

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

НАЗАРОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ

**ПОТЕНЦИАЛ ОПТИМИЗАЦИИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХСН: ТАКТИКА ВНЕДРЕНИЯ, БАРЬЕРЫ ДЛЯ
НАЗНАЧЕНИЯ, ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
Кобалава Жанна Давидовна

Москва
2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Острая декомпенсация ХСН – актуальность проблемы, основные аспекты эпидемиологии и клинического течения	10
1.2. Базисная терапия ХСН: возможности и проблемы применения.....	11
1.3. Эволюция роли препаратов базисной терапии при ОДХСН.....	16
1.4. Применение базисной терапии при ОДХСН: данные реальной клинической практики	19
1.5. Барьеры для назначения медикаментозной терапии СН	26
1.5. Роль фенотипирования пациентов с СН по параметрам гемодинамики и функции почек	30
1.6. Интегральная оценка терапии ХСН	35
1.7. Тактика оптимизации базисной терапии ХСН, роль госпитального этапа	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн исследования.	47
2.2. Методы исследования.....	48
2.2.1. Общеклиническое обследование в Центре Сердечной Недостаточности	48
2.2.2. Оценка интенсивности базисной терапии в наблюдательной части исследования.....	49
2.2.3. Определение барьеров к назначению и титрации терапии в наблюдательной части исследования, фенотипирование по профилям гемодинамики и функции почек.....	50
2.5. Характеристика пациентов в наблюдательной части исследования.	51
2.6. Основные исходы у пациентов в наблюдательной части исследования и структура летальности.	55
2.7. Характеристика пациентов в интервенционной части исследования	56
2.8. Статистический анализ результатов исследования	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Базисная терапия ХСН в наблюдательной части исследования	59
3.1.1. Частота назначения и дозировки препаратов базисной терапии	59
3.1.2. Интегральная оценка базисной терапии СН на госпитальных этапах ..	66
3.1.3. Анализ базисной терапии по времени включения пациентов.....	69
3.1.4. Различия базисной терапии фенотипов ХСН по ФВ ЛЖ	73

3.1.5. Показатели, ассоциированные с интенсивностью базисной терапии СН на догоспитальном этапе	78
3.1.6. Предикторы интенсивности базисной терапии СН при выписке	80
3.1.7. Базисная терапия на амбулаторном этапе	82
3.2. Базисная терапия ХСН в интервенционной части исследования	84
3.3. Барьеры к назначению и титрации базисной терапии ХСН в наблюдательной части исследования.....	86
3.2.1. Индивидуальные противопоказания и ограничения для применения базисной терапии ХСН	86
3.2.2. Барьеры, связанные с гемодинамикой и почечной функцией, на стационарном этапе: частота встречаемости	87
3.2.3. Профили ограничений и противопоказаний по группам препаратов ...	92
3.2.4. Неприверженность пациентов к терапии СН: частота встречаемости, клинические ассоциации, прогностическая роль	93
3.3. Барьеры при протоколированной терапии СН на амбулаторном этапе...	99
3.4. Фенотипы гемодинамики и почечной функции у пациентов с ОДСН...	101
3.4.1. Фенотипирование по АСН ЕОК.	101
3.4.2. Полное профилирование по гемодинамике и почечной функции.....	102
3.4.3. Характеристика основных профилей гемодинамики и функции почек	106
3.5. Профилирование по медианным показателям гемодинамики	119
3.6. Прогностическое значение базисной терапии при ОДХСН в наблюдательной части исследования.....	121
3.6.1. Сравнение прогностических возможностей интегральных шкал базисной терапии ХСН	121
3.6.2. Результаты многофакторного анализа	129
3.6.3. Анализ в подгруппах.....	130
3.7. Клинический пример ведения пациента с несоответствием клинических и predetermined критериев безопасности в рамках протоколированного назначения терапии.....	133
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	136
ВЫВОДЫ.....	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	153
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) охватывает до 8,1% населения России и характеризуется неблагоприятным прогнозом: при III–IV функциональном классе (ФК) по NYHA (New York Heart Association) медиана времени дожития всего 3,8 года[1]. Квадротерапия СН может снизить риск смерти на 73% за 2 года применения[2], но она наиболее изучена и имеет высокий класс рекомендаций при стабильной ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (ХСНнФВ). Реальная клиническая практика не соответствует рекомендациям: полнодозовую оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) получает около 1% пациентов по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН и крупных зарубежных регистров[3, 4]. Ключевыми барьерами для ОМТ предполагаются неприверженность пациентов к терапии[5], клиническая инерция[6] физиологические барьеры, для которых предложено фенотипировать пациентов по гемодинамике и почечной функции[7, 8]. Интегральные шкалы базисной терапии ХСН, как метрика интенсивности терапии[9], могут помочь в объективизации ее оценки и прогноза пациента[10], преодолении барьеров[11]. Другим перспективным методом являются протоколы терапии[12].

Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) затрагивает значительное число пациентов[13] и наносит наибольший прямой экономический ущерб[14]. Госпитализация при ОДХСН и «уязвимый» период после нее связаны с крайне неблагоприятным прогнозом[15, 16]. Ведение пациента в период ОДХСН концентрируется вокруг устранения застоя, который является одним из главных факторов риска нежелательных исходов[17] и одним из барьеров для ОМТ. При этом диуретикоцентрический подход не приводит к улучшению прогноза[18]. Напротив, интенсивное назначение препаратов базисной терапии при ОДХСН безопасно и улучшает прогноз[19], независимо от ФВ ЛЖ[20]. В связи с этим оптимизация базисной терапии при ОДХСН получила высокий класс рекомендаций, а подход нейрогуморальной блокады стал ключевым[18, 21]. В реальной практике госпитальный период является критическим для оптимизации терапии[22] и определяющим для амбулаторного этапа[23]. Тем не менее конкретные цели терапии на этапах госпитализации и при выписке не сформулированы.

Степень разработанности темы

Назначение препаратов базисной терапии в рамках рандомизированных клинических исследований и в реальной практике изучено меньше, чем при стабильной ХСН. Исследования характеризуются значительными ограничениями и гетерогенностью

или не учитывают все классы квадротерапии. В большинстве исследований описана терапия только на отдельном этапе госпитального ведения или игнорируются данные о титрации. Поднимается вопрос о времени и порядке интенсификации терапии на госпитальном этапе[24, 25]. В целом, отмечается недостаточное назначение базисной терапии СН у пациентов при выписке, в малых дозах[26, 27], как и низкая приверженность пациентов с ХСН к приему терапии[28], но при этом отмечается положительное прогностическое влияние ОМТ[25, 26].

При исследовании барьеров методы их выделения разнятся, а подход с выделением фенотипов исключает часть пациентов или приводит к усложнению методологии, но не улучшает назначение базисной терапии СН[29, 30]. Для неприверженности обсуждается вопрос выбора, валидации метода оценки и несогласованности результатов[28]. Интегральные шкалы базисной терапии СН многообразны и гетерогенны[31, 32], а их валидность ограничена, практически нет сравнения шкал[33]. Таким образом, не известна оптимальная интенсивность терапии при госпитализации и способ ее оценки. Использование специальных протоколов по интенсификации терапии СН[34, 35] сопряжено со сложностью и индивидуальностью титрации терапии, отсутствует единый общепринятый подход. Влияние застоя, как барьера для терапии СН, изучено в единичных работах[36]. Субклинический застой с этой точки зрения не изучен.

Цель исследования

У пациентов с ОДХСН изучить возможность применения режима ранней интенсификации, барьеры к назначению, эффективность и прогностическую значимость оптимальной базисной терапии СН.

Задачи исследования

У пациентов с ОДХСН:

1. Охарактеризовать компоненты и дать интегральную характеристику базисной медикаментозной терапии СН в госпитальный и амбулаторный периоды.
2. Определить клинико-демографические и лабораторно-инструментальные ассоциации базисной терапии СН, детерминанты ее интенсивности при выписке.
3. Оценить барьеры к назначению терапии на госпитальных этапах.
4. Исследовать эффективность и барьеры к достижению оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при протоколированной тактике терапии СН в период стабилизации и ранний период после выписки.
5. Оценить влияние остаточного и субклинического застоя на эффективность базисной терапии СН.

6. Изучить прогностическую ценность интегральной характеристики базисной терапии СН в отношении повторных госпитализаций с СН и общей смертности через 180 и 365 дней.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ОДХСН проведен анализ назначения современной базисной терапии СН на всех этапах ведения пациента, охарактеризованы особенности назначения отдельных классов препаратов в зависимости от фенотипа по ФВ ЛЖ.

Впервые на российской популяции пациентов с ОДХСН апробированы интегральные шкалы терапии СН, проведено сравнительное исследование их прогностической роли, определены пороговые значения интенсивности терапии при выписке и оценены ее предикторы.

Изучена связь интенсивности терапии до госпитализации с характеристиками пациентов при поступлении в стационар, в т. ч. с натрийурезом.

