профилактика прогресси-

вания бессимптомной дисфункции левого желудочка с развитием явной сердечной недостаточности.

Подходы к лечению бессимптомной дисфункции левого желудочка обсуждается в соответствующем разделе.

Лечение ХСН

Методы лечения ХСН, связанной с систолической дисфункцией сердца, включают в себя немедикаментозные меры, лекарственные средства, механические устройства и оперативные вмешательства. Современные методы лечения перечислены в табл. 9.

Таблица 9. Методы лечения ХСН

Немедикаментозные меры
Общие меры
Физическая активность
Фармакотерапия
Ингибиторы АПФ
Диуретики
Бета-адреноблокаторы
Антагонисты альдостерона
Блокаторы рецепторов ангиотензина
Сердечные гликозиды
Вазодилататоры (гидралазин/нитраты)
Инотропные средства
Антикоагулянты
Антиаритмические средства
Кислород
Механические устройства и оперативные вмешательства
Реваскуляризация (чрескожная и/или открытая)
Другие оперативные методы (например, операции на митрального клапане)
Желудочковая стимуляция (ресинхронизация)
Имплантируемые дефибрилляторы
Трансплантация сердца, искусственный левый желудочек, искусственной сердце)
Ультрафильтрация, гемодиализ

Немедикаментозные методы

Общие меры

(класс рекомендации I, уровень доказанности C, если не указано иное).

Обучение больных и их близких

Больным ХСН и их близким родственникам необходимо дать общие рекомендации (табл. 10).

Контроль массы тела

Пациенты должны регулярно взвешиваться, чтобы

Таблица 10. Перечень вопросов, которые необходимо обсудить с больным и его родственниками

Общие аспекты
Что такое сердечная недостаточность и почему появляются ее симптомы?
Причины сердечной недостаточности
Как распознать симптомы
Что делать при появлении симптомов
Самостоятельный контроль массы тела
Цель лечения
Важность выполнения всех рекомендаций врача
Прекращение курения
Прогноз
Фармакотерапия
Эффекты
Доза и время применения
Побочные эффекты
Признаки интоксикации
Что делать в случае пропуска дозы
Самоконтроль
Отдых и физическая нагрузка
Покой
Физическая активность во время работы
Повседневная физическая активность
Сексуальная активность
Реабилитация
Вакцинации
Путешествия
Диета
Ограничение потребления натрия при необходимости, например, при тяжелой сердечной недостаточности
Ограничение потребления жидкости при тяжелой сердечной недостаточности
Ограничение потребления алкоголя

контролировать прибавку массы тела (желательно ежедневно, например, после утреннего туалета). В случае неожиданного увеличения массы тела более чем на 2 кг за 3 дня необходимо обратиться к врачу или скорректировать дозу диуретика (увеличить ее в случае продолжающейся прибавки массы тела).

Диета

Натрий. Контроль потребления соли с пищей имеет большее значение для больных тяжелой сердечной недостаточностью. Заменители соли следует применять осторожно, так как они могут содержать калий. Применение подобных продуктов в больших количествах в комбинации с ингибитором АПФ может привести к развитию гиперкалиемии [182].

Жидкость. Контролировать потребление жидкости следует больным тяжелой сердечной недостаточ-

ностью, сопровождающейся и не сопровождающейся гипонатриемией. Рекомендуемый объем потребляемой жидкости остается неопределенным. На практике больным тяжелой сердечной недостаточностью обычно предлагают пить не более 1,5-2 л в день.

Алкоголь. Умеренное употребление алкоголя (одна бутылка пива или 1-2 стакана вина в день) допускается. Прием алкоголя следует запрещать больным алкогольной кардиомиопатией.

Ожирение

Лечение ХСН предполагает снижение массы тела у больных ожирением. Критерием избыточной массы тела и ожирения считают значение индекса массы тела 25-30 кг/м² и более 30 кг/м² соответственно.

