

Науково-практичний журнал

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Heart Failure
Clinical Practice

№1 Червень 2022

Український
науково-практичний
журнал для лікарів
з проблем СН

Самодогляд пацієнтів із СН:
практичні рекомендації

Основні клінічні профілі пацієнтів із СН:
консенсусний документ HFA ESC (2021)

Новий патогенетичний підхід до лікування прогресуючої СН:
консенсус експертів (ч. I)



Українська асоціація фахівців
з серцевої недостатності

Джардінс®
(емпагліфлозин)

МОЖЛИВОСТІ СТВОРЕНІ ДЛЯ ВАС

В Україні зареєстровано показання для дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНЗнФВ)*1

Примітки

*Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (клас NYHA II, III або IV) та зниженою фракцією викиду (ФВЛШ $\leq 40\%$)²

Література. 1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, січень 2022. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced® results and the publication's Supplementary Appendix).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®.

Склад. Діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів.

Показання. Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

Спосіб застосування та дози.*

Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30- 60 мл/хв/1,73 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину.

Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу.

Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи

водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Побічні реакції.* Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020.

*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. + 380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ» в Україні:

04073, м. Київ,
пр-т Степана Бандери, 28А, 3 поверх;
тел.: +38 (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**

Науково-практичний журнал

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Heart Failure
Clinical Practice

Науковий редактор
Л.Г. Воронков

Видається за підтримки
**Всеукраїнської асоціації фахівців
з серцевої недостатності**



Засновник, видавець

Н.Ю. Очеретяна
n.ocheretianaya@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 6597
від 31.01.2019

Свідоцтво про державну реєстрацію

серія KB № 23759-13599P від 20.02.2019 р.

Шеф-редактор

Н.Ю. Очеретяна
+38 066 112 75 45

Відповідальність за добір і викладення фактів у статтях несуть автори.

Передрук статей можливий за письмової згоди видавця та наукового редактора та з посиланням на джерело.

Зміст

| | |
|--|---|
| Самодогляд пацієнтів із серцевою недостатністю: практичні рекомендації Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC) | 5 |
|--|---|

| | |
|---|----|
| Застосування дев'яти основних клінічних профілів із метою персоналізації терапії серцевої недостатності. Консенсусний документ HFA ESC (2021) | 18 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| Консенсус Ради експертів щодо впровадження нового патогенетичного підходу до лікування пацієнтів із прогресуючим перебігом хронічної серцевої недостатності з метою зниження ризику виникнення серцево-судинних подій і госпіталізацій із використанням верицигуату (частина I) | 25 |
|--|----|

Самодогляд пацієнтів із серцевою недостатністю:

практичні рекомендації Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC)

Самодогляд має важливе значення для пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), і його вдосконалення – у центрі уваги мультидисциплінарних програм із ведення пацієнтів із СН в усьому світі. Самодогляд можна визначити як процес підтримання здоров'я шляхом зміцнювальних і профілактичних заходів [1] (рис. 1). У пацієнтів із СН, ефективних у самогляді, вище якість життя і нижчі показники смертності й повторних госпіталізацій, ніж в осіб із нижчою здатністю до самогляді [2, 3].

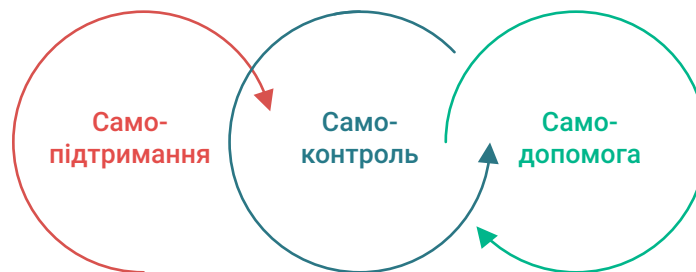
Самопідтримання

Підтримання оптимального нутритивного статусу

Актуальні рекомендації та докази

Маса тіла, ожиріння і кахексія

- Надмірна маса тіла асоційована з погіршенням проявів і симптомів СН будь-якого типу, збільшенням маси лівого шлуночка (ЛШ) і його деформацією. Кахексія пов'язана з несприятливим прогнозом і виникає на термінальній стадії СН. Пацієнтам із морбідним ожирінням може бути



Самопідтримання

Моделі поведінки, які застосовує особа з хронічним захворюванням для підтримання фізичної та емоційної стабільності:

- Обмеження споживання солі за потреби.
- Обмеження споживання рідини за потреби.
- Обмеження/відмова від алкоголю.
- У разі нестачі поживних речовин розгляд застосування харчових добавок.
- Вакцинація.
- Фізична активність.
- Застосування лікарських засобів згідно з призначенням.
- Розпізнавання розладів настрою.
- Підтримання здорового сну.
- Заборона на куріння і вживання наркотиків.
- Адаптування подорожей і дозвілля за потреби

Самоконтроль

Процес спостереження за змінами у власних проявах і симптомах:

- Ядуха/задишка.
- набряки.
- Біль у грудях.
- Зниження апетиту / нудота.
- Слабкість, втома.
- Кашель, хрипи.
- Спрага.
- Пальпітація.
- Запаморочення.
- Рівень активності.
- Маса тіла.
- Пульс, артеріальний тиск.
- Потреба в допомозі.
- Нутритивний статус.
- Гарячка, діарея, блювання.
- Відчуття депресії, знижений настрій

Самопоміччя

У відповідь на прояви і симптоми, що виникають:

- Корегування застосування діуретиків.
- Корегування застосування інших ліків.
- Адаптування рівня фізичної активності.
- Адаптування дієти.
- Запит про допомогу.
- Консультація з медичним працівником

Рис. 1. Самодогляд як узагальнювальна концепція

запропонована бариатрична хірургія для зниження маси тіла принаймні на 10% і позитивного ремодельовання ЛШ [4–7]. Однак досі суперечливим є «парадокс ожиріння та СН», який полягає в тому, що пацієнти з вищим індексом маси тіла (ІМТ) і підтвердженим діагнозом СН, схоже, мають нижчий ризик смерті, ніж особи з нижчим ІМТ [8]. Корегування маси тіла в цієї великої підгрупи пацієнтів залишається під питанням. Дані щодо прогнозу в пацієнтів із СН з морбідним ожирінням (ІМТ ≥ 40 кг/м²) є обмеженими; проте, схоже, що результати в цій групі є гіршими (загальне збільшення смертності подібне до такого в пацієнтів із СН, які мають недостатню масу); для цієї підгрупи значне зниження маси тіла є важливим і пов'язане зі зниженням загальних ризиків для здоров'я. Найімовірніше, значне зниження маси тіла може бути досягнуто шляхом бариатричної хірургії [9].

- Кахексія в пацієнтів із СН пов'язана із застійними явищами, запаленням, мальабсорбцією, анорексією, надмірною нейрогормональною активацією та, як наслідок, із підвищеною смертністю [6]. У пацієнтів із СН кахексію зазвичай визначають як ненавмисну і не пов'язану з набряками втрату маси тіла або на $>5\%$, або на $>7,5\%$ за попередні 6–12 міс або ІМТ <20 кг/м², із доказами втрати м'язової маси, виснаження та біохімічних порушень [7, 10]. Пацієнта, який відповідає критеріям кахексії, має ретельно обстежити команда фахівців із СН та оптимізувати лікування, надати рекомендацій щодо фізичної активності і нутритивного підтримання.

Споживання рідини і солі

- **Рідина.** Настанови рекомендують пацієнтам із тяжкою СН обмежувати споживання рідини до 1,5–2 л для полегшення симптомів і збільшувати його (і/або знижувати застосування діуретиків) в спекотну і вологу погоду або в разі втрати рідини [11, 12]. Дуже обмежені дані з доказами низького рівня свідчать про те, що обмеження рідини може знижувати ризик госпіталізації з приводу СН [13, 14], тоді як інші джерела запевняють, що це не тільки не допомагає поліпшити результати, але й навіть погіршує якість життя пацієнтів [13]. Обмеження рідини вважається особливо важливим у пацієнтів із гіпонатріємією, але в одному обсерваційному дослідженні госпіталізованих пацієнтів із СН та гіпонатріємією обмеження рідини не було пов'язано зі значущим підвищенням концентрації сироваткового натрію [15].
- **Сіль.** Відсутні переконливі докази того, що обмеження солі має переваги в пацієнтів із СН. Згідно з критеріями Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) за наявності СН III–IV класу споживання >3 г солі на день було пов'язано з підвищеним ризиком госпіталізації та смерті [16, 17], тоді як за наявності СН I–II класу споживання <2 г солі на день було пов'язано з підвищеним ризиком [16]. Також є дані, що обмеження натрію пов'язано з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН [18].

Нещодавній систематичний огляд дев'яти клінічних досліджень за участю 479 пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (СНзНФВ) не дає підстав дійти остаточних висновків [19].

Не рекомендовано обмежувати споживання солі жорсткіше, ніж це рекомендує ВООЗ загальної популяції: нормальне споживання солі має складати <5 г на день (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>).

Алкоголь

- Зв'язок між вживанням алкоголю і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) досі є суперечливим, хоча доказова база щодо загальної шкоди алкоголю зростає [20].
- Наявний зв'язок між вживанням алкоголю, особливо тяжким пияцтвом, і суправентрикулярними аритміями, особливо пароксизмальною фібриляцією передсердь (ФП), що може провокувати або погіршувати прояви і симптоми СН. Утримання від алкоголю має знижувати тяжкість аритмії [21].
- Уживання алкоголю в об'ємах, що перевищують рекомендовані (дві дози на день для чоловіків і одна доза – для жінок), пов'язане з розвитком СН, і тому ці рівні не варто перевищувати. Однак якщо СН пов'язана з алкоголем, рекомендована повна відмова від нього, і вона пов'язана зі значним клінічним поліпшенням [11, 22].

Поживні речовини, харчові та вітамінні добавки

- Настанови рекомендують перевіряти рівень заліза (насичення феритину і трансферину) для визначення як етіології СН (перевантаження залізом), так і потреби в призначенні добавок заліза. Було встановлено, що внутрішньовенне (в/в) введення препаратів заліза поліпшує якість життя, пікове споживання кисню, здатність переносити фізичне навантаження і знижує ризик повторної госпіталізації з приводу СН [11, 23–25]. Сьогодні тривають рандомізовані контрольовані випробування, які досліджують вплив в/в введення заліза на ризик смерті та госпіталізації [26]. Поки не встановлено, чи має користь у пацієнтів із СН вживання харчових добавок із залізом, адже пероральні препарати не збільшують переносимості фізичних навантажень [27].
- До 40% пацієнтів із СН мають гіперкаліємію. Вона пов'язана з гіршими результатами, госпіталізаціями і смертю в пацієнтів із СН і потребує корекції. Гіперкаліємія може мати ятрогенну природу – виникати через взаємодію лікарських засобів (ЛЗ) і харчових/рослинних добавок, які вживає пацієнт [28].
- Із СН пов'язана недостатність специфічних нутрієнтів (наприклад, селену, коензиму Q10, цинку, заліза, білків, тіаміну) [29]. Щодо безпечності вживання добавок доказів недостатньо. Хоча неадекватне споживання і низький рівень мікронутрієнтів у плазмі був пов'язаний із несприятливими клінічними результатами, доказів на користь терапевтичної корекції недостатньо. Тіамін (особливо в пацієнтів з алкоголізмом) і коензим Q10

мають найбільшу доказову базу щодо вживання добавок [30, 31]. Окрім пацієнтів із дефіцитом специфічних мікронутрієнтів, роль рутинного вживання харчових добавок як компонента ведення пацієнта із СН не встановлена [7, 29].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Персоналізовані рекомендації для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними, мають ураховувати харчування і споживання рідини пацієнтами, їхні симптоми і ЛЗ, які пацієнти застосовують. Не треба обтяжувати тяжкохворих пацієнтів із СН, низькою якістю життя і його зниженою очікуваною тривалістю значними змінами способу життя, що мають обмежену користь.

Професійна позиція та поведінка

- Не засуджуйте інших за їхній спосіб життя або поведінку.
- Навчіть пацієнта здоровому різноманітному харчуванню. Це може робити член команди експертів із СН, також може знадобитися консультація дієтолога.
- Через те що зниження маси тіла може бути корисною для обміну речовин і функцій, доцільно його рекомендувати деяким пацієнтам, особливо молодим, які внаслідок надмірної ваги функціонально обмежені, і пацієнтам із морбідним ожирінням (ІМТ >35 кг/м²). Але зниження маси може бути особливо складним завданням у тих пацієнтів і їхніх доглядачів, які вже лікують хронічну СН [7].
- Під час кожного амбулаторного прийому питайте пацієнта про харчування. Доцільно принаймні раз на рік перевіряти пацієнта із СН щодо ненавмисного зниження маси тіла, адже є потужний зв'язок між кахексією та несприятливими клінічними результатами. Важливо якомога раніше виявити зниження маси і втрату апетиту. Дослідження, які первинно були сфокусовані на ракових хворих, показали, що виявлення так званої прекахексії та надання персоналізованих рекомендацій щодо харчування допомагає підтримати нутритивний статус пацієнта, поліпшує переносимість лікування і клінічні результати [32], які можуть бути застосовані і для популяції пацієнтів із СН. Розгляньте проведення регулярних (двічі на рік) аналізів крові для перевірки рівня заліза та інших мікронутрієнтів, якщо історія хвороб вказує на те, що це необхідно [7].
- Запропонуйте консультації спеціалістів пацієнтам із недостатнім харчуванням або алкогольною залежністю. Направлення до нутриціолога або дієтолога з досвідом у сфері ССЗ треба запропонувати пацієнтам із кахексією, морбідним ожирінням, нездоровим харчуванням. Розгляньте направлення на консультацію для підтримання пацієнта, який бажає позбутися алкогольної залежності.
- Спитайте пацієнта, чи приймає він якісь харчові добавки (зокрема вітамінні) і з якою метою. Добавки не вивчались у великих рандомізованих дослідженнях, і загальна рекомендація полягає

в тому, щоб отримувати ці мікронутрієнти, споживаючи різноманітні продукти харчування. Одні добавки можуть дорого коштувати, а інші містять багато натрію або калію, про що не знають ані пацієнт, ані його лікар.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Персоналізована тактика корекції маси тіла в пацієнтів із СН і надмірною вагою.
- Оптимальна тактика споживання рідини і солі пацієнтами із СН.
- Потреба в харчових добавках із мікронутрієнтами в пацієнтів із СН.
- Оптимальні дієтичні рекомендації для пацієнтів із кахексією.