Впервые показано, что эффективность интенсивной базисной терапии ОДХСН не зависит от остаточного и субклинического застоя при выписке. Впервые в отечественной практике у пациентов с ОДХСН выполнена комплексная оценка барьеров к назначению квадротерапии СН на госпитальных этапах. Определена возможность оптимизации терапии у большинства пациентов.

Впервые продемонстрированы особенности отдельных фенотипов у пациентов российской популяции при использовании этого подхода.

Впервые изучено применение опросников приверженности по шкалам Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ) и 5-Item Medication Adherence Report Scale (MARS-5) у пациентов с СН на госпитальном этапе в России, определены факторы, связанные с низкой приверженностью, описана связь неприверженности к терапии с риском повторной госпитализации. Определена высокая роль социального фактора при применении терапии у пациентов с ОДХСН.

Впервые в отечественной практике изучена возможность и подтверждена высокая эффективность применения протоколированной титрации квадротерапии СН в период стабилизации ОДХСН и в ранний период после выписки.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования обосновывают необходимость ранней интенсификации базисной терапии при ОДХСН у абсолютного большинства пациентов с целью достижения ОМТ и снижения рисков нежелательных исходов после выписки. Интенсификация не должна откладываться ради достижения эуволемии или в зависимости от ФВ ЛЖ.

Интегральная шкала simple GDMT (sGDMT) может быть использована с целью объективизации терапии и прогнозирования рисков нежелательных исходов. Комплексная оценка барьеров для назначения базисной терапии СН, в т. ч. приверженности к ней, является необходимой для их преодоления, персонализации тактики лечения и выявления пациентов высокого риска нежелательных исходов. В план лечения нужно включать как методы обучения пациентов, так и вовлечение родственников и другие меры психологической и социальной поддержки. Внедрение специализированных протоколов титрации базисной терапии СН необходимо для качественной и быстрой ее оптимизации у пациентов с ОДХСН.

Методология и методы исследования

В проспективное исследование включены 760 пациентов, госпитализированных с ОДХСН в многопрофильную скоруюпомощную университетскую клиническую больницу в период с 01.11.2020 по 01.07.2023 гг. Набор использованных методов исследования соответствует методологическому уровню обследования пациентов сердечно-сосудистого профиля. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Протоколированная титрация базисной терапии СН позволяет достичь полнодозовой квадротерапии у 34,1% пациентов к 6 неделе после выписки, а при ведении пациентов вне протокола достижение оптимальной медикаментозной терапии не наблюдается, хотя и есть повышение интенсивности терапии за время госпитализации до 5 баллов sGDMT с наибольшей интенсификацией терапии в ранний период госпитализации. Достижение более интенсивной терапии в обоих случаях зависит от успеха титрации на ранних этапах.
2. Интегральная оценка базисной терапии СН по шкале sGDMT превосходит альтернативные оценки в возможности прогнозирования риска основных нежелательных исходов у пациентов после ОДХСН. Наименьшим оптимальным значением является 5 баллов при выписке, что независимо ассоциировано со снижением относительного риска смерти на 46% в течение года (ОР 0,538 (95%ДИ 0,363; 0,796) $P=0,002$).
3. Эффективность интенсивной медикаментозной терапии ОДХСН не зависит от ФВ ЛЖ и выраженности клинического и субклинического остаточного застоя при выписке, определенного в том числе с помощью инструментальных методов.

4. Барьеры, связанные с гемодинамикой и почечной функцией, на стационарном этапе встречаются у 44,4% пациентов. К моменту выписки 86% пациентов, госпитализированных с ОДХСН, не имеют противопоказаний к назначению квадротерапии, при этом 4,4–64,9% пациентов не получают соответствующий класс препаратов при выписке при отсутствии противопоказаний. Самым частым предопределенным барьером при протоколированной терапии является повышение NT-proBNP (43,2%), при этом самым частым клиническим барьером является гипотония (49,0%), даже при уровне систолического артериального давления (САД) выше протокольного значения.
5. Фенотипирование пациентов по 11 профилям гемодинамики и функции почек не дает классифицировать 54,7% пациентов при поступлении и 54,4% пациентов при выписке. При профилировании по 108 фенотипам выявляются только 47–55 в зависимости от метода, только 11 фенотипов при поступлении и 12 при выписке представляют $\geq 3\%$ пациентов. Профиль с САД 90–140 мм рт.ст. с частотой сердечных сокращений ЧСС >70 уд/мин, ФП, СКФ 30–59 мл/мин/1,73м² и калием $\leq 5,5$ ммоль/л является самым распространенным. Фенотипы, сочетающие несколько выраженных отклонений гемодинамики и функции почек, встречались редко (0,2–1,2%). Профили с СКФ <30 мл/мин/1,73м² характеризуются наихудшим прогнозом. 44,4% пациента переходят в новый фенотип к моменту выписки.
6. Неприверженность к терапии выявляется при в 32,3–50,3% в зависимости от опросника. Забывчивость является самой частой причиной неприверженности (41,7%). Психосоциальные факторы (тревога по шкале HADS, анамнез злоупотребления алкоголем) ассоциированы с неприверженностью, наличие госпитализаций с СН и имплантируемых сердечных устройств ассоциированы с приверженностью. Неприверженность (шкала MARS-5) прогностически значима у пациентов с ОДХСН. 18,2% пациентов не могут назвать свою терапию и не имеют доступ к ее перечню, а 23,6% зависят от окружающих в приеме терапии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ИКМ МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», а также в практическую работу кардиологических, терапевтических отделений и Центра сердечной недостаточности Университетского клинического центра им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточной выборкой включенной группы пациентов, адекватностью примененных методов обследования, корректным применением методов статистической обработки полученных результатов.