Патологическое снижение массы тела

Явное или скрытое нарушение питания наблюдается примерно у половины больных тяжелой ХСН [6]. Уменьшение массы жировой и мышечной ткани на фоне похудения называют сердечной кахексией [183]. Она является неблагоприятным прогностическим фактором [184].

О патологическом снижении массы тела следует думать в следующих случаях:

- (1) масса тела менее 90% от идеальной или
- (2) непреднамеренное снижение массы тела ≥ 5 кг или $\geq 7,5$ % за 6 мес при отсутствии отеков и/или
- (3) ИМТ < 22 кг/м².

Целью лечения является увеличение массы тела преимущественно за счет мышечной ткани путем адекватной физической активности. Дробное питание малыми порциями рекомендуется, если ограничение потребления пищи связано с тошнотой, одышкой или метеоризмом.

Курение

Всем пациентам рекомендуют бросить курить. С этой целью целесообразно использовать различные вспомогательные средства, например, никотинсодержащие.

Путешествия

Пациентам не следует посещать высокогорье, а также жаркие страны или страны с высокой влажностью. Короткие перелеты в целом более предпочтительны, чем длительные поездки на других видах транспорта. У больных тяжелой сердечной недостаточностью длительные перелеты могут вызвать осложнения (например, дегидратацию, выраженные отеки ног и тромбоз глубоких вен), о чем следует предупреждать пациентов. Следует также обсудить

возможные последствия изменения диеты во время путешествий и меры, которые следует предпринять в случае развития острого гастроэнтерита. При избыточной потере натрия и жидкости в жарком влажном климате следует скорректировать дозы диуретиков и вазодилататоров.

Сексуальная активность

Дать четкие рекомендации по сексуальной активности невозможно. Если отсутствует тяжелая сердечная недостаточность, то больного и его (ее) партнера (который часто напуган еще сильнее) следует успокоить и возможно направить пару на консультацию к специалисту. При необходимости перед сексуальным контактом можно принять нитроглицерин под язык. Целесообразно избегать чрезмерного эмоционального напряжения. При тяжелой сердечной недостаточности не рекомендуется пользоваться ингибиторами ФДЭ5. В любом случае их не следует принимать в течение 24-48 ч после приема нитрата (в зависимости от вида препарата). У пациентов с функциональными классами II и III-IV по NYHA имеется соответственно средний и высокий риск декомпенсации сердечной недостаточности при сексуальной активности [185]. Влияние лекарственных средств, применяющихся для лечения сердечной недостаточности, на сексуальную функцию мало изучено.

Иммунизация

Эффекты вакцинации у больных сердечной недостаточностью не изучены. Вакцинация от пневмококковой инфекции и гриппа может снизить частоту инфекций дыхательных путей, которые ухудшают течение сердечной недостаточности. Вакцинация от гриппа проводится широко.

Фармакотерапия

Больным следует рекомендовать самостоятельно корректировать дозу диуретика (если возможно) с учетом динамики симптомов и водного баланса. В рекомендуемых пределах, которые определяют индивидуально, пациенты могут сами подбирать дозы мочегонных средств.

Необходимо подробно рассказывать больным о желательных и побочных эффектах лекарственных средств. Пациентов следует активно привлекать к процессу лечения. Им может быть предоставлена следующая информация о лекарственных препаратах: возможность постепенного улучшения состояния, которое иногда отмечается лишь через несколько недель или месяцев после начала лечения; необходимость в постепенном титровании доз ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов до определенного уровня, что не