Оптимізація переносимості фізичних навантажень і відновлення сексуальної активності

Актуальні рекомендації та докази

- Фізичні вправи можуть поліпшити функціональні можливості, якість життя і знизити ризик госпіталізації [33].
- Настанови рекомендують регулярну фізичну активність і/або тренування і зазначають, що це є ефективним і безпечним у пацієнтів із СН [11, 22, 34].
- Надмірні спортивні навантаження пов'язані з кількома різними фенотипами СН, хоча прямого причинно-наслідкового зв'язку не встановлено [35].
- Сексуальну активність можуть відновити пацієнти із СН I або II класу за NYHA, а також із СН III або IV класу за NYHA – якщо їхній стан стабільний і вони отримують оптимальне лікування [36].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Рекомендації з фізичної активності мають ураховувати погляди, вподобання, потреби і цінності пацієнта.

Професійна позиція і поведінка

- Під час кожного планового прийому питайте пацієнта про його фізичну активність і здатність переносити навантаження.
- Використовуйте програму кардіореабілітації, засновану на фізичних вправах.
- Демонструйте пацієнту підтримання та емпатію, якщо він виявляє сумнів або стурбований поновленням тренувань після встановлення діагнозу. Зверніть увагу, що розроблено багато різних варіантів фізичних вправ, і залучіть пацієнта до вибору оптимальних.
- Обираючи тип фізичних вправ, візьміть до уваги вподобання і можливості, вік, супутні хвороби пацієнта, його звички щодо дозвілля й роботи, логістичні обмеження, доступність бази та обладнання для тренувань [37]. Інструмент EXPERT може бути застосований для створення стандартизованої, але водночас персоналізованої програми тренувань [38].
- Протоколи тренувань треба адаптувати для кожного пацієнта щодо інтенсивності (аеробні та анаеробні), типу (витривалість, опір, сила), методу (безперервні, інтервальні), застосування (системні,

регіональні, дихальні м'язи), контролю (під наглядом, без нагляду) і місця проведення (у медичному закладі, вдома) [38].

- Визначте, які проблеми пацієнт має із сексуальною активністю і чи пов'язані вони із СН, і запропонуйте фармакологічне лікування еректильної дисфункції або в разі потреби направте до спеціаліста. Поінформуйте пацієнта про витрати енергії / переносимість фізичних навантажень і про зв'язок між сексуальними проблемами і СН. Розгляньте залучення до обговорення партнера пацієнта.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Програми фізичних тренувань для специфічних груп, таких як пацієнти із СН зі збереженою ФВ (СНзбФВ) ЛШ, літнього віку, із кахексією або тендітної статури з крихкою кістковою системою.
- Роль телереабілітації в підвищенні фізичних можливостей пацієнтів із СН.

Оптимізація прихильності до лікування

Актуальні рекомендації та докази

- Причини неприхильності пацієнтів до лікування є багатофакторними, і ефективно втручання включає як краще розуміння переваг лікування СН та самоогляду, так і доступ і довіру до лікаря і системи охорони здоров'я в цілому [39].
- Неприхильні до лікування пацієнти мають значно вищу частоту госпіталізацій і декомпенсації [40].
- Настанови рекомендують навчання пацієнтів з особливим акцентом на прихильності до лікування та самоогляді [11].
- Депресія [39], крихкість [41] і когнітивні відхилення [42, 43] є клінічними факторами, що можуть впливати на прихильність до лікування.
- Члени родини і неформальні доглядачі грають важливу роль у поліпшенні прихильності пацієнта до самоогляду [44, 45].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Багато пацієнтів і членів їхніх родин потребують і цінують спільне прийняття рішень і медичну просвіту. Для формування прихильності потрібна взаємоповага [46]. Поліпрагмація потребує ретельної оцінки, а пріоритети (виживання, якість життя, симптоми, побічні ефекти) мають обговорюватися з пацієнтами та їхніми доглядачами. За наявності в пацієнта коморбідності оптимізуйте використання ЛЗ. Серед засобів із подібною фармакодинамікою надайте перевагу тому, що має доказову базу, у цільовій дозі замість комбінованої терапії.

Професійна позиція та поведінка

- За можливості уникайте поліпрагмазії.
- Надавайте письмову або усну інформацію щодо показань, переваг, дозування, терапевтичних і побічних ефектів ЛЗ і обговорюйте практичні питання, як-от: оптимальний графік приймання медикаментів, як діяти в разі пропущення дози тощо. Ці аспекти мають бути адаптовані до потреб пацієнта, його рівня розуміння і вподобань.

Розгляньте залучення доглядача, якщо пацієнт на це згодний.

- Члени команди фахівців із СН мають пам'ятати, що декілька різних факторів впливають на прихильність до лікування [42], зокрема поліпрагмація, пов'язана з коморбідностями, приймання численних доз препаратів упродовж дня, вік, когнітивні проблеми і розуміння пацієнтом, залежності та слабка соціальна допомога [47].
- Під час планових прийомів перевіряйте, чи розуміє пацієнт роль кожного ЛЗ у лікуванні, спитайте, чи приймає він призначені ЛЗ та чи є якісь перешкоди для приймання ліків. Для обговорення можливих перешкод щодо прихильності до лікування можуть бути корисними рецепти пацієнта з аптечними відмітками (якщо пацієнт їх збирає).
- За необхідності розгляньте направлення до інших медичних працівників (наприклад, психолога, терапевта, фармацевта). Долучіть мультидисциплінарну команду, зокрема терапевта, до створення плану лікування пацієнта зі складними коморбідностями.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Підходи до поліпшення моніторингу і підвищення прихильності до лікування, у тому числі електронні сервіси системи охорони здоров'я (eHealth).

Оптимізація психологічного статусу

Актуальні рекомендації та докази

- Багато пацієнтів із СН (клас II–IV за NYHA) відчують тривогу або перебувають у депресії. Частка пацієнтів із СН і симптомами депресії зростає до 70% під час госпіталізації [48]. Депресивні симптоми і тривожність можуть негативно позначитися на самоогляді (на виконанні фізичних вправ, прихильності до лікування), участі в прийнятті рішень і сімейних стосунках [49]. Депресія – незалежний фактор ризику підвищеного використання ресурсів системи охорони здоров'я, тоді як тяжкі симптоми пов'язані з підвищеним ризиком смерті та госпіталізації [48, 50].
- Належне психологічне підтримання є важливим як для пацієнтів, так і для членів їхніх родин [11].
- Депресія пов'язана з ризикованою поведінкою, поганою прихильністю до лікування і соціальними проблемами [51].
- Систематичний огляд і метааналіз 19 рандомізованих контрольованих досліджень (n=3447) показав позитивний вплив фізичних вправ на психофізичний стан [52].
- Антидепресанти є безпечними в пацієнтів із СН і не пов'язані з підвищенням смертності. Водночас немає доказів того, що застосування антидепресантів забезпечує значне поліпшення щодо депресії та кардіологічних результатів [53, 54].
- Такі методи, як тай-цзи, йога, медитація, релаксація, управління стресом, може поліпшити якість життя і психологічний статус [55–57]. Було виявлено, що когнітивна поведінкова терапія зменшує симптоми депресії в пацієнтів із СН [58, 59].

- Навчання членів родини пацієнтів може поліпшувати якість життя за 3- та 6-місячного спостереження [44].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Життя із СН може бути важким і спричиняти стрес, і пацієнти часто скаржаться на психічні проблеми, такі як тривога і депресія [60].

Професійна позиція і поведінка

- Перевіряйте пацієнтів на наявність тривоги і депресії. Розгляньте застосування опитувальника, який заповнює сам пацієнт, для точної оцінки психічного здоров'я і виявлення проблем.
- Залучіть родину (якщо пацієнт згоден) [61].
- Регулярно доносите інформацію про хворобу, варіанти лікування і самогляд, мотивуйте пацієнта до немедикаментозного лікування, зокрема фізичних вправ, ментальних практик тощо.
- Розгляньте направлення до психіатра/психолога за потреби.
- Спитайте в пацієнта про робочі і фінансові проблеми, що можуть загострювати психологічну відповідь; вони можуть бути вирішені, якщо пацієнт має право на пільги.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

Оптимальний скринінг і ведення депресії та тривоги в пацієнтів із СН.

Оптимізація сну

Актуальні рекомендації та докази

- Пацієнти із СН часто мають незадовільний і недостатній (за якістю та часом) сон через застійні явища в легенях, які призводять до ортопноє і пароксизмальної нічної задишки, та через ніктурію [62].
- Психологічні проблеми (тривога, пригнічений настрій) та ожиріння зазвичай пов'язані з безсонням у пацієнтів із СН.
- Згідно з результатами досліджень майже 75% пацієнтів із СН скаржаться на порушення сну і низьку якість сну, 44% – на неспокійний сон і 41% – на проблеми із засинанням. Крім того, 39% пацієнтів скаржаться на раннє пробудження і 32% мають проблеми з повторним засинанням після ранішнього або короткого нічного пробудження [63–65].
- Низька якість сну може впливати на здатність пацієнтів із СН адекватно здійснювати самогляд [66, 67].
- Порушення дихання уві сні спостерігається в більш як 50% пацієнтів із СНзФВ [65]. Зі зростанням тяжкості СН суттєво зростає частота виникнення дихання Чейна-Стокса з центральним апное уві сні (характеризується наростанням-зменшенням повітряного потоку з гіпокапнією, індукованою гіпервентиляцією) [68]. Ще один основний тип порушення сну, поширений серед пацієнтів із СН, – це обструктивне апное уві сні (ОАС). ОАС особливо характерно для пацієнтів із надмірною масою тіла, цукровим діабетом, великим обхватом шиї, ретро- або прогнатизмом [69]. Крім того, ОАС розглядається як одна з причинних коморбідностей СНзФВ.

- Для пацієнтів із СН та ОАС можуть бути розглянуті маски, що створюють позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP). Є докази того, що лікування ОАС у пацієнтів із СН з використанням CPAP може полегшити симптоми, поліпшити серцеву функцію, біомаркери ССЗ та якість життя, але докази щодо зниження смертності є слабкими [62].
- Пацієнти із СНзФВ і переважанням центрального апное уві сні не мають отримувати адаптивну сервовентиляцію, через те що вона може підвищувати ризик смерті [68].

Клінічна практика та перспективи для пацієнтів

Виявлення проблем зі сном має бути частиною клінічного обстеження, причини цих порушень, такі як перевантаження рідиною, ОАС або психологічні проблеми (тривога і депресія), мають бути діагностовані і підлягають лікуванню.

Професійна позиція і поведінка

- Майте на увазі, що безсоння може спричинити значні психічні та фізичні проблеми. Систематично дізнавайтеся про характер і якість сну пацієнта. Дізнайтеся, чи почувається він відпочилим після пробудження.
 - Коли пацієнт скаржиться на розлади сну, перевірте, чи він нормоволемічний.
 - Оцініть стан пацієнта за допомогою шкал депресії і тривоги і за потреби розгляньте його спрямування до психіатра/психолога.
 - Розгляньте можливість розпитати партнера пацієнта про проблеми останнього зі сном. Члени родини пацієнта можуть розповісти, чи він хропе, чи має апное сну, чи відчуває денну сонливість, хоча останнє може траплятися нечасто через симпатичну стимуляцію [70].
 - За підозри на порушення дихання уві сні проведіть дослідження сну для підтвердження діагнозу і визначення типу апное.
 - За наявності ОАС надайте рекомендації щодо зниження/контролю маси тіла (за потреби) і регулярного використання CPAP принаймні 6 год за ніч. Розгляньте і делікатно обговоріть переваги та шкідливі ефекти снодійних препаратів. Бензодіазепіни зазвичай не рекомендують через можливість розвитку толерантності та залежності. У людей похилого віку бензодіазепіни можуть негативно впливати на когнітивні здібності, рухливість, навички водіння автомобіля і підвищувати ризик падінь. Антигістамінні препарати безпечні, але можуть спричиняти денну сонливість. Немає даних щодо застосування мелатоніну в пацієнтів із СН. Зопіклон застосовують частіше і загалом вважають безпечнішим за бензодіазепіни [71, 72].
- #### Рекомендації щодо майбутніх досліджень
- Ефекти і довготермінові клінічні наслідки використання снодійних засобів у пацієнтів із СН.
 - Визначення якості сну в пацієнтів із СН і зв'язок із коморбідностями.
 - Взаємний вплив якості сну і здатності до самогляду в пацієнтів із СН.

Адаптація подорожей і дозвілля

Актуальні рекомендації та докази

- **Авіаперельоти.** Під час авіаподорожей зростає частота серцево-судинних (СС) СС у пацієнтів, які мають ССЗ [73], на кардіопатологію припадає 8% невідкладних станів, що трапляються під час авіаперельотів [74]. Серед пасажирів літаків некомпенсована СН стає причиною приблизно 4% невідкладних станів, пов'язаних із ССЗ [75]. Крім того, пацієнти із СН мають вищий ризик розвитку глибокого тромбозу вен і легеневої емболії під час тривалих перельотів [76, 77].
- Пасажири зі стабільною СН за відсутності нещодавніх змін у симптомах і лікуванні зазвичай здатні переносити авіаперельоти та пов'язану з ними незначну гіпоксію [76, 78, 79].
- У пацієнтів зі стабільною СН, зокрема III і IV класів за NYHA, гіпоксія впродовж години в покої не завдає значної шкоди [78, 80]. Будьте обережні в разі легеневої гіпертензії, навіть якщо клас СН за NYHA є низьким. Періоди до 7 год (дальні перельоти) переносять особи зі стабільною СН від слабкої до помірної (клас II за NYHA) [81]. Тяжка некомпенсована СН є серйозною перешкодою для авіаподорожей [82].
- **Зміна клімату.** Холодніший клімат підвищує опір периферичних судин і таким чином збільшує потребу міокарда в кисні, через що легше досягається ішемічний поріг і виникають або посилюються симптоми стенокардії в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією [3].
- **Висота.** Залежно від класу СН за NYHA пацієнти можуть безпечно підніматися на висоту до 3500 м (клас I–II за NYHA) або 3000 м (клас III за NYHA). На великій висоті не рекомендована більш як помірна фізична активність. Розумним є не перевищувати швидкість набору висоти, рекомендовану здоровим мандрівникам (300–500 м/день на висоті понад 2500 м) [83].
- **Закордонні подорожі.** Вони часто пов'язані зі зміною способу життя, зокрема споживанням їжі та алкогольних напоїв, і це може потребувати корекції дози діуретиків для уникнення декомпенсації.
- Розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є вельми поширеними, коли пацієнт підпадає під вплив нової бактеріальної флори, що разом із підвищеним потовиділенням у спекотному кліматі може спричинити зневоднення. Практичні персоналізовані поради мають включати зменшення або припинення приймання діуретиків, споживання додатково 500–1000 мл неалкогольних напоїв і повернення до звичайних ліків після відновлення маси тіла. Деяким пацієнтам у разі зниження маси тіла і/або симптоматичної гіпотензії можна порадити тимчасово знизити дозування діуретиків і/або інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) / блокаторів рецепторів ангіотензину / інгібіторів рецепторів ангіотензину-непрелізіну.
- **Водіння.** Комітету з питань водійських посвідчень ЄС оновив Директиву 2016/1106 від 07.07.2016 [84]

і визначив, що водійські посвідчення можуть бути видані або поновлені особі зі стабільною СН I, II, III класів за NYHA на право керування мотоциклами, пасажирськими автомобілями та іншими малими транспортними засобами з/без трейлера (група 1). Водійське посвідчення не може бути видано або поновлено особі із СН IV класу за NYHA. Щодо професійного водіння або керування важкими транспортними засобами (понад 3,5 тонни або призначеними для перевезення більш як 9 пасажирів, включно з водієм) (група 2) особам із СН I і II класів за NYHA, посвідчення водія може бути видано або поновлено в разі, якщо ФВ ЛШ становить принаймні 35%. Водійське посвідчення не може бути видано для професійного водіння або керування важким транспортом особам із СН III і IV класів за NYHA. Інші стани, такі як втрата свідомості, аритмія і лікування, потребують окремого розгляду.