Результаты исследования доложены на международных и российских конференциях: Европейском конгрессе по Сердечной Недостаточности (2025), ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024», национальном конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность 2025".

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ из них Scopus -3, WoS – 2, RSCI -1, ВАК K2 -1.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология согласно пунктам паспорта специальности 13, 14, а именно п. 13 - Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, п. 14 - Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнил анализ проблемы, определил цель и задачи исследования, спланировал план и дизайн проведения исследования, провел сбор клинического материала, производил все инструментальные обследования, создал базу данных, осуществил анализ полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 61 рисунком. Список литературы содержит 138 литературных источников, в том числе 24 отечественных и 114 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острая декомпенсация ХСН – актуальность проблемы, основные аспекты эпидемиологии и клинического течения

СН распространена и затрагивает 1-3% взрослого населения индустриальных стран. Несмотря на стабилизацию уровня встречаемости: 1-20 случаев на 1000 пациенто-лет, в отдельных группах населения ее частота возрастает, например в старшей возрастной группе[13]. В Российской Федерации (РФ) по данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность СН намного выше общих данных по миру и составляет 8,2% по всем функциональным классам. Рост в первую очередь обеспечен высокими функциональными классами (ФК) (III-IV ФК по NYHA)[1].

Отдельной проблемой является рост встречаемости ХСНсФВ по сравнению со стабильным уровнем или даже снижением ХСНнФВ[13].

С момента внедрения в лечебный процесс болезнь-модифицирующих препаратов прогноз при СН улучшился, но все еще подпадает под категорию неблагоприятного: в течение 1 года после выявления СН 15-30% пациентов испытывают летальный исход, 5-летняя смертность составляет 50-75%. При этом отмечается рост несердечно-сосудистой (Не-СС) смертности, хотя сердечно-сосудистая (СС) превалирует в настоящее время[13]. Данные РФ также говорят о неблагоприятном прогнозе, медиана времени дожития составляет от 8,4 лет для пациентов I-II ФК по NYHA до 3,8 лет для III-IV ФК по NYHA[1]. Таким образом, выживаемость пациентов при СН сопоставима или меньше, чем у пациентов с такими формами онкологии как рак простаты у мужчин или рак молочной железы у женщин. Из-за этого можно говорить о «злокачественном» течении СН[37].

СН ассоциирована с высоким расходом ресурсов и средств здравоохранения. Затраты на СН составляют до 25 тыс. Евро в год в западном полушарии и большинство из них являются прямыми: а именно затраты на госпитализации и повторные госпитализации, затраты на Не-СС сопутствующие заболевания. С учетом данных демографии ожидается рост как прямых, так и непрямых затрат, особенно среди пациентов старше 65 лет[13]. В РФ затраты в год на СН составляют 81,86 млрд. руб., при этом так же отмечается, что большинство прямых затрат составляют затраты на госпитализацию и не включают затраты на медикаментозную терапию у большинства пациентов. СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) лидирует по затратам в РФ[38].