Таблица 11. Физические тренировки

Частота тренировок	Больным с достаточно тяжелой сердечной недостаточностью рекомендуют частые и короткие физические упражнения по 5-10 мин; более длительные (20-30 мин) упражнения 3-5 раз в нед показаны пациентам с достаточно высокой толерантностью к физической нагрузке.
Интенсивность нагрузок	Первоначальное улучшение переносимости аэробной нагрузки и симптомов происходит через 4 нед. Максимального улучшения физического состояния и показателей функции сердечно-сосудистой системы и дыхания удается добиться через 16 и 26 недель соответственно. Затем ответ достигает плато. Выделяют 3 этапа физических тренировок: начальная фаза, фаза улучшения и поддерживающая фаза. В начальной фазе интенсивность физических нагрузок должна быть низкой (40-50% от максимального VO ₂). Длительность нагрузки увеличивают с 5 до 15 мин. Длительность нагрузок и частоту тренировок повышают с учетом симптомов и клинического состояния. В фазу улучшения следует постепенно увеличивать интенсивность нагрузок (50% - 60% - 70% и даже 80% от максимальной VO ₂) с учетом их переносимости. Вторичной целью является увеличение длительности тренировок до 15-20 мин (до 30 минут в случае переносимости). Поддерживающая фаза начинается обычно через 6 мес после начала тренировок. Дальнейшее улучшение может оказаться минимальным, однако необходимо продолжать физические тренировки. Эффекты 3-недельных упражнений утрачивались всего через 3 нед, что указывает на необходимость программы длительных физических тренировок при лечении ХСН.
Велоэргометр	Можно чередовать нагрузку (30 с) и отдых (60 с) при интенсивности нагрузки 50% от максимальной. Для определения максимальной нагрузки пациенту предлагают крутить педали в течение 3 мин, постепенно увеличивая нагрузку на 25 Вт каждые 10 с. В фазу отдыха пациент крутит педали при нагрузке 10 Вт.
Тредмил	Возможно чередование фаз нагрузки и отдыха длительностью по 60 с.

приводит к непосредственному уменьшению симптомов; целесообразность снижения дозы диуретиков в случае дегидратации (диарея, профузный пот при пребывании в жарком климате); возможность появления кашля и изменения вкуса при лечении ингибиторами АПФ; необходимость избегать применения нестероидных противовоспалительных средств (включая коксибы) в комбинации с ингибиторами АПФ; возможность применения нитратов (сублингвально или в виде спрея) для быстрого уменьшения или предупреждения одышки в определенных ситуациях.

Лекарства, которых следует избегать или остерегаться

Ниже перечислены лекарственные средства, которые следует применять осторожно у больных сердечной недостаточностью (или избегать их применения) [186]:

1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и коксибы.
2. Антиаритмические средства I класса (стр. 28).
3. Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, короткодействующие дигидропиридины).
4. Трициклические антидепрессанты.
5. Кортикостероиды.
6. Литий.

Отдых и физические нагрузки

Постельный режим

При ОСН и декомпенсации ХСН необходимо ограничивать физическую нагрузку или соблюдать постельный режим в случае необходимости. Чтобы избежать нежелательных эффектов длительного постельного режима и снизить риск развития венозных тромбозов, можно рекомендовать пассивные движения. По мере улучшения клинического состояния показаны дыхательные упражнения и активная мобилизация.

Физические нагрузки

Чтобы предупредить ухудшение функции мышц, больным со стабильной сердечной недостаточностью следует рекомендовать ежедневные физические упражнения, которые не должны вызывать появления симптомов. При этом следует избегать чрезмерных или изометрических физических нагрузок, участия в соревнованиях и переутомления. Если пациент продолжает работать, то необходимо выяснить, чем он занимается, и дать соответствующие рекомендации.

Физические тренировки

Больным стабильной ХСН II-III функционального класса по NYHA рекомендуют программы физиче-

ских тренировок. Снижение толерантности к физической нагрузке при этом состоянии обусловлено различными причинами. Важное значение имеют изменения периферических тканей, а не только функции левого желудочка. В нескольких небольших клинических исследованиях и некоторых рандомизированных исследованиях регулярные физические упражнения увеличивали толерантность к нагрузке на 15-25%, улучшали симптомы и качество жизни у больных стабильной сердечной недостаточностью II-III функционального класса [187] (рекомендация I класса, уровень доказанности B). Каких-либо нежелательных эффектов физических тренировок или значительного ухудшения центральной гемодинамики отмечено не было.

Экспертами Европейского общества кардиологов подготовлены стандартизованные рекомендации по физическим тренировкам для больных сердечной недостаточностью [128].