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Багато пацієнтів із СН зацікавлені в подорожах, як службових, так і для відпочинку. Освіта, планування і можливість вчасного реагування є важливою задля уникнення тривоги і впевненості в можливості подорожувати безпечно.

Професійна позиція та поведінка

- Поінформуйте пацієнта та обговоріть із ним медичні та практичні аспекти подорожі.
- Рекомендація лікаря щодо здатності пацієнта керувати транспортним засобом має включати розгляд рівня знань пацієнта і повну картину його медичного стану, здатності їм керувати, прихильності до призначеного лікування і здатності змінювати водійську активність відповідно до медичного стану [85]. Для пацієнтів із СН I, II, III класів за NYHA (не ускладненою втратою свідомості, аритмією або іншими хворобами і лікуванням) немає обмежень відносно керування приватним транспортом. Для професійного водіння використовують додаткові правила (СН I або II класу за NYHA з ФВ ЛШ $\geq 35\%$) [84].

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Чи подібною є фізична адаптація до подорожей у пацієнтів із СНзФВ і СНзбФВ?
- Яким є вплив далеких подорожей автомобілем/автобусом/літаком на пацієнтів із СН?

Імунізація і запобігання інфекціям

Актуальні рекомендації та докази

- Грипозна інфекція – важливий тригер СС подій [86].
- Пацієнти із СН вразливі щодо вірусних інфекцій (зокрема, до COVID-19).
- Вакцинація проти грипу пов'язана зі значним зниженням ризику смерті з будь-яких причин у пацієнтів із СН, як нещодавно показав метааналіз досліджень за участю 179 158 пацієнтів із СН [87].
- Настанови рекомендують щорічну імунізацію проти грипу та одноразову вакцинацію проти пневмококової інфекції [11].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Необхідно обговорювати з пацієнтом важливість вакцинації, а також побоювання щодо неї пацієнтів та їхніх родин.

Професійна позиція та поведінка

- Обговоріть переваги і можливі перешкоди.
- Надайте рекомендації щодо місцевих пунктів вакцинації, календаря вакцинації та реімбурсації.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Оптимальні втручання для захисту пацієнтів із СН проти інфекцій та їх ускладнень.

**Утримання від куріння і вживання наркотиків
Актуальні рекомендації та докази**

- Професійні настанови з лікування СН рекомендують радити пацієнтам уникати як куріння, так і вживання заборонених препаратів [11, 88].
- Застосування електронних сигарет не рекомендоване, адже є значно вищий ризик ССЗ у тих, хто використовує електронні сигарети + звичайні сигарети, якщо порівняти з курінням тільки звичайних сигарет [89].
- Під час застосування кальяну курець отримує значно вищі рівні більш важких і токсичних поліциклічних ароматичних вуглеводнів, ніж під час куріння сигарети. Крім того, серцево-легеневі токсичні речовини, такі як летючі органічні сполуки та важкі метали (кадмій, свинець тощо), можуть пошкоджувати кровоносні судини і мозок [90].
- Кокаїн, амфетамін, «екстазі», канабіс, ЛСД, псилоцибін («магічні гриби»), летючі наркотичні діючі сполуки (ЛНДС), наркотики – усе це може спричинити значні гострі зміни функції серцево-судинної системи (ССС), а також необоротні пошкодження серця [22, 91].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Хоча для професіоналів є очевидним, що пацієнт із СН не має курити або вживати заборонені препарати і що він відмовиться від цих шкідливих звичок після встановлення кардіологічного діагнозу, значуща частка пацієнтів із СН (13–54%) є активними курцями [92]. Пацієнт-орієнтоване консультування щодо відмови від куріння і вживання наркотиків потребує, щоб медичний працівник дослухався до пацієнта від початку процесу. Пацієнти бажають відкритих зрозумілих дискусій і дій [93].

Професійна позиція та поведінка

- Під час планових клінічних прийомів питайте в пацієнта про куріння тютюну, електронних сигарет, кальяну і використання рекреаційних наркотиків.
- Часто разом із наркотичною залежністю пов'язані психосоціальні проблеми, які також потребують розгляду.
- Розгляньте направлення на програму підтримки, якщо пацієнт бажає припинити курити або вживати наркотики.
- Ознайомтеся з принципами і практикою відмови від куріння і вживання наркотиків, зокрема з використанням і призначенням схвалених ЛЗ у разі

відмови від куріння (нікотин-замісна терапія, така як бупропіон, варенеклін) з обережністю щодо побічних ефектів із боку ССС та взаємодії з кардіо-препаратами.

- Надавайте чіткі, короткі, однозначні та толерантні рекомендації щодо важливості відмови від шкідливих звичок і пропонуйте пацієнту специфічну допомогу (наприклад, когнітивно-поведінкову терапію і психологічне підтримання) [1, 94].
- Майте на увазі, що вживання заборонених препаратів і куріння унеможлиблює трансплантацію серця.
- Майте на увазі, що застосування заборонених препаратів часто пов'язане зі значними соціальними проблемами (наприклад, із бездомністю), що супроводжуються недостатніми прихильністю до лікування та контактами з лікарями.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

Ризики і поширення вживання рекреаційних наркотиків у пацієнтів із СН.

Самомоніторинг

Погіршення СН або розвиток нових симптомів можуть бути руйнівними для пацієнтів, значно впливати на якість життя і погіршувати клінічний результат. Численні дослідження присвячені самопомозі [95], але жодне – власне самомоніторингу. Жодний специфічний параметр програми не був чітко пов'язаний із кращими результатами [96]. Більшість програм самопомози досі включають самомоніторинг [97], який має охоплювати прояви і симптоми СН, коморбідних хвороб і небажані явища, пов'язані з прийманням ЛЗ [98].

Моніторинг симптомів (самомоніторинг і телемоніторинг)**Актуальні рекомендації та докази**

- Настави рекомендують моніторинг проявів і симптомів СН як невід'ємну частину самогляду [11]. Моніторинг має проводитися самим пацієнтом, лікарем, засобами дистанційного контролю (з/без імплантованих пристроїв) з налагодженою підтримкою телефоном [11].
- Результати кількох метааналізів показали клінічні переваги дистанційного контролю [99]. У дослідженні TIM-HF2 показано поліпшення прогнозу за підтримки системами 24/7 [100].
- Моніторинг із застосуванням імплантованих пристроїв може поліпшити клінічні результати. Зокрема, моніторинг тиску в легеневій артерії за допомогою пристрою CardioMEMS [101] або багатопараметричний моніторинг через імплантований кардіовертер-дефібрилятор [102].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Раннє виявлення погіршення симптомів СН є важливим для запобігання госпіталізації та підвищеній смертності. Пацієнт має пройти навчання щодо моніторингу симптомів, із ним треба обговорити і погодити план допомоги щодо безпечної та ефективної

реалізації в майбутньому. Протягом життя пацієнта моніторинг може проводитися різними шляхами, вибір яких залежить від уподобань пацієнта і доступності ресурсів. Пандемія COVID-19 актуалізувала питання дистанційного моніторингу.

Прості інструкції, як допомогти пацієнтам із СН здійснювати моніторинг самостійно, представлені в таблиці 2. Частота моніторингу має залежати від клінічного статусу і стабільності СН. Інтервали мають бути короткими (наприклад, дні), якщо клінічний стан або лікування змінилися, але й у пацієнтів зі стабільною СН моніторинг потрібний принаймні кожні 6 міс [103]. Проте доказів доцільності цих рекомендацій недостатньо.

Професійна позиція та поведінка

- Організуйте за потреби підтримання від членів родини, доглядачів, команди фахівців із лікування СН щодо зчитування та інтерпретації результатів моніторингу (наприклад, за шкалами або на пристроях).
- Навчіть розпізнавати зміни та розуміти, як і коли контактувати з медичними працівниками.
- Зверніться до команди спеціалістів із СН у разі діареї і/або блювання, що триває довше доби.
- Розгляньте можливість неформальних доглядачів за бажанням пацієнта.
- Розгляньте застосування телемоніторингу.
- Пам'ятайте, що пацієнти мають різний рівень медичної грамотності, технічних і комп'ютерних навичок, отже, єдиного варіанту моніторингу для групи пацієнтів немає. Допоможіть пацієнту оцінювати симптоми та адекватно реагувати. Розгляньте необхідність оцінки симптомів:
 - періодичності (як часто);
 - інтенсивності (наприклад, за шкалою 1–10);
 - частоти (скільки разів за певний часовий інтервал);
 - тривалості (як довго);
 - патерну (зранку, після активності тощо);
 - специфічності (наприклад, біль в усьому тілі, руках та ін.).
- Телемоніторинг може бути розглянутий для підтримання пацієнтів у самомоніторингу, хоча найліпша практика досі не визначена. Декілька цифрових медичних додатків доступні для моніторингу симптомів, і пацієнт може захотіти ними скористатися для відстеження симптомів і поширення цих даних лікарям. Це має бути частиною догляду, але універсального підходу, як уже зазначено, досі немає, він може бути різним для різних пацієнтів (табл. 3).

Моніторинг побічних і небажаних ефектів, ускладнень

Актуальні рекомендації та докази

- Небажані та побічні ефекти медикаментозного лікування СН задокументовані в приблизно 10% пацієнтів у клінічних дослідженнях, 17–22% – в обсерваційних дослідженнях [104, 105]. Побічні ефекти зазвичай призводять до зниження прихильності до лікування СН, але майже третина

пацієнтів із такими проблемами не повідомляють про них медпрацівникам [105]. Може бути складно і для пацієнта, і для медпрацівника розрізнити симптоми хвороби і побічні ефекти ЛЗ [106].

- Професійні настанови із СН наполегливо рекомендують інформувати пацієнтів про найбільш поширені побічні ефекти ЛЗ, які застосовують для лікування СН [11, 12]. Рекомендується надавати інформацію про небажані реакції, а також консультувати щодо того, коли треба повідомити медпрацівника про симптоми, пов'язані з ЛЗ.
- Пацієнтів, які скаржаться на побічну дію препаратів, характеризують як упевнених, що в них гірший загальний стан здоров'я і що вони вживають надто багато ліків. Як правило, такі пацієнти (частіше це жінки) мають невротичний тип особистості і СН вищого класу за NYHA [105, 107–109].
- Занепокоєння артеріальною гіпотензією, пов'язаною із застосуванням ЛЗ, часто є перебільшеним і в пацієнтів, і в лікарів. Важливо, що безсимптомна гіпотензія в пацієнтів із СНзНФВ не є приводом для зниження дози препарату або уникнення її титрування в бік збільшення. Водночас є докази того, що інтенсивний контроль тиску в літніх пацієнтів порівняно зі стандартною терапією не погіршує ортостатичну гіпотензію і не підвищує ризик небезпечних падінь [110].
- Перші дані щодо застосування інструментів електронних систем охорон здоров'я для самомоніторингу показали значне поліпшення в застосуванні ЛЗ; однак нині немає або недостатньо доказів для підтримання їхньої ефективності щодо виявлення побічних ефектів або підвищення задоволення пацієнтів [111].
- Зміни функції нирок часто розглядають як побічну дію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в пацієнтів із СНзНФВ; але сьогодні є докази того, що переваги щодо зниження смертності зберігаються, незважаючи на погіршення функції нирок [112].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Приблизно половина пацієнтів із СН вважають побічні ефекти від приймання ЛЗ серйозним викликом, пов'язаним із хворобою, і вірять, що медпрацівники можуть запобігти цим небажаним реакціям, пом'якшити або контролювати їх. Чітке обґрунтування доцільності медикаментозної терапії, можливостей її модифікації та спільне прийняття рішень можуть допомогти впоратися з небажаними явищами, що наголошує на важливості відкритих і заснованих на довірі стосунків між пацієнтом і медпрацівником.

Професійна позиція та поведінка

- Корегуйте режим приймання ЛЗ у разі виникнення побічних ефектів, поясніть це пацієнту та прийміть разом із ним інформоване рішення щодо того, як подолати цю проблему.
- Поясніть усім пацієнтам і їхнім доглядачам, як розпізнати найпоширеніші побічні ефекти ЛЗ для лікування СН та як діяти.

- Поясніть пацієнту, що він має негайно звернутися по допомогу в разі набряку губ або горла.
- Поясніть пацієнту, як знизити ризик падінь.
- Починайте терапію ЛЗ з низької дози і збільшуйте її малими кроками для поліпшення переносимості.
- Виключіть легеневий застій і печію як можливі причини кашлю перед тим, як відмінити іАПФ.
- Порекомендуйте пацієнтам не пропускати приймання діуретиків, коли вони не вдома, вибирати

оптимальний час прийому, виходячи з часу початку діуретичного ефекту і плану подорожі.

- Допоможіть пацієнту записувати історію виникнення побічних ефектів ЛЗ.
- Зазначайте небажані події, пов'язані з ЛЗ, у медичній карті пацієнта.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

Стратегія запобігання і/або зменшення частоти побічних ефектів ЛЗ.