С учетом высоких затрат на госпитализации с СН стоит отметить их высокую эпидемиологическую значимость: 1 из 6 пациентов после выявления СН будет госпитализирован в течение 1,5 лет. В общей структуре госпитализаций госпитализации с

СН представляют 1–2%[13]. При этом госпитализации наличие госпитализации в анамнезе у пациента с СН значительно ухудшает прогноз у пациентов с СН: растет риск как смертности, так и повторных госпитализаций, что опять увеличивает затраты здравоохранения. Особенно «уязвим» ранний период после перенесенной госпитализации: в этот момент смертность за 30-90 дней может достигать 10%, что превышает смертность непосредственно в период госпитализации, а годовая смертность после ОДХСН составляет 25-30%[13, 15, 39], повторные госпитализации встречаются 1/4 случаев[39]. Каждая повторная госпитализация ведет к росту риска смерти в 2 раза, а при преодолении порога в 4 госпитализации риск смерти вырастает в 6 раз. Ухудшение течения СН после госпитализации ведет к прогрессивному ухудшению: время между повторными госпитализациями сокращается. Но время между смертью и госпитализацией не зависит значимо от количества госпитализаций[40]. Таким образом, предотвращение любой госпитализации и особенно повторных является основной целью лечения СН, наравне с снижением смертности.

1.2. Базисная терапия ХСН: возможности и проблемы применения

Для пациентов с ХСНнФВ базисной или болезнь-модифицирующей терапии является квадротерапия, состоящая из комбинации АРНИ или иАПФ (а при непереносимости БРА) с БАБ, АМКР и иНГЛТ2[41-44]. Именно эта терапия доказала свою способность улучшать выживаемость, снижать частоту госпитализаций и улучшать качество жизни в крупных РКИ. В сравнении с отсутствием лечения квадротерапия, включающая АРНИ, может риск смерти на 73% за 2 года применения или продлить ожидаемую продолжительность жизни на 6 лет для пациентов в возрасте 55 лет[2].

Для пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ иНГЛТ2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) являются единственной группой препаратов с классом рекомендаций I и наивысшим уровнем доказательности. Однако другие препараты из квадротерапии, хотя с более низким классом рекомендаций и уровнем доказательности, также могут применяться у большинства таких пациентов, особенно при наличии коморбидности с советующими показаниями для назначения[41-44]. При терапии пациентов с ФВ ЛЖ >40% важно помнить, что иНГЛТ2, несмотря на высокий класс рекомендаций, в первую очередь влияют на комбинированный конечный исход при ХСН, но не смогли продемонстрировать достоверное снижение общей смертности. В этом контексте интересен анализ аналогичный вышеприведенному при ХСНнФВ: квадротерапия, включающая АРНИ, дает наибольшее снижение риска СС смертности (на 45%) и госпитализаций с СН (на 60%), в основном за

счет влияния АРНИ, АМКР и иНГЛТ2. Положительный прогностический суммационный эффект при применении квадротерапии больше у пациентов с ХСН_{нФВ}, чем при ХСН_{сФВ}[45].

В недавних исследованиях другие классы препаратов также продемонстрировавшими возможность влиять на прогноз. Например, верицигуат при анализе исследований VICTOR и VICTORIA в дополнение к квадротерапии может увеличивать ожидаемую продолжительность жизни пациента с ХСН_{нФВ} на 0,7 лет[46], а дигитоксин может снижать риск комбинированного исхода при тяжелой ХСН_{нФВ} на 18% по данным исследования DIGIT-HF[47]. Среди пациентов с ФВ ЛЖ >40% нестероидный АМКР финеренон продемонстрировал эффективность сопоставимую с иНГЛТ2 в исследовании FINEARTS-HF[48]. Тем не менее в настоящем квадротерапия в своих целевых дозировках является оптимальной медикаментозной терапией для пациентов с ХСН_{нФВ}, но может также рассматриваться и у пациентов с ФВ ЛЖ >40%, особенно при ХСН_{нФВ}.

Одной из главных проблем, стоящих перед кардиологическим сообществом, является низкая частота применения отдельных классов препаратов базисной терапии ХСН и еще более низкая частота достижения ОМТ в реальной клинической практике даже среди пациентов, у которых эта терапия имеет наибольшую доказательную базу и наиболее выраженный положительный прогностический эффект. О недостаточности применения базисной терапии свидетельствуют множество как зарубежных, так и отечественных регистров и баз данных.