При физических нагрузках следует добиваться увеличения частоты сердечных сокращений до 60-80% от максимальной. Периодические нагрузки могут оказывать более интенсивное влияние на периферические мышцы, чем постоянные, и вызывают более выраженное напряжение сердечно-сосудистой системы. Подбирать нагрузки целесообразно в следующем порядке: длительность, частота и интенсивность. Рекомендации приведены в табл. 11.

(Окончание в следующем номере)

Литература

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995; 16:741-751.
2. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. Eur Heart J 1997;18:736-753.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. Eur Heart J 2001;22:1527-1560.
4. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure? European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998;19:990-1003.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. Eur Heart J 1999;20:447-455.
6. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971;285:1441-1446.
7. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993;14:1158-1162.
8. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. Eur Heart J 1998;19:1829-1835.
9. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail 1999;1:229-241.
10. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001;22:623-626.
11. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442-463.
12. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997;350:P829-P833.
13. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch Intern Med 1999;159:29-34.
14. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685-691.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart 2000; 83:505-510.
16. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation 2000;102: 1126-1131.
17. Schaefelberger M, Swedberg K, Koster M et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. Eur Heart J 2004;25:300-307.
18. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. Heart 2003;89: 615-620.
19. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in CHF in the community. Q J Med 1993;86:17-23.
20. Remes J, Miettinen H, Reunanen A et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991;12:315-321.
21. Task Force on AHF. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of AHF: The Task Force on AHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:384-416.
22. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 2004;43:317-327.
23. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995;26:1565-1574.
24. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 2001;344:17-22.
25. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107:714-720.
26. Wood P. Heart Failure. In: Wood P, ed. Diseases of the Heart and Circulation. London: Eyre and Spottiswoode; 1950.
27. Braunwald E. Heart failure: An overview. In: Fishman AP, ed. Heart Failure. New York: McGraw-Hill; 1977.
28. Denolin H, Kuhn H, Kraysenbuehl HP et al. The definition of heart failure. Eur Heart J 1983;4:445-448.
29. Poole-Wilson PA. Chronic heart failure causes pathophysiology, prognosis, clinical manifestations, investigation. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM et al. eds. Diseases of the Heart. London: Bailliere-Tindall; 1989. p.48.
30. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977-982.

31. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-1540.
32. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure [see comments]. *JAMA* 1996;275:1557-1562.
33. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-616.
34. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439-445.
35. Puri S, Baker BL, Oakley CM et al. Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with CHF. *Br Heart J* 1994;72:140-144.
36. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:22A-29A.
37. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE et al. Effects of physical training in CHF, Department of Cardiovascular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. *Lancet* 1990;335:63-66.
38. Caruana L, Petrie MC, Davie AP et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from Ydiastolic heart failure or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-218.
39. Cleland JG, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. *Br Heart J* 1991;66:264-267.
40. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. For the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-1729.
41. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in CHF. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-233.
42. Mancina G, Seravalle G, Giannattasio C et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:17G-22G.
43. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993;71:3.
44. Mann DL. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Review. *Chest* 1994;105: 897-904.
45. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470-475.
46. Gadsboll N, Hoilund-Carlsen PF, Nielsen GG et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J* 1989;10: 1017-1028.
47. Marantz PR TJW-SSS, Budner N, Lense L et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-612.
48. Butman SM, Ewy GA, Standen JR et al. Bedside cardiovascular examination in patients with severe CHF: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968-974.
49. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating haemodynamics in CHF. *JAMA* 1989;10: 884-888.
50. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG et al. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992;327:458-462.
51. Ishmail A, Wing S, Ferguson J et al. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870-873.
52. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873-875.
53. Adams KF, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S204-S215.
54. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-581.
55. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-464.
56. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290:2174-2181.
57. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-1025.
58. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-263.
59. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-1255.
60. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail* 2003;5:261-270.
61. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-223.
62. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-940.
63. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997;277: 1712-1719.
64. Alam M, Rosenhamer G, Hoglund C. Comparability of echocardiography and chest X-ray following myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;226:171-175.
65. Kono T, Suwa M, Hanada H et al. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy: evaluation based upon echocardiography and magnetic resonance imaging. *Jpn Circ J* 1992;56:359-365.
66. Madsen EB, Gilpin E, Slutsky RA et al. Usefulness of the chest X-ray for predicting abnormal left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984;108:1431-1436.
67. McNamara RF, Carleen E, Moss AJ. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988;62:192-196.
68. Petrie MC, McMurray JV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. *Eur J Heart Fail* 2003;5:117-119.
69. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM et al. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med* 1996;11:625-634.
70. Miniati M, Pistolesi M, Paoletti P et al. Objective radiographic criteria to differentiate cardiac, renal, and injury lung edema. *Invest Radiol* 1988;23:433-440.
71. Kostuk W, Barr JW, Simon AL et al. Correlations between the chest film and haemodynamics in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973;48:624-632.
72. Chakko S, Woska D, Martinez H et al. Clinical, radiographic, and haemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991;90:353-359.
73. Kundel HL, Revesz G. Digital analysis of chest radiographs in pulmonary vascular congestion. *Radiology* 1982;143:407-410.
74. Grover M SRA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983;147:659-662.