Зелений – Проводьте моніторинг ваших симптомів – Зона безпеки

- Відсутні зміни в диханні.
- Відсутні зміни щодо набряків ніг і живота.
- Відсутні будь-які нові симптоми (такі як запаморочення, прискорений пульс).
- Ваш додаток телемоніторингу (якщо такий є) не надсилає сигнал тривоги
- Відсутні зміни маси тіла.
- Ваша активність на звичному рівні.

Продовжуйте зважуватися щодня, приймайте ліки згідно з призначенням, не пропускайте візити до лікаря.

Жовтий – Зв'яжіться з вашою медсестрою або лікарем для консультації, якщо симптоми не зникають – Зона уваги

Зверніться по допомогу для уникнення погіршення і можливої госпіталізації

- Дихання більш утруднене, ніж зазвичай, і/або погіршується під час засинання/прокидання вночі.
- Збільшилися набряки на ногах і животі.
- Наявні нові симптоми, які можуть бути пов'язані зі станом серця.
- Ваш додаток телемоніторингу (якщо такий є) попереджає про необхідність звернення до вашої медсестри/лікаря.
- Маса тіла збільшилася на ≥ 2 кг за 2–3 дні.
- Ваші лікарські препарати було змінено, і ваша команда фахівців із СН не знає про це.

Продовжуйте зважуватися щодня, приймайте ліки згідно з призначенням лікаря, дотримуйтеся рекомендацій спеціалістів щодо зміни препаратів і зробіть усі необхідні аналізи крові.

Червоний – Негайно зв'яжіться з вашою медсестрою/лікарем або зверніться до відділення екстреної допомоги – Зона небезпеки

Зверніться по допомогу якнайшвидше

- Задишка в спокої, що не минає.
- Виникнення болю в грудях, який не полегшується лікарськими препаратами.
- Постійне прискорене серцебиття / пальпітація з/без симптомів або якщо пульс > 140 уд./хв.
- Ваш додаток телемоніторингу (якщо такий є) попереджає про необхідність негайного звернення по допомогу.
- У вас була тимчасова втрата свідомості або вам так здається.

Рис. 2. Інструкція із самомоніторингу і самопомоги для пацієнтів із СН

Таблиця 1. Рекомендації пацієнтам із СН щодо самоогляду

| |
|--|
| <p>Підтримання оптимального нутритивного статусу</p> <ul style="list-style-type: none"> • Якщо ваш ІМТ >35 кг/м², розгляньте можливість зниження маси тіла, адже це поліпшить ваші функціональні можливості та якість життя. За можливості – проконсультуйтеся з дієтологом. Загальна рекомендація полягає в підтриманні здорового способу життя і зниженні маси тіла шляхом надання переваги рослинним продуктам (фрукти, овочі, насіння, горіхи, бобові, цільнозернові крупи) на противагу тваринним і обробленим продуктам та доданому цукру. Серед продуктів тваринного походження краще надавати перевагу рибі та ферментованим молочним продуктам замість м'яса, мінімізувати споживання червоного м'яса. • Ненавмисне зниження маси тіла може бути проявом погіршення СН та наближення кахексії та потребує уваги вашого лікаря. • Уникайте надмірного споживання солі, воно має становити <5 г/день (менше чайної ложки). Цього можна досягти таким чином: не додавати сіль під час приготування їжі; не тримати сільничку на обідньому столі; обмежити споживання солоних сніків і вибирати продукти з нижчим умістом натрію. • Уникайте споживання великих об'ємів води. Адаптуйте споживання рідини під час спеки і підвищеної вологості, у разі нудоти/блювання. • Обмежте споживання алкоголю до 2 доз/день, якщо ви чоловік, та 1 дози/день, якщо ви жінка (1 доза = 10 г чистого спирту), або відмовтеся від алкоголю взагалі, якщо він був причиною вашої СН. • У разі недостатності поживних речовин або вітамінів можна розглянути вживання добавок, хоча роль рутинного додавання мікронутрієнтів не встановлена. Деякі «природні» або рослинні добавки можуть взаємодіяти з медикаментами або містити багато натрію. Проконсультуйтеся із лікарем перед їх вживанням. • Якщо у вас повторювана гіперкаліємія (високий рівень калію), необхідно зменшити споживання продуктів і добавок, що містять калій. |
| <p>Оптимізуйте переносимість фізичних навантажень</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виконуйте фізичні вправи щодня і регулярно і будьте фізично активними: займайтеся ходьбою, велосипедним спортом, плаванням, бігом, греблею, тренуваннями з малою вагою. • Проконсультуйтеся з вашим лікарем, якщо маєте питання щодо безпечності тренувань і вправ, які підходять вам найбільше. • Адаптуйте фізичну активність відповідно до ваших симптомів і персональних уподобань. • За можливості виконуйте регулярні вправи в такому темпі, щоби відчувати легку або помірну задишку. • Екстремальних видів спорту потрібно уникати. |
| <p>Сексуальна активність</p> <ul style="list-style-type: none"> • Якщо ваша СН є стабільною, відкиньте сумніви щодо інтимного життя, сексуальна активність не спровокує появи симптомів. Якщо еректильна дисфункція є проблемою, зверніться до лікаря. |
| <p>Медикаментозні препарати</p> <ul style="list-style-type: none"> • Намагайтеся долучитися до керування вашою медикаментозною терапією, зрозуміти її призначення, переваги, потенціальні побічні ефекти. • За бажанням запросіть члена родини приєднатися до вас під час обговорення призначених вам ЛЗ. • За потреби зверніться по допомогу до родини і друзів. • Обговоріть із вашим лікарем усі обставини, які можуть завадити вам приймати медикаментозні препарати. • Розгляньте застосування інструментів/допомоги для нагадування про необхідність прийняти таблетку, зокрема таблетниць, електронних нагадувачів, телефонних сповіщень тощо. • Розпочавши приймати ЛЗ для лікування СН, ви можете відчувати слабкість або втому; це поширене явище, воно мине за кілька тижнів. • Зазначимо, що приймання кілька препаратів для лікування СН можуть спричинити запаморочення. Аби уникнути цього, приймайте окремі ліки в різний час протягом дня. У разі запаморочення можна спробувати підняти ноги або повільно вставати. • Для мінімізації проблем, пов'язаних із щоденним прийманням діуретиків, розгляньте варіант прийому цих препаратів уранці або до обіду. • Повідомте свого лікаря, якщо ви вважаєте, що відчуваєте побічний ефект від того чи іншого ЛЗ. |
| <p>Оптимізуйте психологічний статус</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спробуйте усвідомити ваші занепокоєння та хвилювання та попросити допомоги. • Розгляньте можливість приєднання до групи підтримання, де пацієнти можуть обмінюватися своїми думками і досвідом. • Розгляньте можливість розмови з родиною і друзями або з лікарем про ваші хвилювання. • Намагайтеся бути фізично активними, навіть коли ви не в гуморі. |

Таблиця 1. Рекомендації пацієнтам із СН щодо самогляду (продовження)

| |
|--|
| <p>Оптимізуйте сон</p> <ul style="list-style-type: none"> • Майте на увазі, що якісний сон дуже корисний для здоров'я. • Безсоння є поширеним явищем, і якщо у вас уже є ця проблема, почніть із «гігієни сну», наприклад уникайте кофеїну ввечері. • Постарайтеся розслабитися перед сном. Йога і поширені медитативні техніки (зокрема, вечірні піші прогулянки) здатні поліпшити сон. Розгляньте можливість уникнення перегляду телевізійних програм, користування мобільним телефоном або комп'ютером за годину до сну. • Проконсультуйтеся з вашим лікарем, якщо вам потрібно більше ліків уночі через сильну задишку (ортопноє), якщо ви страждаєте через повторювані прокидання протягом ночі (пароксизмальне нічне диспноє) або апное уві сні. |
| <p>Адаптуйте подорожі й дозвілля</p> <ul style="list-style-type: none"> • Плануйте подорожі й дозвілля відповідно до симптомів і фізичних можливостей. • Розгляньте можливість подорожі поїздом замість літака залежно від довжини маршруту. • Носіть компресійні панчохи під час подорожі, коли можливість рухатись обмежена. • Обговоріть ваш план подорожі з лікарем. • Переконайтеся, що маєте належне медичне страхування на час поїздки. • Покладіть ваші ліки в ручну поклажу в літаку і таку саму кількість ліків – у зареєстрований багаж і переконайтеся, що маєте достатньо ліків на весь період подорожі; майте при собі перелік препаратів англійською (доза і назви генериків), а також, за потреби, – назви внутрішньосерцевих пристроїв і медичних центрів у пункті призначення, де лікують пацієнтів із такими пристроями. • Слідкуйте за симптомами та адаптуйте споживання рідини і діуретиків залежно від вологості та зміни кількості солі в раціоні. • Деякі ліки можуть проявляти небажані ефекти через вплив сонячних променів (наприклад, аміодарон). • Майте на увазі, що деякі авіалінії вимагають додаткову інформацію щодо пасажирів «високого ризику». • Вивчіть місцеві/національні/міжнародні правила, пов'язані з керуванням автомобілем особами із СН і/або імплантованими кардіовертерами-дефібриляторами. • Пацієнтам із СН IV класу за NYHA керування автомобілем не рекомендоване. |
| <p>Імунізація та запобігання інфекціям</p> <p>Вакцинуються проти грипу і пневмококової інфекції.</p> |
| <p>Куріння і споживання наркотиків</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відмовтеся від куріння (звичайних і електронних сигарет, кальяну). • Не застосовуйте рекреаційні наркотики. • Шукайте поради і підтримання в родині і друзів для подолання шкідливих звичок – куріння або вживання наркотиків. |
| <p>Самомоніторинг (табл. 2)</p> <p>Слідкуйте за:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проявами і симптомами СН; • іншими симптомами, такими як погіршення супутніх захворювань і зневоднення; • побічними ефектами ЛЗ; • відповіддю на ваші дії в рамках самопомоги. |
| <p>Самодопомога</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низький артеріальний тиск (АТ) без симптомів не є приводом для занепокоєння. • Корегуйте дозу діуретиків згідно з рекомендаціями вашого лікаря, залежно від симптомів і коливань маси тіла. • Без зволікань звертайтеся до лікаря, якщо потребуєте підтримання і поради. • Спитайте вашого лікаря, яку стратегію застосовувати для усунення конкретних симптомів. • Без вагань звертайтеся до лікаря (вашого сімейного або члена команди фахівців із СН), якщо маєте будь-які сумніви. |

Таблиця 2. Симптоми і прояви, які треба відслідковувати в рамках самомоніторингу

| Симптоми і прояви | Причина |
|--|--|
| Задишка/диспное: <ul style="list-style-type: none"> • під час помірної активності (ходьба по рівній поверхні, підйом по сходах); • лежачі/вночі; • під час фізичних вправ | Перевантаження рідиною, збільшення постнавантаження (помірно високий АТ), коморбідності (хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ), серцева ішемія |
| Набряки (ноги, руки, лікті, голени, мошонка, талія, живіт) | Перевантаження рідиною |
| Біль у грудях | Серцева ішемія, перевантаження рідиною, збільшення постнавантаження (відносно високий АТ), коморбідності, тривога |
| Зниження апетиту / нудота | Перевантаження рідиною, тривога, ураження нирок |
| Слабкість, втома | Перевантаження рідиною, прогресування СН, побічна дія ЛЗ, проблеми зі сном, анемія |
| Кашель, хрипи | Перевантаження рідиною, побічна дія ЛЗ, коморбідності (ХОЗЛ), збільшення постнавантаження (помірно високий АТ) |
| Спрага | Зневоднення, прогресування СН, побічна дія ЛЗ (діуретиків) |
| Пальпітація | Аритмія |
| Запаморочення | Низький АТ (побічна дія), тяжкість СН, аритмія, зневоднення |
| Знижений рівень активності | Клінічне погіршення, анемія |
| Маса тіла: регулярно/щоденно в тому самому стані (наприклад, після ранкового туалету, у легкому одязі), за допомогою тих самих вагів | Раптовий набір маси: перевантаження рідиною. Втрата маси: недостатнє харчування, раптове зневоднення |
| Пульс | Перевантаження рідиною, аритмія, тяжкість СН |
| АТ | Побічна дія ЛЗ, гіпертензія / ортостатична гіпотензія |
| Інші параметри для стеження/оцінки | Навіщо відслідковувати? |
| Потреба в підтриманні | Може знадобитися практичне та емоційне підтримання |
| Нутритивний статус / вживання їжі | Для запобігання недостатньому харчуванню |
| Гарячка, діарея, блювання | Можлива потреба в корегуванні застосування ЛЗ, споживанні рідини, діагностиці гострих коморбідних станів |
| Депресія, поганий настрій, тривога | Можливе погіршення, потреба в підтриманні |
| Відповідь на дії щодо самопомоги | Можлива потреба підтвердити або змінити дії у відповідь на симптоми в майбутньому |

Таблиця 3. Самомоніторинг проявів і симптомів за допомогою пристроїв телемоніторингу (інвазивних і неінвазивних)

| | |
|--------------------------|---|
| Маса тіла | Раптовий набір маси: перевантаження рідиною Раптова втрата маси: гіповолемія |
| Пульс | Перевантаження рідиною, аритмія, тяжкість СН |
| Легеневий імпеданс | Перевантаження рідиною, гіповолемія |
| АТ | Побічні ефекти ЛЗ, гіпертензія / ортостатична гіпотензія |
| Тиск у легеневій артерії | Перевантаження рідиною, збільшення постнавантаження |
| Моніторинг активності | Прогресування тяжкості СН, коморбідності |
| Сатурація кисню | Перевантаження рідиною, коморбідності (ХОЗЛ) |

Самодопомога

Дії для належної відповіді на симптоми

Належна відповідь на симптоми передбачає такі дії пацієнта, як корекція дози діуретиків, звернення до медичного закладу і зменшення рівня активності, а також контроль споживання рідини й солі.

Актуальні рекомендації та докази

Настанови із СН рекомендують застосування діуретиків для полегшення симптомів і підвищення переносимості навантажень у пацієнтів із проявами і/або симптомами застою та, відповідно, для зниження ризику госпіталізацій [11].

Гнучкі та персоналізовані режими дозування діуретиків можуть поліпшити якість життя і допомогти пацієнтам із СНзНФВ знизити кількість звернень до відділення екстреної допомоги та госпіталізацій [113].

Незважаючи на те що настанови рекомендують застосовувати найнижчі достатні дози діуретиків і, за можливості, – припиняти застосування петльових діуретиків, є мало інформації щодо відмови від них пацієнтами із СН, які отримують лікування [114, 115].