Например, в регистре AMERICCAASS с набором пациентов в 2022–2023 годах из 20 стран Северной и Южной Америки частота назначений иРАС (АРНИ), БАБ, АМКР и иНГЛТ2 среди 1600 амбулаторных пациентов была 78% (26,8%), 71,4%, 56,4% и 34,2% соответственно. У пациентов, включенных в регистр на момент госпитализации с СН (N=900), частота применения базисной терапии была закономерно ниже. Квадротерапию СН при анализе всех пациентов получали 16,9% пациентов во всем спектре ФВ ЛЖ с большей частотой при ХСН_{нФВ}: 21% против 9% при ХСН_{сФВ}. Самым частым вариантом квадротерапии был вариант с включением АРНИ (72,5%), особенно при ХСН_{нФВ}, вторым по частоте был вариант с включением БРА (15,3%) в первую очередь за счет пациентов с ХСН_{сФВ}, у которых этот вариант квадротерапии встречался в 40,3% случаев. Особенности применения ОМТ в зависимости от ФВ ЛЖ идут в соответствии с рекомендациями, однако в целом ОМТ применяется редко даже без анализа достижения целевых дозировок, а

исторически более новые группы препаратов терапии ХСН (АРНИ, АМКР, иНГЛТ2) уступают по частоте применения таким препаратам как иАПФ/БРА и БАБ[49].

В датском регистре (Danish Heart Failure Registry) среди пациентов с диагнозом ХСНнФВ de novo (амбулаторных и госпитальных) в периодах соответствующих выходу рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) с 2008 года по 2021 (последний период наблюдения 2021-2022 гг.) отмечено прогрессивное назначение базисной терапии с 4 по 12 неделю после постановки диагноза. После выхода рекомендаций в 2021 году в среднем пациенты получали 2,76 препарата из 4 рекомендуемых групп. Хотя этот период характеризуется небольшим снижением частоты назначений БАБ по сравнению с периодами ранее (90,4% к 12 неделе после постановки диагноза) и максимальной частотой назначения иРАС (97,8%), частота назначения других групп препаратов все еще значительно отставала и для АМКР составила лишь 52,2%, для иНГЛТ2 35,8%, а для АРНИ только 4,1%. Исследование продемонстрировало интенсификацию болезнью-модифицирующей терапии ХСН во временном срезе. Интересно, что в этом исследовании ранняя инициация ОМТ была ассоциирована со снижением риска смерти по любой и по СС причине, госпитализаций по всем причинам, но не госпитализаций с СН даже при 3-х летнем наблюдении[50].

Итальянский многоцентровой регистр OPTIMA-HF (Optimization of Therapy in the Italian Management of Heart Failure) продемонстрировал более оптимистичные результаты для отдельных классов препаратов. Ретроспективный первоначальный анализ 1390 пациентов ХСНнФВ, включенных в исследование в 2022 году, показал назначение иРАС в 89,1% случаев, при этом АРНИ получали 72% всех пациентов, частота назначения БАБ превышала частоту иРАС (95,1%), а 75,8% и 63,2% пациентов получали АМКР и иНГЛТ2 соответственно. При этом исследователи отметили, что 0,8%, 35,3% и 0,4% пациентов получали БАБ, АМКР и иНГЛТ2, не рекомендуемые для лечения ХСН. Большинство пациентов не получающих терапию не имели противопоказаний для ее назначения: 4,9% иРАС не получали при отсутствии противопоказаний против 4% при их наличии, для БАБ соответственно 4,5% против 0,1%, для АМКР 15,1% против 4,6%, а для иНГЛТ2 31,8% против 3,7%. Несмотря на высокую частоту назначения отдельных классов препаратов, квадротерапия назначалась только в 46,9% случаев, 34,3% получали тройную терапию (чаще АРНИ с БАБ и АМКР), 14,4% двойную и 4,4% монотерапию СН. При этом частота достижения дозировок в 50% и более от целевых для иРАС и БАБ была около 50% пациентов, только 1,1% пациентов среди принимающих квадротерапию с АРНИ достигали

целевых дозировок всех четырех препаратов (0% среди принимающих квадротерапию с иАПФ/БРА)[51].