75. Ezekowitz JA. Anaemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.
76. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-1109.
77. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
78. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L et al. Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations. *Eur J Heart Fail* 2001;3:699-708.
79. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
80. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324:1498.
81. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
82. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000;18:1121-1128.
83. Clerico A, Del Ry S, Maffei S et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-377.
84. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in CHF: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-516.
85. Kruger S, Graf J, Merx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-65.
86. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982.
87. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322.
88. Otterstad JE, Froeland G, St et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18:507-513.
89. Hoglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study. *Acta Med Scand* 1988;224:557-562.
90. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function. A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-366.
91. Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65:567-576.
92. Willenheimer RB, Israelsson BA, Cline CM et al. Simplified echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:9-16.
93. Maurer MS, Spevack D, Burkhardt D et al. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-1549.
94. Nishimura K, Yamazato A, Aoshima M et al. Problems in patients with use of a ventricular assist device. *J Cardiol* 1990;20:473-482.
95. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA et al. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:644-655.
96. Myreng Y, Smiseth OA, Risoe C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990;119:620-626.
97. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
98. Sohn DW, Song JM, Zo JH et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:927-931.
99. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-285.
100. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined haemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
101. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL et al. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:998-1004.
102. Little WC, Ohno M, Kitzman DW et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation* 1995;92:1933-1939.
103. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:515-519.
104. Stugaard M, Smiseth OA, Risoe C et al. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischaemia, assessment by multigated color m-mode Doppler echocardiography. *Circulation* 1993;88:2705-2713.
105. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-1696.
106. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-1650.
107. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-1982.
108. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-29.
109. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90: 2772-2779.
110. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 383-390.
111. Pierard LA, Lancellotti P, Benoit T. Myocardial viability. Stress echocardiography vs nuclear medicine. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. D):D117-D123.
112. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132-139.
113. Pasquet A, Robert A, DThondt AM et al. Prognostic value of myocardial ischaemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999;100:141-148.
114. Udelson JE, Bonow RO. Radionuclide angiographic evaluation of left ventricular diastolic function. In: Gaasch WH, LeWinter M, eds. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Malvern, USA: Lea & Febiger; 1994. p167-191.
115. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM et al. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-278.

116. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218-223.
117. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M et al. Noninvasive detection of myocardial ischaemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000;101:1379-1383.
118. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2322-2327.
119. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445-1453.
120. Gerber TC, Fasseas P, Lennon RJ et al. Clinical safety of magnetic resonance imaging early after coronary artery stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1295-1298.
121. Martin ET, Coman JA, Shellock FG et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1315-1324.
122. Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988;9:1215-1222.
123. McNamara RM, Cionni DJ. Utility of the peak expiratory flow rate in the differentiation of acute dyspnea. Cardiac vs. pulmonary origin. *Chest* 1992;101:129-132.
124. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:641-648.
125. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R et al. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in CHF. *Eur Heart J* 2002;23:467-476.
126. Diamopoulos I, Tsintzas OK, Daganou M et al. Contribution of lung function to exercise capacity in patients with CHF. *Respiration* 1999;66:144-149.
127. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C et al. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:503-508.
128. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in CHF patients. *Eur Heart J* 2001;22:37-45.
129. Francis DP, Shamim W, Davies LC et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in CHF: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). *Eur Heart J* 2000;21:154-161.
130. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with CHF. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-923.
131. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993;270:1702-1707.
132. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21.
133. Dutka DP, Olivetto I, Ward S et al. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1223-1230.
134. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996;94:3198-3203.
135. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000;101:40-46.
136. Nolan J, Flapan AD, Capewell S et al. Decreased cardiac parasympathetic activity in CHF and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992;67:482-485.
137. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:566-568.
138. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M et al. Intraindividual reproducibility of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:2211-2214.
139. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422-430.
140. Panina G, Khot UN, Nunziata E et al. Role of spectral measures of heart rate variability as markers of disease progression in patients with chronic congestive heart failure not treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1996; 131: 153-157.
141. Brouwer J, van Veldhuisen DJ, Man in Ct Veld AJ et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 1183-1189.
142. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:1645-1650.
143. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-613.
144. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1519-1522.
145. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B et al. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;24:863-870.
146. Felker GM, Shaw LK, OTConnor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research1. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-218.
147. Cleland JG, Thygesen K, Uretsky BF et al. Cardiovascular critical event pathways for the progression of heart failure: a report from the ATLAS study. *Eur Heart J* 2001;22:1601-1612.
148. Waagstein F, Stromblad O, Andersson B et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5:679-691.
149. Shaker SF, Lowes BD, Lindenfeld J et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2004;10:15-20.
150. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA et al. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:70-77.
151. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ et al. Risk stratification in CHF. *Eur Heart J* 1998; 19: 696-710.
152. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110 (Suppl. 7A):14S-36S.
153. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG et al. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89: 605-609.
154. Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ et al. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death9. *Circulation* 2003;108:110-115.
155. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1446-1453.
156. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-1455.
157. St John SM, Lee D, Rouleau JL et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2577-2582.

158. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524-529.
159. Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies haemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797-1804.
160. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with CHF. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
161. Polak JF, Holman BL, Wynne J et al. Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:217-224.
162. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with CHF. *Circulation* 1997;95:1222-1230.
163. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M et al. Importance of haemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:1348-1354.
164. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689.
165. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: S83-S88.
166. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-67.
167. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:756-765.
168. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83: 778-786.
169. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M et al. Peak exercise oxygen consumption in CHF: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766-775.
170. Corra U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with CHF and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418-426.
171. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H et al. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253-261.
172. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991;121: 1852-1853.
173. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
174. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
175. The EUROpean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362: 782-788.
176. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
177. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
178. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
179. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851-860.
180. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
181. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
182. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE-inhibitors. *JAMA* 1995;274:538.
183. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in CHF and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-534.
184. Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in CHF. *Lancet* 1997;349: 1050-1053.
185. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-181.
186. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ et al. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-1162.
187. Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with CHF (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
188. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327: 669-677.
189. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effects on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333: 1670-1676.
190. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-1848.
191. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355: 1575-1581.
192. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
193. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
194. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril. The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) Trial. *Am J Cardiol* 1992;70:479-487.
195. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685-693.
196. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in CHF. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318.
197. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar Jet al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996;2:133-139.
198. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.

199. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-158.
200. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:601-609.
201. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513-520.
202. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146-150.
203. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:21A-28A.
204. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet* 1972;2:8-12.
205. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
206. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1659-1667.
207. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with CHF in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
208. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with CHF. *US Carvedilol Heart Failure Study Group*. *N Engl J Med* 1996;334: 1349-1355.
209. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-380.
210. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe CHF. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
211. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
212. Effect of metoprolol CR/XL in CHF: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
213. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101: 378-384.
214. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient-groups with CHF. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-479.
215. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis¹. *Am Heart J* 2001;141: 899-907.
216. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
217. Exner DV, Dries DL, Wacławski MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-923.
218. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *SAVE Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-236.
219. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in CHF (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-498.
220. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552-559.
221. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
222. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
223. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S et al. Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 2003;327:1141-1142.
224. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalaemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-551.
225. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
226. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with CHF and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM Low-Left Ventricular Ejection Fraction Trials. *Circulation* 2004; 110:2618-2625.
227. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with CHF: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-766.
228. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1414-1421.
229. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in CHF. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
230. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial of the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
231. Jong P, Demers C, McKelvie RS et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:463-470.
232. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CHARM, BASEL, EUROPA and ESTEEM. *Eur J Heart Fail* 2003;5:697-704.
233. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752-760.
234. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
235. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
236. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:614-632.
237. Khand AU, Rankin AC, Martin W et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1944-1951.
238. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525-533.
239. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403-1411.

240. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-878.
241. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10:155-164.
242. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a veterans administration cooperation study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
243. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
244. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
245. Packer M, Lee WH, Kessler PD et al. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:799-804.
246. Gogia H, Mehra A, Parikh S et al. Prevention of tolerance to haemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with CHF. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1575-1580.
247. Cohn JN, Ziesche S, Smith R et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with CHF treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96: 856-863.
248. Thackray S, Witte K, Clark AL et al. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-212.
249. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540.
250. Metra M, Nodari S, D'Alaio A et al. Beta-blocker therapy influences the haemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248-1258.
251. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of CHF: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1541-1547.
252. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
253. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-681.
254. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
255. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:543-545.
256. Loh E, Sutton MS, Wun CC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336: 251-257.
257. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
258. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA et al. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995;129:564-570.
259. Ciaccheri M, Castelli G, Cecchi F et al. Lack of correlation between intracavitary thrombosis detected by cross sectional echocardiography and systemic emboli in patients with dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1989;62:26-29.
260. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002;360:1037-1043.
261. Cleland JG, Findlay I, Jafri S et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157-164.
262. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO- Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501-508.
263. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1989;321:406-412.
264. Lo J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus 'pez-Sendo'n document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25:1341-1362.
265. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-992.
266. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;350:1417-1424.
267. Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
268. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
269. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
270. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-865.
271. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:353-357.
272. Neff TA, Petty TL. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Mortality in relationship to cor pulmonale, hypoxia, and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72: 621-626.
273. Cleland JG, Freemantle N, Ball SG et al. The heart failure revascularisation trial (HEART): rationale, design and methodology. *Eur J Heart Fail* 2003;5:295-303.
274. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W et al. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Analysis of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial Database. *Circulation* 1999;100:II-119-II-124.
275. Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA et al. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:676-683.
276. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:381-386.
277. Dor V, Sabatier M, Di Donato M et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:50-59.
278. Jatene AD. Left ventricular aneurysmectomy. Resection or reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:321-331.
279. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1199-1209.
280. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:386-401.