Корегування терапії діуретиками (часто – збільшення дози) може поліпшити клінічний результат [101].

Клінічна практика і перспективи для пацієнтів

Дії в разі виникнення симптомів треба адаптувати індивідуально для кожного пацієнта. Через зміни в стані пацієнта (пов'язані чи не пов'язані із СН) потрібні зміни режиму приймання ЛЗ, зниження фізичної активності або (тимчасові) зміни в споживанні рідини та солі.

Крім того, терапія діуретиками використовується для лікування проявів і/або симптомів застою.

Мета терапії діуретиками – досягнення і підтримання еуволемії за допомогою найменшої можливої дози. Однак клінічна оцінка еуволемії може бути проблематичною, і в багатьох пацієнтів зберігаються застійні явища, незважаючи на посилення терапії СН [116]. Доза діуретиків має згодом корегуватися відповідно до персональних потреб пацієнта. Гнучкий і керований пацієнтом режим дозування діуретиків, заснований на індивідуальних варіаціях у проявах і симптомах, що виникають через накопичення

рідини, є безпечним у пацієнтів із хронічною СН. Деякі пацієнти та родини можуть відчувати дискомфорт унаслідок необхідності прийняття рішень щодо зміни ЛЗ або способу життя, і їм може знадобитися підтримання медпрацівника.

Професійна позиція та поведінка

- Надавайте персоналізовану інформацію пацієнтам і доглядачам про надання самопомоги. Пацієнти можуть корегувати терапію діуретиками і/або звертатися до команди медпрацівників у разі погіршення проявів і симптомів (задишки, набряків, гіпотензії) або раптового неочікуваного набору маси тіла більш як на 2 кг за 3 дні; однак це потребує індивідуального підходу.
- У деяких пацієнтів з еуволемією/гіповолемією використання діуретиків може бути (тимчасово) припинено.
- У пацієнтів із тяжкими генералізованими застійними явищами, особливо в разі набряку кишечника, ефект від перорального застосування фуросеміду може бути змінений через неадекватне всмоктування в ШКТ. Зміна діуретиків або переключення на в/в введення фуросеміду рекомендовані для збільшення діурезу, зменшення генералізованого застою та набряку кишечника і відновлення всмоктування в ШКТ пероральних діуретиків.
- Терапія інгібіторами РААС і діуретиками, що триває впродовж гострого гіповолемічного стану значно підвищує ризик гострого ураження нирок і/або гіпокаліємії. Один або більше з цих агентів може потребувати тимчасової відміни або зниження дози впродовж гіповолемічного стану. Особливо зниження дози / тимчасової відміни (на ранньому етапі) можуть потребувати діуретики та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Рекомендації щодо майбутніх досліджень

- Показання і наслідки стратегії гнучкого дозування діуретиків.
- Прийняття рішень щодо усунення певних симптомів.

Підготувала Тетяна Ткаченко

Адаптовано з: Jaarsma T., Hill L., Bayes-Genis A., La Rocca H.-P.B. et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail, 2021, 23: 157–174.

Перелік літератури знаходиться в редакції (n.ocheretanaya@gmail.com)

Застосування дев'яти основних клінічних профілів із метою персоналізації терапії серцевої недостатності

Консенсусний документ HFA ESC (2021)

У консенсусному документі Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) визначено 9 клінічних профілів пацієнтів, що дає можливість персоналізувати впровадження науково-обґрунтованої медикаментозної терапії серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Профілі враховують 5 основних показників/характеристик, які можуть впливати на призначення і переносимість терапії: рівень артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), наявність/відсутність хронічної хвороби нирок, фібриляції передсердь і гіперкаліємії (ГКЕ). Для кожного профілю наведено рекомендації щодо оптимізації медикаментозного лікування.

Терапія пацієнтів із СНзФВ базується на результатах масштабних рандомізованих клінічних досліджень (РКД), відображених у настановах ESC/HFA [1] та їх оновленнях [2–4]. Проте, незважаючи на рекомендації настанов і наявні докази, ступінь впровадження рекомендованих схем лікування в клінічну практику є недостатнім [5]. Більшість пацієнтів із СН не отримують науково обґрунтовану медикаментозну терапію (НОМТ), тобто не отримують усі препарати (а якщо отримують, то в дозах нижчих за цільові) та апаратну терапію, для яких доведено позитивний вплив на захворюваність і смертність. Однією з основних причин недостатнього лікування пацієнтів із СНзФВ вважаються проблеми переносимості препаратів, пов'язані зі зниженням АТ, зміною ЧСС, порушенням функції нирок або розвитком ГКЕ (табл. 1) [6–10]. Певну роль у недостатньому впровадженні у клінічну практику рекомендованих лікарських препаратів (ЛП) та апаратної терапії також відіграють обмежений доступ до спеціалізованої

допомоги [11, 12], інертність лікарів і проблеми з організацією допомоги [13], низький соціоекономічний статус пацієнтів, відсутність соціальної підтримки і низька прихильність пацієнтів до лікування [14].

Основа НОМТ СНзФВ становлять такі групи препаратів: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2), бета-адреноблокатори (БАБ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (ІРАН). Тобто комбінацію іАПФ/БРА/ІРАН + БАБ + АМР + ІНЗКТГ2 потрібно призначати практично всім пацієнтам із СНзФВ, оскільки це знижує захворюваність і смертність, а також зменшує ризик виникнення потреби в апаратній терапії СН.

За останні кілька років можливості лікування СН значно розширилися, з'явилася доказова база на підтримання нових методів терапії. Ніколи раніше не було такої можливості за допомогою ЛП поліпшувати прогноз у пацієнтів із СНзФВ. Проте це ускладнило їх ведення. Багато років лікування СНзФВ передбачало застосування іАПФ, БРА (якщо іАПФ погано переносилися через кашель), БАБ, АМР, дигоксину, діуретиків, а також пристроїв. Але впродовж останнього десятиріччя було показано, що застосування івабрадину, сакубітрин/валсартану, ІНЗКТГ2, карбоксимальтози заліза і, меншою мірою, – верицигуату і мекамтиву мекарбілу знижує показники смертності і/або захворюваності у пацієнтів із СНзФВ.

Застосування і титрування дози ЛП у рамках НОМТ у пацієнтів із СНзФВ є складним завданням, адже багато ЛП впливає на АТ, функцію нирок і рівень калію. Деякі пацієнти не переносять усі ЛП, принаймні у цільовій дозі, і тоді треба визначити,

Таблиця 1. Поширені побічні ефекти НОМТ

| Клас | Поширені побічні ефекти |
|-----------|---|
| Діуретики | Гіпотензія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіповолемія зневоднення, підвищення рівня креатиніну і сечовини |
| іАПФ/БРА | Кашель, гіпотензія, підвищення рівня сечовини, креатиніну і калію |
| ІРАН | Гіпотензія, підвищення рівня креатиніну і калію, ангіоневротичний набряк |
| БАБ | Погіршення перебігу СН, брадикардія, гіпотензія |
| Івабрадин | Брадикардія, порушення зору |
| АМР | Підвищення рівня креатиніну і калію, дискомфорт у молочних залозах або гінекомастія |
| ІНЗКТГ2 | Інфекції статевих органів (у пацієнтів із цукровим діабетом – ЦД) |

Таблиця 2. Коморбідні захворювання в пацієнтів із СН, що можуть впливати на використання НОМТ

| Захворювання | НОМТ | Попередження | Коментар |
|--|------|--|---|
| Ішемічна хвороба серця (ІХС) і стенокардія | + | | БАБ та івабрадин можуть допомогти контролювати симптоми |
| ЦД | + | | Наявність ЦД не впливає на користь НОМТ |
| Хвороби легень | | Астма – відносно протипоказання до застосування БАБ; застосування БАБ можливо, якщо починати терапію з низьких доз кардіоселективних БАБ | У пацієнтів із ХОЗЛ можна використовувати БАБ |
| Депресія | + | | Депресія асоціюється з низькою прихильністю пацієнтів до лікування |
| Еректильна дисфункція | + | | Тіазидні діуретики, спіронолактон і БАБ можуть знижувати еректильну функцію |
| Залізодефіцит/анемія | + | | |
| Ниркова дисфункція | | Можливі деякі обмеження у використанні іАПФ, БРА, ІРАН і АМР (див. текст) | Може знадобитися застосування вищих доз діуретиків |
| Кахексія | | Підвищувати дозу іАПФ, БРА і ІРАН потрібно з обережністю через ризик розвитку ортостатичної гіпотензії | |

Примітка. ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

який ЛП забезпечує найбільшу користь для конкретного пацієнта [5, 15, 16]. Крім того, часто пацієнти із СН – літні люди з декількома коморбідностями, що потребують фармакотерапії, і в такому разі ризик побічних ефектів і взаємодії ЛП значно зростає (про вплив коморбідностей на використання НОМТ див. таблицю 2).

Мета цього консенсусного документу – визначення в пацієнтів із СНзНФВ клінічних профілів, які можуть допомогти в проведенні НОМТ. Це передбачає, по-перше, визначення причин неналежного лікування і, по-друге, коли можливо, правильне лікування.

Виходячи з критеріїв включення і виключення учасників РКД, аналізу підгруп і метааналізу, а також з урахуванням конкретних профілів пацієнтів, що обмежують застосування НОМТ, можливо персоналізувати варіанти лікування.

Треба прагнути, щоб усі компоненти НОМТ і апаратна терапія були запропоновані кожному пацієнту, і щоб персоналізація лікування розглядалася би як інструмент досягнення цього або досягнення настільки повної НОМТ, наскільки це можливо, у пацієнтів, які не переносять ті чи інші ЛП.

Що перешкоджає впровадженню НОМТ

Пацієнти, госпіталізовані з приводу декомпенсації СН, під час виписки зі стаціонару мають специфічну проблему: вони вступають у фазу найвищого ризику повторної госпіталізації або навіть смерті.

План виписки грає важливу роль під час переходу від стаціонарного до амбулаторного догляду і має включати графік титрування доз і моніторингу НОМТ, показання для перегляду потреби та часу проведення апаратної терапії, програму фізичної реабілітації та зміни способу життя. План також має включати графік візитів до медичного закладу первинної ланки протягом першого тижня після виписки, візитів до пацієнта спеціалізованих медичних сестер (де це можливо), а також спостереження спеціаліста. Є докази того, що в пацієнтів із СНзНФВ призначення НОМТ під час виписки зі стаціонару поліпшує клінічні результати, у тому числі знижує ризик смерті впродовж як 90 днів, так і року. Нещодавно було показано, що терапію за допомогою ІРАН можна безпечно розпочинати перед випискою зі стаціонару, а терапія іНЗКТГ2, розпочата під час знаходження на стаціонарному лікуванні, знижує ризик повторної госпіталізації та смерті [17–20].

На цьому перехідному етапі, упродовж приблизно двох місяців після госпіталізації з приводу декомпенсації СН, є незадоволена потреба у старті НОМТ і титруванні доз препаратів. Це є наслідком недостатнього знання рекомендацій настанов і невдалого впровадження настанов і доказів, отриманих у РКД, у клінічну практику [13]. Це особливо стосується лікарів загальної практики, які найчастіше ведуть таких пацієнтів. Той факт, що, згідно з результатами дослідження HART, лікарі загальної практики найменше

дотримуються настанов у процесі лікування пацієнтів із великою кількістю коморбідностей і представників етнічних меншин [21], може також свідчити про недостатність доказової бази.

Між тим є чіткі докази того, що прихильність до медикаментозного лікування пов'язана з нижчою серцево-судинною (СС) смертністю і зниженням ризику госпіталізації в амбулаторних пацієнтів із СН [22–24]. Для підвищення комплаєнсу найбільше значення мають участь мультидисциплінарної команди фахівців і навчання пацієнта і членів його родини [25, 26]. Ці програми забезпечують персоналізоване навчання і поради щодо фізичних вправ і способу життя, навчання контролю симптомів і самоогляду. Також вони можуть функціонувати паралельно в стаціонарі та в амбулаторному закладі. Згідно з настановами ESC/HFA залучення до таких програм особливо рекомендовано пацієнтам високого ризику.

Непереносимість НОМТ, особливо в пацієнтів із вираженими симптомами, має стати приводом для звернення в центр, що спеціалізується на СН.

Таким чином, перешкоди на шляху проведення НОМТ можуть бути пов'язані з лікарем, пацієнтом або мати організаційний характер, і найбільш вразливим пацієнт є на етапі після виписки зі стаціонару.

Оптимізація терапії в пацієнтів із хронічною хворобою нирок

На хронічну хворобу нирок (ХХН) з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² страждає 4,5% загальної популяції, але до 50% пацієнтів із СН [27]. ХХН подвоює ризик смерті з усіх причин, що робить ХХН потужнішим прогностичним фактором, ніж ФВ ЛШ. Показник ШКФ може змінюватися в пацієнтів із СН, і його інтерпретація потребує клінічного контексту. У клінічній практиці хибна інтерпретація зміни ШКФ часто призводить до неправильного зниження дози або навіть відміни протинабрякових ЛП і модюляторів нейрогуморальної системи. Наприклад, не треба відмінити діуретик у таких ситуаціях: зниження рШКФ з безперервним діурезом і поліпшенням статусу СН у пацієнта з гострою СН; зниження рШКФ в процесі титрування дози НОМТ у пацієнта з хронічною СН.

Пацієнти з ХХН (в яких вищий ризик динамічних змін ШКФ) перед початком лікування можуть отримати найбільшу користь від застосування нейрогормональних блокаторів, адже ХХН пов'язана з вищою частотою подій. Згідно з результатами дослідження RALES спіронолактон порівняно з плацебо знижує відносний ризик смерті на 30% незалежно від вихідного рівня ШКФ, однак значно більше знижує абсолютний ризик смерті в пацієнтів із гіршими вихідними показниками ШКФ [28]. Якщо погіршення функції нирок спостерігається під час титрування дози інгібітору ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) (описується як «псевдопогіршення функції нирок»), це є показанням до тимчасового припинення застосування ЛП, якщо рівень сироваткового креатиніну збільшився на >100% або рівень калію перевищив 5,5 мЕкв/л. Доза іРААС може бути зменшена,

якщо рівень сироваткового креатиніну збільшився на >50% відносно початкового рівня і продовжує становити <3 мг/дл зі ШКФ >25 мл/хв/1,73 м². Рекомендовано відновлення терапії після усунення побічної реакції.