Одновременно более крупный регистр в Италии OPTIPHARM-HF (The OPTimal PHARMacological therapy for patients with Heart Failure) включивший 3054 пациента, набранных с 2022 по 2024 годы как амбулаторно, так и при выписке после госпитализации с СН (17,7% пациентов) показал более низкую частоту назначения отдельных групп препаратов, кроме иНГЛТ2 среди пациентов с ХСНнФВ по сравнению с данными OPTIMA-HF. иРАС получали 80% (АРНИ 61,3%), БАБ 90,4%, АМКР 72,2%, иНГЛТ2 69,2%. Отмечена большая частота противопоказаний для назначений препаратов при ХСНнФВ: 9,8% для иАПФ/БРА, 15,7% АРНИ, 2,6% для БАБ, 9,4% для АМКР и 6,2% для иНГЛТ2. Частота квадротерапии соответствовала первому итальянскому регистру – 46,6%, а частота полнодозовой ОМТ с АРНИ составила 2,7%. При этом стоит отметить достоверную интенсификацию терапии после посещения врача, ведущего регистр, частота квадротерапии повысилась до 63,8%. Данные нового регистра включили пациентов с ХСНунФВ и ХСНсФВ. Частота назначения иНГЛТ2 была 59,4% и 39,5% соответственно до включения в регистр и увеличилась до 73,9% и 53,5%. При этом иНГЛТ2 уступали БАБ и иРАС по частоте назначений даже после коррекции терапии и были сопоставимы с АМКР. Частота назначения БАБ, АРНИ, АМКР и иНГЛТ2 снижалась с ростом ФВ ЛЖ, достижения целевых дозировок для БАБ и АРНИ была выше при низкой ФВ ЛЖ, но пациенты с сохранной ФВ ЛЖ чаще достигали целевых дозировок иАПФ/БРА. Частота квадротерапии составила 36,3% и 15,8% до включения в регистр для ХСНунФВ и ХСНсФВ соответственно, а после проведения регистрового визита 49,6% и 22,0%. Двойная терапия СН доминировала при сохранной ФВ ЛЖ. Так как именно иНГЛТ2 обязательны для назначения при ФВ ЛЖ >40%, то авторы привели наличие противопоказаний при соответствующих фенотипах ХСН только к ним. Частота противопоказаний к иНГЛТ2 составила 9,7% при ХСНунФВ и 10,9% при ХСНсФВ, что выше, чем при ХСНнФВ. Ведущей причиной неназначения иНГЛТ2 была инфекция мочевыводящих путей или ее симптомы (треть всех пациентов), гипотония была причиной у четверти пациентов и лишь у пятой части пациентов противопоказанием была ХБП. Интересно, что противопоказания для иНГЛТ2 включали также гиперкалиемию и анамнез повышения креатинина. Среди пациентов с ХСНнФВ для БАБ противопоказаниями чаще были брадикардия или АВ блокада (68,9%), гипотония (24,4%), аллергические реакции (4,4%) и легочные заболевания (2,2%), для иАПФ/БРА ведущим противопоказанием была гипотония (60,1%) как и для АРНИ (61,9%), аллергические реакции были в 2,4% и 1,5%, ХБП 29,8% и 28,1%, гиперкалиемия 1,8% и 1,9%, анамнез повышения креатинина 6,0% и 6,7% соответственно

для иАПФ/БРА и АРНИ. АМКР чаще были противопоказаны из-за гиперкалиемии (39,8%) и ХБП (34,8%), но также встречались гипотония (18,0%), анамнез повышения креатинина (3,1%), гинекомастия (3,1%) и аллергические реакции (1,2%). В целом можно отметить, что аллергические реакции встречаются у единичных пациентов, при схожих противопоказаниях для АРНИ и АМКР по калию и СКФ – значительно большее количество в этом регистре пациентов имеют противопоказания по калию для АМКР, чем для АРНИ (64 пациента против 5) при этом по ХБП наоборот 76 пациентов имеют противопоказания по ХБП для АРНИ и 56 для АМКР. Для иНГЛТ2 при ХСНнФВ чаще причиной была также как и при ФВ ЛЖ >40% мочевого инфекция или ее признаки (42,5%), ХБП была чаще противопоказанием, чем при сохранной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ (34,9%), а гипотония наоборот реже (9,4%) и была признана противопоказанием у меньшего числа пациентов, чем у иАПФ/БРА при более высоком значении САД в качестве барьера в практических рекомендациях, анамнез повышения креатинина встречался в 8,5%, а аллергические реакции в 4,7%[52]. Гипотония не является противопоказанием для назначения АМКР, как и гиперкалиемия для иНГЛТ2, но тем не менее засчитываются как обоснование для неназначения. Наконец частота легочных заболеваний в качестве противопоказаний для БАБ демонстрируют, что астма и ХОБЛ в большинстве случаев не ограничивают назначение современной базисной терапии ХСН. Стоит отметить, что в регистре пациенты чаще не получали препараты не из-за противопоказаний, а из-за других причин, чаще неизвестных.

В Российской амбулаторной практике частота применения базисной терапии у пациентов с СН разнится в зависимости от региона и времени оценки. При этом при анализе регистров на основе продвинутого ведения пациентов в результате мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи в 2020-2022 гг. в Тюмене и Пермском крае почти все пациенты охвачены иРАС, более 85% пациентов получают БАБ и АМКР, а 43-47% пациентов получают АРНИ, из пациентов с ХСНнФВ 38-45% пациентов получают иНГЛТ2. Таким образом частота квадротерапии при ХСНнФВ составляет 38-43%, при ХСНунФВ 13-21%, ХСНсФВ 8-11%, что выше других аналогичных регистров: иАПФ/БРА 74%, БАБ 52%, АМКР 17,4%, с большим назначением БАБ и АМКР при ХСНнФВ[53].