281. Menicanti L, Dor V, Buckberg GD et al. Inferior wall restoration: anatomic and surgical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:504-513.
282. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Menicanti L et al. Optimizing ventricular shape in anterior restoration. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:459-467.
283. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:448-458.
284. Barette R, Mizuno A, Buckberg GD et al. Batista procedure: elliptical modeling against spherical distention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:52-57.
285. Doenst T, Ahn-Veelken L, Schlensak C et al. Left ventricular reduction for idiopathic dilated cardiomyopathy as alternative to transplant: truth or dare? *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:70-74.
286. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM et al. Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1171-1180.
287. Fukamachi K, Inoue M, Doi K et al. Device-based left ventricular geometry change for heart failure treatment: developmental work and current status. *J Card Surg* 2003;18Suppl. 2:S43-S47.
288. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:983-991.
289. Linde C, Leclercq C, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUSTIC Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
290. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in CHF. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
291. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced CHF. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
292. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
293. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862.
294. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-740.
295. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
296. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
297. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
298. Jauhar S, Slotwiler DJ. The Economics of ICDs. *N Engl J Med* 2004;351:2542-2544.
299. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2166-2172.
300. Desai AS, Fang JC, Maisel WH et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874-2879.
301. Salukhe TV, Dimopoulos K, Sutton R et al. Life-years gained from defibrillator implantation: markedly nonlinear increase during 3 years of follow-up and its implications. *Circulation* 2004;109:1848-1853.
302. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: sixteenth official report 1999. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:611-626.
303. Paris W, Woodbury A, Thompson S et al. Returning to work after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:46-53.
304. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI et al. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001;25:40.
305. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
306. Rimondini A, Cipolla CM, Della Bella P et al. Hemofiltration as short-term treatment for refractory congestive heart failure. *Am J Med* 1987;83:43-48.
307. Dormans TP, Huige RM, Gerlag PG. Chronic intermittent haemofiltration and haemodialysis in end stage CHF with oedema refractory to high dose furosemide. *Heart* 1996;75:349-351.
308. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-1639.
309. Fuster V, Ryde LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.
310. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
311. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-986.
312. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985;72:853-864.
313. Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with CHF. *J Cardiovasc Nurs* 2001;16:47-55.
314. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
315. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
316. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
317. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
318. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201-1208.
319. Hynes BJ, Luck JC, Wolbrette DL et al. Atrial fibrillation in patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:32-38.
320. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1458-1463.
321. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital readmission in older patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis of published reports. *Eur Heart J* 2004;25:1570-1595.
322. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies of the management of heart failure patients at high risk for admission. A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.

323. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;158:1067-1072.
324. Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomized controlled study. *Lancet* 1999;354:1077-1083.
325. Stromberg A. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2003;24:1014-1023.
326. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? Veterans Affairs Cooperative Study Group on Primary Care and Hospital Readmission. *N Engl J Med* 1996;334:1441-1447.
327. Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:673-682.
328. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care programme for elderly patients with moderate-to-severe, CHF. *Eur Heart J* 1998;19:1254-1260.
329. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:785-792.
330. Opasich C, Febo O, Riccardi PG et al. Concomitant factors of decompensation in CHF. *Am J Cardiol* 1996;78:354-357.
331. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
332. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate CHF. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1801-1808.
333. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;143:45-55.
334. Yancy CW. Does race matter in heart failure? *Am Heart J* 2003;146:203-206.
335. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143: 398-405.
336. Vrtovc B, Delgado R, Zewail A et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107: 1764-1769.
337. Cintron G, Johnson G, Francis G et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI17-VI23.
338. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-2224.
339. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in CHF: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
340. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in CHF patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
341. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI5-VI16.
342. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990;82:1730-1736.
343. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-428.
344. Opasich C, Pinna GD, Mazza A et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998;81:1497-1500.
345. Anker SD, Negassa A, Coats AJ et al. Prognostic importance of weight loss in CHF and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-1083.
346. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
347. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with CHF and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103:967-972.
348. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with CHF evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2175-2181. 3
349. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-612.
350. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
351. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2004-2009.
352. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in CHF: validation and application in metabolic, functional, and haemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
353. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
354. Murdoch DR, McDonagh TA, Farmer R et al. ADEPT: Addition of the AT1 receptor antagonist eprosartan to ACE-inhibitor therapy in CHF trial: haemodynamic and neurohormonal effects. *Am Heart J* 2001;141:800-807.
355. Tonkon M. A study of the efficacy and safety of irbesartan in combination with conventional therapy, including ACE-inhibitors, in heart failure. Irbesartan Heart Failure Group. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 11-14.
356. Dunselman PH. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. *Int J Cardiol* 2001; 77: 131-138.
357. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
358. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russell FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:376-382.