Важливо пам'ятати, що ШКФ знижується з віком, тим більше – у пацієнтів із СН (2–3 мл/хв/1,72м²/рік у віці старше 50 років) та із СН і ЦД (5 мл/хв/1,72м²/рік у віці старше 50 років). З початком терапії іРААС відбувається очікуване зниження ШКФ, але це не передбачає погіршення прогнозу. Фактично, пацієнти із СН, які отримують іРААС, мають нижчий ризик смерті, незважаючи на нижчу ШКФ [29, 30].

ШКФ знижується також після початку терапії іНЗКТГ2, але це падіння не пов'язане зі встановленим погіршенням функції нирок. Натомість показано, що ці ЛП чинять ренопротекторну дію в пацієнтів із СН і/або ЦД і/або ХХН [31, 33].

Фенотипування пацієнтів для таргетної терапії

Із впровадженням нових ефективних ЛП для лікування СН особливого значення набуло фенотипування пацієнтів, адже деякі з них не переносять усі ЛП. Стратифікація пацієнтів є складним завданням, тому що вздовж спектру клінічних особливостей СН фенотипи перекриваються. З огляду на гетерогенність популяції пацієнтів із СН, поділ спектра за одним біомаркером є неточним, і для поліпшення стратифікації пацієнтів потрібна комбінація клінічних характеристик, біомаркерів і технологій візуалізації [34, 35].

Розширення знань про різні фенотипи СН, засновані або на етіології, або на механізмах розвитку хвороби, або на клінічних результатах і біопротипуванні, дає змогу перейти від великомасштабних випробувань за участю гетерогенних популяцій пацієнтів із СН, класифікованих за показниками ФВ ЛШ, до персоналізованих випробувань на малих гомогенних популяціях пацієнтів із СН.

Підходи до стратифікації пацієнтів, засновані на біомаркерах, можуть бути корисними щодо оцінки токсичності ЛП, підбору дози та моніторингу терапії. Краще зрозуміти хворобу, вдосконалити стратифікацію пацієнтів і оптимізувати застосування кандидатів у ЛП в осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) допоможе поєднання різних «омік» зі здобутками технологій візуалізації, алгоритмами машинного навчання та штучного інтелекту [36–38].

Терапія відповідно до профілю пацієнта

Згідно з даними РКД, деякі види терапії поліпшують клінічні результати в пацієнтів із СНзНФВ. Проблемою залишається перенесення цих переваг у реальну клінічну практику, де багато пацієнтів є такими, яких зазвичай виключають із РКД через похилий вік, супутні захворювання, крихкість тощо [39]. Усунути прогалини у доказовій базі допомагають дані опитувань і реєстрів.

В аналізі випадок-контроль IMPROVE HF за участю когорти з 4128 пацієнтів було показано, що виживаність впродовж 24 міс зростає пропорційно кількості ЛП у рамках НОМТ, що отримує пацієнт,

і виходить на плато, коли пацієнт приймає 4–5 препаратів [40]. В аналізі деякі види терапії мають більші переваги щодо дворічної виживаності, ніж такі, що спостерігалися в РКД. Зрештою, пацієнти із СН в реальній клінічній практиці, що не проходили такого відбору як учасники РКД, можуть отримати більше користі від НОМТ. Нещодавно дані дослідження EPICAL2 показали, що довготривала прихильність до ЛП, рекомендованих настановами, пов'язана з нижчою трирічною смертністю з усіх причин і СС смертністю у пацієнтів із СНзНФВ [41]. У реєстрі QUALIFY за даними 6118 амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ оцінювали прихильність до 5 класів рекомендованих ЛП для лікування СН та їх дозувань. Серцево-судинні смерті та смерті через СН були значною мірою пов'язані з прихильністю лікарів до дотримання настанов [22]. Отже, незважаючи на обмеженість даних РКД, реєстри свідчать про користь НОМТ у ширшій популяції [12, 42–44].

Пацієнти із СН можуть мати різні прояви, що стосуються застійних явищ, гемодинамічного статусу і функції нирок. Таким чином, корекція або пріоритизація ЛП залежно від профілю пацієнта вважається доцільною задля отримання кожним пацієнтом користі від НОМТ.

Пацієнти із СН рідко є «наївними» щодо фармакологічної терапії. Найчастіше вони вже отримують іАПФ і/або БАБ або діуретик у зв'язку з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), ІХС, фібриляцією

передсердь (ФП) або іншими станами. Завдання полягає в тому, аби правильно визначити пріоритети або оптимальний графік титрування дози ЛП згідно з профілем пацієнта. Інший поширений клінічний сценарій – це пацієнт, госпіталізований із приводу СН (через уперше діагностовану або декомпенсовану хронічну СН), якому НОМТ або відмінили, або знизили дозу ЛП та який потребує рекомендації щодо того, як розпочати медикаментозну терапію або як проводити титрування дози після виписки зі стаціонару.

ЛП, що застосовують у пацієнтів із СН для поліпшення прогнозу, впливають на АТ, ЧСС, функцію нирок і рівень калію, хоча роблять це по-різному. Отже, потрібно прагнути до персоналізованого підходу до лікування СН (рис. 1).

Основою лікування СН є іАПФ/БРА/ІРАН, БАБ, АМР і іНЗКТГ2. Ці ЛП необхідно застосовувати в усіх пацієнтів із СН.

Треба оцінити наявність у пацієнта застійних явищ і за необхідності призначити діуретик у належному режимі для досягнення еуволемічного стану. Застійні явища не тільки супроводжуються певними симптомами, а й можуть негативно впливати на титрування НОМТ [45].

Усі пацієнти мають отримувати базове лікування СН, адже це знижує ризик госпіталізації, смертності та потреби в апаратній терапії. Постає питання, як ця терапія може бути впроваджена, якщо всі основні

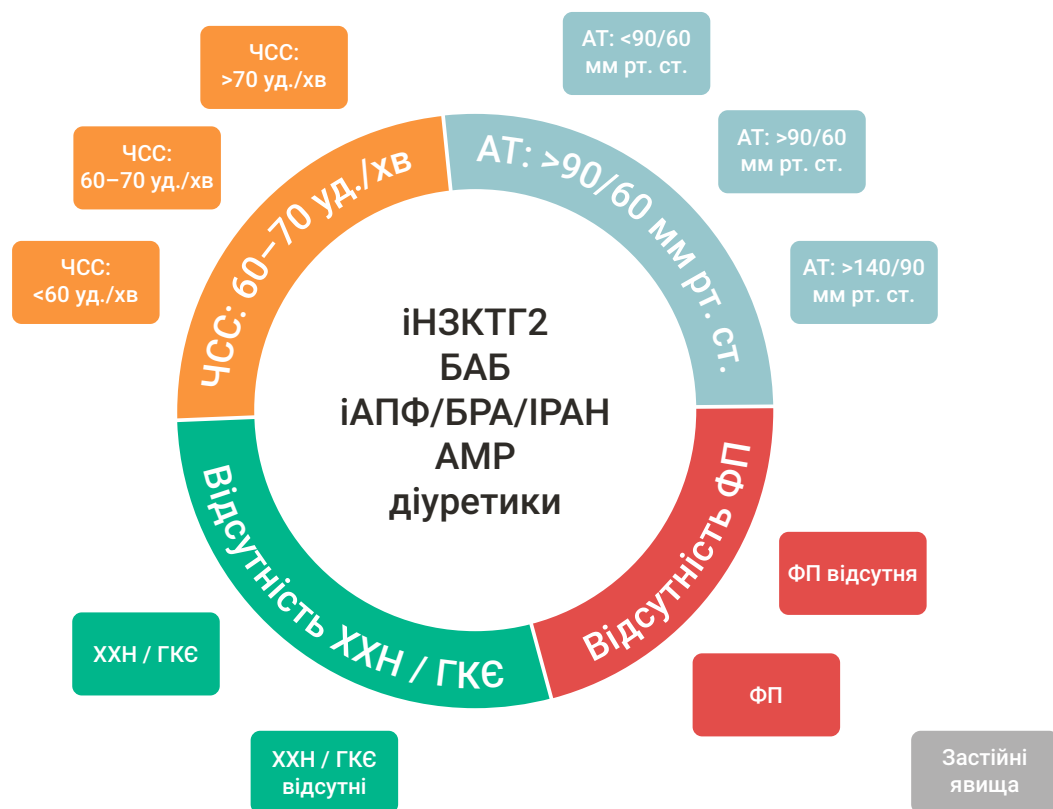


Рис. 1. Важливі характеристики для вибору терапії для пацієнтів із СН

ЛП, крім іНЗКТГ2, впливають або на АТ і ЧСС, або на рівень калію і потребують корекції і поступового титрування дози. Таким чином, поки іНЗКТГ2 не набули широкого застосування, визначення фенотипу пацієнта може допомогти у виборі персоналізованої стратегії лікування. Визначені 9 клінічних профілів пацієнтів з індивідуальними особливостями та рекомендаціями щодо корекції НОМТ представлені на рисунку 2.

Профіль 1: пацієнти з низьким рівнем АТ і високою ЧСС

Нині відсутнє чітке визначення того, що таке низький АТ у пацієнта із СН, але часто таким вважають систолічний АТ (САТ) <90 мм рт. ст. Однак у пацієнтів із переважним діагнозом ІХС рекомендований рівень САТ >120 мм рт. ст. [46]. Цей профіль не часто спостерігається в амбулаторній клінічній практиці, і такий пацієнт має бути обстежений для пошуку



Рис. 2. Персоналізація НОМТ СНзФВ з урахуванням клінічного профілю пацієнта

Примітки. Залежно від деяких показників стану пацієнта – АТ, ЧСС, наявність ФП, ХХН або ГКЕ – лікарський засіб може бути відмінено, додано, знижено дозу. Чорний колір – препарати цієї групи пацієнту потрібно приймати; червоний – застосування препарату цієї групи треба припинити або знизити його дозування; синій – препарат цієї групи рекомендується додати до схеми лікування.

*У пацієнтів з основним діагнозом хронічний коронарний синдром порогове значення АТ становить 120/80 мм рт. ст.

причини гіпотензії, включно з такими станами, як гіповолемія, кровотеча або інфекція. Крім того, при гіпотензії необхідно вивчити ЛП, які пацієнт приймає не для лікування СН, оцінити потребу в застосуванні нітратів, блокаторів кальцієвих каналів та інших вазодилататорів і, за можливості, скасувати таке лікування, оскільки воно не поліпшує прогноз. У пацієнта з еуволемією можна спробувати знизити дозу або відмінити діуретик, забезпечивши ретельний моніторинг волемічного статусу впродовж декількох наступних днів для уникнення затримки рідини. Зміна схеми НОМТ (переліку ЛП або їх доз) допускається тільки за наявності в пацієнта симптоматичної гіпотензії. Нижчі значення ЧСС у пацієнтів із СНзФВ і синусовим ритмом пов'язані з кращою виживаністю, і найліпші клінічні результати спостерігають, якщо ЧСС становить приблизно 60 уд./хв [47]. Одним з основних препаратів для лікування СНзФВ є БАБ, дозу яких слід титрувати до досягнення цільової або максимально переносимої дози. У дослідженні COPENICUS у пацієнтів із САТ 85–95 мм рт. ст. після застосування БАБ зниження САТ не відбувалося порівняно з плацебо. Ці пацієнти мали найвищий ризик небажаних подій та отримували найбільшу абсолютну користь від лікування БАБ [48]. У дослідженні CARVIVA HF застосування БАБ у комбінації з івабрадином дало змогу пацієнтам досягти вищих доз кожного з ЛП проти пацієнтів, які отримували монотерапію наростаючими дозами БАБ або івабрадину [49]. У пацієнтів із симптоматичною гіпотензією після відміни допоміжних антигіпертензивних препаратів може знадобитися зниження дози або навіть відміна БАБ. У цій ситуації важливим терапевтичним ресурсом є івабрадин, який знижує ЧСС, не впливаючи на рівень АТ. АМР та іНЗКТГ2 чинять незначний вплив на АТ, тому їх відміна не є обов'язковою, і до неї вдаються нечасто [50–52]. Водночас комбінація сакубітрин/валсартан (ІРАН) протипоказана пацієнтам із САТ <100 мм рт. ст. Цікавим варіантом лікування тяжких випадків у межах цього клінічного профілю є застосування омекамтыву мекарбілу (селективний активатор серцевого міозину).

Профіль 2: пацієнти з низьким АТ і низькою ЧСС

Першим етапом роботи з такими пацієнтами є пошук причин гіпотензії, у тому числі оцінка доцільності застосування допоміжних ЛП, аналогічно профілю 1. Також аналогічно профілю 1, зміна схеми переліку ЛП або доз НОМТ розглядається тільки в разі симптоматичної гіпотензії. Відміна АМР і іНЗКТГ2 не потрібна, адже вплив цих ЛП на АТ незначний. У пацієнтів із ЧСС <50 уд./хв або симптоматичною брадикардією може знадобитися зниження дози БАБ. У пацієнтів, в яких обмежено застосування НОМТ, ефективним варіантом може бути застосування омекамтыву мекарбілу.

Профіль 3: пацієнти з нормальним АТ і низькою ЧСС

У пацієнтів цього клінічного профілю потрібно переглянути доцільність застосування препаратів із негативним хронотропним ефектом: як-от недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (дилтіазем

і верапаміл), дигоксин або антиаритмічні препарати, і за можливості – відмінити. Якщо пацієнт отримує івабрадин і має збережену ЧСС <50 уд./хв або симптоматичну брадикардію, треба знизити дозу або призупинити приймання цього ЛП. Крім того, у цій ситуації (збереження ЧСС <50 уд./хв або симптоматична брадикардія) потрібно також поступово знизити дозу БАБ.

Профіль 4: пацієнти з нормальним АТ і високою ЧСС

У цих пацієнтів необхідно проводити лікування цільовими дозами БАБ. Якщо зберігається висока ЧСС (>70 уд./хв) за синусового ритму, застосування комбінації БАБ + івабрадин дасть можливість оптимізувати контроль ЧСС та досягти більш високої дози БАБ без розвитку побічних ефектів. Дози іАПФ/БРА або ІРАН потрібно підвищувати до цільового рівня, адже вищі дози в РКД мають більшу користь, ніж нижчі [53, 54]. У госпіталізованих пацієнтів із СНзФВ перед випискою зі стаціонару треба розглянути можливість призначення верицигуату (розчинний стимулятор гуанілатциклази).

Профіль 5: пацієнти з ФП і нормальним АТ

Оптимальна частота скорочення шлуночків у стані спокою в пацієнтів із СН і ФП чітко не визначена, але може становити 60–80 уд./хв [55]. На відміну від пацієнтів із синусовим ритмом у пацієнтів із СНзФВ і ФП величина ЧСС не є предиктором смертності. Відсутні чіткі докази прогностичних переваг БАБ у пацієнтів із СН і ФП [56, 57]. Спроби підвищити дозу БАБ до максимально переносимої можуть мати негативний ефект, оскільки частота скорочення шлуночків <70 уд./хв у цій групі хворих була пов'язана з погіршенням результатів лікування. Потрібно зазначити, що пацієнтам із ФП і СН завжди показана антикоагулянтна терапія, якщо пов'язані з нею ризики не перевищують потенційну користь і якщо у хворого немає специфічних протипоказань до отримання антикоагулянтів.

Профіль 6: пацієнти з ФП і низьким АТ

Дані про корисний вплив БАБ щодо показників смертності й захворюваності у пацієнтів із СН мають меншу доказову силу, ніж для інших компонентів НОМТ, тому в разі необхідності допускається зниження дози і навіть відміна БАБ. Для контролю ЧСС у пацієнтів із комбінацією ФП + СН + гіпотензія в якості альтернативи БАБ можна використовувати дигоксин, адже він не впливає на рівень АТ. Цільовий рівень ЧСС становить >70 уд./хв. Така стратегія дає можливість успішно призначати або підвищувати дозу ЛП, що знижують показники смертності і захворюваності, – таких як іАПФ або ІРАН. АМР і іНЗКТГ2 мають дуже помірний вплив на рівень АТ, тому немає необхідності відмінити їх у пацієнтів із ФП і гіпотензією. Крім того, за відсутності протипоказань у пацієнтів із комбінацією СН і ФП необхідно застосовувати антикоагулянти, надаючи перевагу НОАК.

Профіль 7: пацієнти з ХХН

Оскільки пацієнтів із тяжкою ХХН виключали з більшості РКД, дані про користь і безпеку НОМТ СН у цій клінічній ситуації досить обмежені. Результати досліджень реєстрів показують, що пацієнти, для яких НОМТ може виявитися корисною, часто не отримують ці препарати через не зазначені чи недостатньо вагомі причини на зразок показника рШКФ >30 мл/хв/1,73 м². Відмінити іАПФ /БРА/ІРАН потрібно тільки тоді, якщо креатинін збільшується на $>100\%$, або до $>3,5$ мг/дл, або якщо рШКФ становить <20 мл/хв/1,73 м². БАБ можна безпечно призначати пацієнтам із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² і при цьому домогтися значущого зниження ризику смерті. За таких самих значень рШКФ можна призначати АМР, якщо рівень калію становить $\leq 5,0$ мекв/л і в пацієнта немає підвищеного ризику ГКЕ та клінічно значущого підвищення рівня креатиніну. Для контролю рівня калію потрібно проводити аналіз крові через 1 і 4 тиж після призначення або збільшення дози АМР і згодом періодично повторювати цю оцінку. За рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² можна застосовувати комбінацію сакубітрин/валсартан (ІРАН). Дапагліфлозин і емплагліфлозин (іНЗКТГ2) показали ефективність і безпечність у серцево-судинних і ниркових кінцевих точках у пацієнтів із рШКФ >20 – 25 мл/хв/1,73 м². Однак дані про користь дапагліфлозину також у пацієнтів із рШКФ <20 мл/хв/1,73 м². Незначне зниження рШКФ у перші дні після початку лікування іНЗКТГ2 не має призводити до відміни препарату, оскільки ця зміна є оборотною та пов'язана з довгостроковим позитивним впливом на функцію нирок [58]. Нові препарати верицигуат і омекамтиту мекарбіл можна призначати пацієнтам із рШКФ >15 мл/хв/1,73 м² і рШКФ >20 мл/хв/1,73 м² відповідно. Деякі ЛП, зокрема нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), можуть погіршувати функцію нирок, тому важливо переконатися, що пацієнт не приймає їх без потреби [27]. Препарати, що зв'язують калій (патиромер і натрію цирконію циклосилікат), ефективно знижували рівень калію в сироватці крові у пацієнтів із СН і ХХН, які отримували інгібітори РААС [59, 60]. Але досі немає доказів їх позитивного впливу на прогноз у цій групі пацієнтів.

Профіль 8: госпіталізовані пацієнти перед випискою зі стаціонару

Під час госпіталізації з приводу СН стан пацієнтів може стабілізуватися, незважаючи на збереження застійних явищ. У приблизно 30% госпіталізованих пацієнтів із СН під час виписки зберігаються залишкові застійні явища, і найчастіше це пацієнти з трикуспідальною регургітацією, ЦД або анемією [61]. Якщо такий пацієнт ніколи не отримував БАБ або не приймає БАБ на етапі виписки зі стаціонару, не треба

використовувати БАБ як препарати першої лінії, оскільки призначення БАБ за наявності застійних явищ може погіршити стан пацієнта. У цій ситуації можна починати лікування з іАПФ або призначати ІРАН пацієнтам, які раніше отримували адекватну дозу іАПФ, якщо рівень САТ становить >90 або >100 мм рт. ст. відповідно [18]. Призначення АМР й іНЗКТГ2 може бути безпечним навіть у пацієнтів із застійними явищами і низьким АТ.

За даними РКД, емплагліфлозин добре переносився такими пацієнтами і знижував ризик настання комбінованої кінцевої точки, що включала погіршення перебігу СН, повторну госпіталізацію з приводу СН або смерть у період до 60 днів. У хворих на ЦД, госпіталізованих із приводу СН, іНЗКТГ 1-го і 2-го типів, сотагліфлозин, призначений перед випискою зі стаціонару або відразу після неї, знижував ризик настання комбінованої кінцевої точки, що включала СС смерть, госпіталізацію і звернення за невідкладною допомогою через СН [21]. Омекамтиту мекарбіл і верицигуат можуть бути призначені окремим пацієнтам із СН перед випискою, оскільки згадані ЛП, як було показано, зменшують кількість небажаних наслідків. Ці препарати можуть зменшити вираженість застійних явищ і таким чином сприяти безпечному призначенню БАБ.

Профіль 9: пацієнти з неконтрольованою АГ

У пацієнтів, що відповідають цьому клінічному профілю, важливо переконатися, що вони не отримують препарати, які підвищують АТ (наприклад, НПЗП, кортикостероїди або бронходилататори), а також перевірити, чи прихильні вони до лікування та чи приймають рекомендовані дози антигіпертензивних препаратів. Якщо підвищений АТ зберігається попри оптимальну антигіпертензивну терапію, то для досягнення контролю АТ потрібно застосовувати комбінацію динітрату ізосорбиду і гідралазину.

Висновки

НОМТ має значний вплив на захворюваність і смертність у пацієнтів із СН. Отже, треба докласти максимальних зусиль до того, щоб пацієнт розпочав НОМТ і досяг оптимальних доз препаратів. Персоналізований підхід, який передбачає корекцію НОМТ залежно від гемодинамічних показників пацієнта (АТ, ЧСС, застійні явища) і функції нирок, може сприяти кращій комплексній терапії для кожного, ніж традиційне покрокове титрування препарату кожного класу по черзі. Наразі необхідним є включення в РКД пацієнтів, яких зазвичай звітти виключають (зокрема з низьким АТ, ЧСС, рШКФ), і випробування різних стратегій впровадження ефективної та безпечної медикаментозної терапії СН.

Підготувала Тетяна Ткаченко

Адаптовано з: Rosano G.M., Moura B., Metra M., Böhm M. et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail, 2021; 23: 872-881. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>

Перелік літератури знаходиться в редакції (n.ocheretanaya@gmail.com)

Консенсус Ради експертів

щодо впровадження нового патогенетичного підходу до лікування пацієнтів із прогресуючим перебігом хронічної серцевої недостатності з метою зниження ризику виникнення серцево-судинних подій і госпіталізацій із використанням верицигуату (частина I)

Л.Г. Воронков¹ та члени робочої групи: О.Й. Жарінов², О.А. Коваль³, О.В. Курята³, Д.А. Лашкул⁴, Л.А. Міщенко¹, М.В. Перпелиця⁵, Ю.С. Рудик⁶, Д.М. Себов⁷, С.А. Тихонова⁷, В.Й. Целуйко⁸, Т.В. Чендей⁹, А.В. Ягенський¹⁰

¹ – ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України; ² – Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; ³ – Дніпровський державний медичний університет; ⁴ – Запорізький державний медичний університет; ⁵ – Львівський Національний медичний університет; ⁶ – ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України»; ⁷ – Одеський Національний медичний університет; ⁸ – Харківський Національний університет імені В. Н. Каразіна; ⁹ – Ужгородський Національний університет; ¹⁰ – Волинський обласний центр кардіоваскулярної патології

Серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) є прогресуючим клінічним синдромом, що характеризується збільшенням часу перебування в стаціонарі, високими показниками смертності після виписки, повторними госпіталізаціями, погіршенням функціональних можливостей, драматичним зниженням якості й тривалості життя пацієнтів, а також високим рівнем коморбідності.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність хронічної СН (ХСН) серед дорослого населення становить 1–2% [1–6]. Оскільки дослідження включають лише випадки встановленого діагнозу СН, справжня поширеність, імовірно, є вищою [7]. Поширеність СН збільшується з віком: приблизно від 1% для осіб віком <55 років до >10% для осіб віком ≥70 років [8–11]. Вважається, що з тих, хто страждає на СН, майже 50% мають знижену ФВЛШ (≤40%, СНзФВ) і 50% – збережену (≥50%, СНзбФВ) або помірно знижену ФВЛШ (41–49%, СНпзФВ) [7, 10, 12, 13].

В Україні поширеність симптомної ХСН (II–IV функціональні класи за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA) орієнтовно може становити до 1 млн осіб.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізацій і смертність унаслідок ХСН лишаються високими [15, 18–22]. Приблизно половина пацієнтів помирає протягом 5 років після встановлення діагнозу [16]. При цьому в середньому через 18 місяців після встановлення діагнозу приблизно в кожного 6-го пацієнта спостерігається декомпенсація ХСН [17].

Лікування пацієнтів із СНзФВ є однією з найважливіших проблем сучасної кардіології, і воно суттєво

змінилося з позицій доказової медицини протягом останніх десятиліть. Етапи ведення пацієнта з ХСН включають госпітальний етап, завдання якого є усунення декомпенсації, і амбулаторний етап, ключовими завданнями якого є подовження життя, запобігання настанню декомпенсацій і покращення якості життя.

Завдання амбулаторного етапу реалізуються шляхом призначення науково обґрунтованої медикаментозної терапії (ОМТ) [23].

У пацієнтів із СНзФВ основою ОМТ є бета-адреноблокатори (БАБ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або сакубітрин/валсартан або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Комбінацію БАБ + іАПФ / сакубітрин/валсартан / БРА + АМР + іНЗКТГ2 рекомендовано призначати практично всім пацієнтам із зазначеним фенотипом СН, для зниження ризику госпіталізацій унаслідок прогресування СН та смерті [24].

Незважаючи на розробку нових класів препаратів для лікування СН, алгоритмів їх призначення та підтвердження їх високої ефективності у масштабних рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), впровадження рекомендованих схем лікування в реальну клінічну практику, як і раніше, залишається недостатнім [25]. Зокрема, більшість пацієнтів із цим діагнозом не отримують ОМТ, тобто або отримують не всі препарати, які покращують клінічний прогноз СН, або приймають їх в нижчих за рекомендовані дозах. Однією з основних причин недостатнього лікування пацієнтів із СНзФВ вважаються проблеми

Таблиця 1. Поширені побічні ефекти ОМТ [7]

| Клас | Поширені побічні ефекти |
|-----------|--|
| Діуретики | Гіпотензія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіповолемія, зневоднення, підвищення рівня креатиніну і сечовини |
| іАПФ/ARNI | Кашель, гіпотензія, підвищення рівня креатиніну, сечовини і калію, ангіоневротичний набряк |
| БРА | Гіпотензія, підвищення рівня креатиніну і калію |
| БАБ | Прогресування симптоматики СН, брадикардія, гіпотензія |
| Івабрадин | Брадикардія, порушення зору |
| АМР | Підвищення рівня креатиніну і калію, дискомфорт у молочних залозах або гінекомастія |
| іНЗКТГ2 | Інфекції статевих органів (у пацієнтів із цукровим діабетом) |

переносимості терапії в реальній клінічній практиці – особливо у коморбідних пацієнтів (табл. 1). Насамперед це стосується надмірного зниження артеріального тиску (АТ), неадекватної частоти серцевих скорочень (ЧСС), порушення азотовидільної функції нирок, гіперкаліємії [26].

Одним із нових терапевтичних підходів запобігання прогресуванню СНзНФВ є фармакотерапія, яка покращує ендотеліальну функцію, впливаючи на сигнальну систему NO-рГЦ-цГМФ. Таким інноваційним підходом є додавання до рекомендованої терапії СН активатора розчинної гуанілатциклази (рГЦ) – верицигуату.

Адже пригнічення функціонування внутрішньоклітинної сигнальної системи NO-рГЦ-цГМФ має своїм наслідком порушення реалізації сприятливих фізіологічних ефектів ендотелій-продукованого оксиду азоту (NO) на серцево-судинну систему.

NO – важливий регулятор нормального функціонування серцево-судинної (СС) системи. Він є потужним ендогенним вазодилатором, який сприяє розслабленню гладких м'язів судинної стінки, тобто бере участь у регуляції системного та легеневого судинного опору. Також NO регулює такі критичні процеси як скоротливість міокарда, проліферація сполучної тканини і ремоделювання серця. Крім того, NO впливає на початкову фазу згортання крові, блокуючи активацію агрегації тромбоцитів та їх адгезію [47–49].

Зазначені ефекти NO в регуляції функціонування СС системи реалізуються через його зв'язування з ферментом рГЦ – єдиним внутрішньоклітинним рецептором NO, який каталізує перетворення гуанозинтрифосфату (ГТФ) на циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) [50–53].

В умовах системного оксидантного стресу і дисфункції ендотелію, притаманних клінічно маніфестній ХСН, спостерігається значний дефіцит NO. Низька доступність останнього призводить до зниження активності рГЦ, що спричиняє зменшення утворення цГМФ, а це, своєю чергою, поглиблює дисфункцію та ушкодження міокарду, нирок і периферичних судин, таким чином замикаючи «зачароване коло» патогенезу ХСН [33].

До останнього часу стимуляція рГЦ була незадіяним терапевтичним шляхом, який здається вельми

перспективним щодо уповільнення прогресування СН [34].

Нова молекула – верицигуат – має подвійний механізм дії, а саме: безпосередньо стимулює рГЦ незалежно від NO та підвищує чутливість рГЦ до останнього, покращуючи зв'язування рГЦ із NO. Як наслідок відновлюється робота шляху NO-рГЦ-цГМФ, який, як було зазначено вище, відіграє важливу роль у прогресуванні СН. У результаті збільшення утворення цГМФ відбувається гальмування процесів гіпертрофії, фіброзування і ремоделювання шлуночків, а також зменшення констрикції та ригідності артерій. Останнє сприяє зростанню ниркового кровотоку і зниженню затримки Na⁺ і рідини. Крім того стимуляція шляху NO-рГЦ-цГМФ супроводжується антиагрегантним і протизапальним ефектами [33].

Клінічна ефективність верицигуату в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ була доведена у клінічному дослідженні III фази VICTORIA [35].

Дослідження VICTORIA було націлене на особливу популяцію пацієнтів із прогресуючою ХСН і ФВЛШ менше 45% (госпіталізація із приводу СН протягом попередніх 6 місяців чи амбулаторне застосування внутрішньовенних діуретиків з приводу СН протягом 3 попередніх місяців). Це відрізняє популяцію пацієнтів у дослідженні VICTORIA від таких в інших сучасних дослідженнях СН (наприклад, PARADIGM-HF, DAPA-HF), які мали у цілому стабільний перебіг захворювання [18, 20]. Метою дослідження VICTORIA була оцінка ефективності верицигуату на тлі сучасної терапії ХСН щодо збільшення часу до появи комбінованої точки (серцево-судинної смерті чи госпіталізації з приводу СН) порівняно з плацебо. За результатами цього дослідження верицигуат суттєво знизив річний абсолютний ризик настання подій – компонентів первинної комбінованої точки (СС смерть або госпіталізація з приводу СН) на 4,2%, а показник кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати, щоб запобігти одній події протягом року (NNT), становив 24 [35].

Аналіз ефективності верицигуату залежно від рівня натрійуретичного пептиду – NT-proBNP виявив значуще зниження відносного ризику (ВР) подій, включених до комбінованої первинної кінцевої точки у пацієнтів із NT-proBNP ≤8000 пг/мл на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,76–0,95), а також достовірне зниження серцево-судинної

смертності на 16% (BP 0,84; 95% ДІ 0,71–0,99). Водночас у пацієнтів із рівнем NT-proBNP ≤ 4000 пг/мл (який у рутинній практиці спостерігається у переважній більшості хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ) ефективність верицигуату була ще вищою: частота первинної кінцевої точки знизилася на 23% порівняно зі стандартною терапією ХСН (BP 0,77; 95% ДІ 0,68–0,88), а СС смертність знизилася на 25% (BP 0,75; 95% ДІ 0,60–0,94) [37].

У дослідженні VICTORIA верицигуат виявив загальний профіль безпеки, зіставний із плацебо (у тому числі щодо показників артеріальної гіпотензії, синкопе та гіперкаліємії). Також у дослідженні VICTORIA була показана висока прихильність до досліджуваного препарату. Адже приблизно через 12 місяців цільова доза верицигуату 10 мг була досягнута у 89,2% (що майже збігається з 91,4% досягненням цільової дози плацебо). Загальна частка пацієнтів, в яких виникли побічні явища, була однаковою в обох когортах [35].

Місце верицигуату в сучасній стратегії лікування ХСН зі зниженою ФВЛШ після декомпенсації

Лікування ХСН передбачає залучення якомога більшої кількості шляхів впливу на патогенез даного синдрому з метою досягнення бажаних клінічних ефектів.

За сучасними уявленнями, зниження насосної функції серця викликає зменшення аферентної імпульсації від волюмо- і барорецепторів, наслідком чого є стимуляція пресорних систем [42, 43]: відбувається компенсаторна гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпато-адреналової системи (САС), продукції вазопресину, ендотеліну, яка супроводжується контррегуляторними ефектами, опосередкованими насамперед натрійуретичними пептидами (передсердний, мозковий, ендотеліальний) [38–41]. На першому етапі гіперактивація вищезазначених нейрогормонів стимулює захисні механізми. Розвиваються так звана компенсаторна, або «тоногенна», дилатація ЛШ, його компенсаторна гіпертрофія, компенсаторна тахікардія, а також системна вазоконстрикція, спрямована на підтримання належного перфузійного тиску. Водночас відбувається посилення секреції натрійуретичних пептидів (НУП), що чинять вищезазначені контррегуляторні ефекти (системна вазодилатація, антипроліферативний ефект, збільшення екскреції натрію і води). Утім надалі відбувається виснаження цих компенсаторних механізмів, які на даному етапі еволюції СН вже не здатні належним чином протидіяти дедалі зростаючій гіперактивації нейрогормонів, насамперед САС і РААС. Саме з подібною ситуацією можна пов'язати відсутність достатнього ефекту підходів, пов'язаних, у тому числі, зі стимуляцією контррегуляторної складової патогенезу СН. Це передусім стосується пацієнтів із тяжкою СН. Так, у нещодавно завершеному дослідженні LIFE [46] застосування комбінованої блокади РААС і неприлізину (відповідального за руйнування НУП)

у пацієнтів із ХСН II–IV класу за NYHA, в яких медіана ФВЛШ становила 20%, не супроводжувалися ані покращенням клінічного прогнозу, ані зниженням рівня NT-proBNP [46].

Вірогідно, підходи, пов'язані як із пригніченням нейрогуморальних систем, так і з активуванням НУП, досягли певного плато у своїх терапевтичних можливостях щодо пацієнтів із тяжким прогресуючим перебігом ХСН. Тому виникла потреба пошуку додаткових шляхів впливу на ХСН, які би не були пов'язані з впливом на нейрогуморальні системи.

Як зазначалося вище, одним із ключових механізмів прогресування ХСН є порушення функціонування внутрішньоклітинної сигнальної системи NO-рГЦ-цГМФ, що відбувається в умовах оксидантного стресу та дисфункції ендотелію [33].

Із цієї точки зору, додатковий вплив на інший шлях патогенезу ХСН, а саме на сигнальну систему NO-рГЦ-цГМФ, розглядається як клінічно вигідний. На відміну від нейрогуморальних антагоністів, що впливають на системні компенсаторні механізми при ХСН, верицигуат чинить вплив на порушений сигнальний шлях у патофізіології ХСН, відновлюючи адекватне функціонування внутрішньоклітинної фізіологічної ланки NO-рГЦ-цГМФ в органах-мішенях (серце, судини, нирки).

Доцільність використання верицигуату в лікуванні пацієнтів зі ХСН із зниженою ФВ зазначена у настанові Європейського товариства кардіологів із серцевої недостатності (ESC, 2021) у наступному формулюванні: у пацієнтів із СН II–IV класу за NYHA, в яких спостерігається погіршення симптомів СН, незважаючи на лікування іАПФ (або інгібітором рецепторів ангіотензину/неприлізину), бета-блокаторами і АМР, можна розглянути призначення верицигуату для зменшення ризику смерті від серцево-судинних захворювань або госпіталізацій унаслідок СН [15].

Крім того, Консенсус HFA-ESC 2021 [26] з профілізації лікування пацієнтів із СНзНФВ зазначає, що призначення верицигуату як прогноз-модифікуючого засобу може бути корисним: у пацієнтів із погіршенням клінічного перебігу хвороби попри прийом ОМТ; у пацієнтів, які не можуть отримувати один із компонентів ОМТ у зв'язку з протипоказаннями або непереносимістю, а також у госпіталізованих пацієнтів із залишковими застійними явищами на етапі перед випискою зі стаціонару.

Таким чином, застосування верицигуату відкриває нові можливості у покращенні клінічного прогнозу в пацієнтів із СНзНФВ, схильної до прогресування попри базове лікування нейрогуморальними антагоністами.

Резолюція Ради експертів

1. Використання верицигуату є принципово новим підходом у лікуванні пацієнтів із СНзНФВ, що прогресує.

2. Оскільки сучасне лікування ХСН передбачає вплив на різні ланки її патогенезу, додатковий інноваційний підхід, а саме відновлення функціонування сигнальної системи NO-рГЦ-цГМФ, є перспективним

із боку покращення клінічного перебігу СН, та, як доведено РКД VICTORIA, має сприятливий прогноз-модулюючий ефект

3. Застосування верицигуату для лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ базується на даних доказової медицини і рекомендоване експертами ESC у настанові із серцевої недостатності 2021 року з метою зменшення ризику смерті від серцево-судинних причин або госпіталізацій унаслідок СН.

4. Призначення верицигуату як прогноз-модифікуючого засобу може бути корисним: у пацієнтів із погіршенням клінічного перебігу хвороби попри

прийом ОМТ; у пацієнтів, які не можуть отримувати один із компонентів ОМТ у зв'язку з протипоказаннями або непереносимістю, а також у госпіталізованих пацієнтів із залишковими застійними явищами на етапі перед випискою зі стаціонару.

5. Впровадження в Україні зазначеного нового підходу вбачається перспективним, оскільки надає можливість знизити частоту госпіталізацій із приводу СН та СС смертність у пацієнтів із СНзНФВ, яка характеризується прогресуючим перебігом, незважаючи на лікування нейрогуморальними антагоністами.

Література

1. Conrad N., Judge A., Tran J., Mohseni H., Hedgecott D., Crespillo A.P. et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
3. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646-659.
4. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
5. Smeets M., Vaes B., Mamouris P., Van Den Akker M., Van Pottelbergh G. et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
6. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
7. van Riet E.E., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A., van der Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772-777.
8. van Riet E.E., Hoes A.W., Wagenaar K.P., Limburg A., Landman M.A., Rutten F.H. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
9. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
10. Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H., Matias F., de Sousa A., Oliveira A., EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-539.
11. Bibbins-Domingo K., Pletcher M.J., Lin F., Vittinghoff E., Gardin J.M., Arynchyn A., Lewis C.E., Williams O.D., Hulley S.B. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med* 2009;360:1179-1190.
12. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C., Straus S.M., Hofman A., Deckers J.W., Witteman J.C., Stricker B.H. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-1619.
13. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam C.S.P., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
14. Лашкул Д.А. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування ХСН ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок. УДК 616.12-008.46-036.12-02:616-005.4)-06:616.61-008.64.
15. Theresa A., McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* (2021) 00, 1128 doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
16. Benjamin E.J., Paul Muntner, Alvaro Alonso, Marcio S. Bittencourt et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
17. Butler J. et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-944.
18. McMurray J.J. et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
19. Butler J. et al. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1991-1993.
20. McMurray J.J. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
21. Packer M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
22. Teerlink J.R. et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
23. Amr Abdin Stefan D. Anker, Javed Butler et al. «Time is prognosis» in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor *ESC Heart Failure* 2021 DOI: 10.1002/ehf2.13646.
24. Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 00, 1128 doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

25. Thorvaldsen T., Benson L., Dahlström U. et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 503-511.
26. Rosano G., Moura B., Metra M. et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23; 872-881. doi:10.1002/ejhf.2206.
27. Mullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., Mueller C., Lassus J., Tang W.H. et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22: 584-603.
28. Rossignol P., Lainscak M., Crespo-Leiro M. et al. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1378-1389.
29. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A. et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1338-1352.
30. Greene S.J. et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351-366.
31. Boehringer Ingelheim International GmbH. Jardiance (empagliflozin) Summary of Product Characteristics. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf [accessed April 2021].
32. AstraZeneca AB. Farxiga (dapagliflozin) Summary of Product Characteristics. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farxiga-epar-product-information_en.pdf [accessed April 2021].
33. Michele Emdin, MD, PHD, Alberto Aimo, MD, Vincenzo Castiglione, MD, Giuseppe Vergaro, MD, PHD et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* VOL. 76, № 15, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.031>.
34. Armstrong P.W. et al. A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator *JACC Heart Fail*. 2018;6(2):96-104.
35. Paul W. Armstrong, MD, Burkert Pieske, MD, Kevin J. Anstrom et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, *N Engl J Med*. May 14, 2020 vol. 382, № 20; doi:10.1056/NEJMoa1915928.
36. Savarese G. et al. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2018;6:246-256.
37. Justin A. Ezekowitz, Christopher M. O'Connor, Richard W. Troughton et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study *JACC*. 2020;8:931-939.
38. Cannavo A., Liccardo D., Eguchi A. et al. Myocardial pathology induced by aldosterone is dependent on non-canonical activities of G protein-coupled receptor kinases. *Nat Commun*. 2016 Mar 2; (7): 10877. doi:10.1038/ncomms10877.
39. Koenig J.B., Jaffe I.Z. Direct role for smooth muscle cell mineralocorticoid receptors in vascular remodeling: novel mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep*. 2014; (16): 427. doi: 10.1007/s11906-014-0427-y.
40. Губарева И.В. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность: нейрогуморальные, гемодинамические предикторы ремоделирования сердца и формирования диастолической дисфункции. Автореф. диссер. д.м.н. 2016; 47 с.
41. Fukuda H., Suwa H., Nakano A. et al. Non-linear Equation using Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels to Predict Cardiovascular Outcomes in Patients with Heart Failure. *Sci Rep*. 2016 Nov 15; (6): 37073. doi: 10.1038/srep37073.
42. William W., Parmley MD. Pathophysiology and current therapy of chronic heart failure. *JACC*. 1989;13 (4):771-85.
43. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015; Mar 13; 116 (6): 960-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
44. Ferguson D.W., Berg W.J., Roach P.J., Oren R.M., Mark A.L. Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol*. 1992 Feb 15;69(5):523-531.
45. Сторжаков Г.И., Утешев Д.Б. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2000;(4):131-134.
46. Douglas L. Mann, MD; Michael M. Givertz et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. November 3, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.4567.
47. Cooke J., Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? // *Arterioscler.Thromb*. 1994;14:653D655.
48. Luscher T.F., Wenzel R.R., Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin // *Eur. Heart J*. 1995;May;16:51D59.
49. Torre D'Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996;27:1201D 1207.
50. Brutsaert D.L. *Physiol Rev*. 2003;83(1):59-115.
51. Boerrigter G et al. *Handb Exp Pharmacol*. 2009. doi:10.1007/978-3-540-68964-5-21.
52. Balligand J.L. and Cannon P.J. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.1997;17(10):1846-1858.
53. Fulton D.J.R. et al. *Antioxidants (Basel)*. 2017;6(3):E54.