Результаты современного проспективного наблюдательного регистра «ПРИОРИТЕТ-ХСН» на старте наблюдения при первом визите показало отсутствие терапии у 6,8%, тройная терапия, была у 37,5%, а квадротерапия в 12%, и значительно зависела от ФВ ЛЖ, к третьему визиту частота квадротерапии достигала 28,1%, а при низкой ФВ ЛЖ 47,4%, но менее процента пациентов без противопоказаний для назначения

терапии не получали ни одного болезнь-модифицирующего препарата независимо от фенотипа по ФВ ЛЖ[4].

При этом если оценивать частоту достижения целевых дозировок для иРАС их уровень был стабилен в течение всего исследования – 16,3 до 1 визита (В1) и 18,2 при визите 3 (В3) при больших целевых дозировках у пациентов с ХСНсФВ. Для БАБ 9,4 и 10,9%, для АМКР 22,0–25,9%, для иНГЛТ2 17,7-39,4% до В1 и при В3 соответственно. Последние 2 класса чаще достигали целевых дозировок при ХСНнФВ. Пациенты без приема терапии: 7,3% для иРАС, 12,7% для БАБ, 28,2% для АМКР, 60,6% для иНГЛТ2. Все 4 препарата в целевых дозировках достигали после 3 визита 0,6% пациентов без противопоказаний или 1,2% пациентов ХСНнФВ[4].

Предикторы назначения препаратов базисной терапии после 1 визита в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН для иРАС был больший ИМТ, АГ, дислипидемия и желудочковые нарушения ритма, большая ФВ ЛЖ и СКФ, больший ФК по NYHA. Для БАБ также ИМТ, АГ, дислипидемия, а также анамнез ИМ, госпитализации с СН, СРТ, высокая ЧСС и ФК по NYHA, женский пол, отсутствие ФП и желудочковых аритмий, большая СКФ и меньшая ФВ ЛЖ, отсутствие ХОБЛ. АМКР чаще при более высоком ФК по NYHA при ФП, ХБП (но меньше при СКФ <45 мл/мин/1,73м²) и ХОБЛ, СРТ и женском поле, более высоком САД и ФВ ЛЖ. иНГЛТ2 чаще назначались наоборот мужчинам, при более высоком ИМТ, дислипидемии и СД, ХБП, анамнезе госпитализаций с СН, более высоким ФК по NYHA, ХБП С3, при более молодом возрасте, при меньшем САД и ФВ ЛЖ[4].

Следует помнить, что применение базисной терапии может быть в реальной клинической практике ниже, чем в крупных регистровых исследованиях[54], а также сильно варьируется между медицинскими учреждениями, особенно для новых препаратов[55].

Таким образом, отмечается неадекватно низкая частота применения препаратов в реальной амбулаторной практике, редкая частота достижения ОМТ. Оптимизация применения квадротерапии с учетом отсутствия противопоказаний к ней у пациентов может потенциально предотвратить 1,2 млн смертей в течение года среди пациентов ХСНнФВ всего мира[56]. Следует изучить как причины, так и альтернативные тактики применения и титрации базисной терапии ХСН.

1.3. Эволюция роли препаратов базисной терапии при ОДХСН

Еще в рекомендациях ЕОК 2008 года в качестве комментария упоминается предпочтительность продолжения назначенных ранее иАПФ/БРА и БАБ при ОДХСН или

их инициация до выписки[57]. В 2012 году эта позиция была дополнена необходимостью назначения как можно раньше после стабилизации, необходимостью титрации насколько это возможно до выписки вместе с составлением плана полной титрации в дальнейшем[58]. Однако эти предложения не носили характера строгой рекомендации с соответствующим уровнем и классом. В рекомендациях АССН/АНА 2013 года с классом I и уровнем доказательности B появились рекомендации по сохранению базисной терапии во время госпитализации и инициации БАБ при стабилизации состояния, с небольшими уточнениями позиций в рекомендациях 2022 года АНА/АСС/НФСА и присвоения уровня рекомендаций B-NR[43, 59]. В 2016 году с классом I и уровнем доказательности C ЕОК рекомендовано продолжение доказательной базисной терапии во время госпитализации по поводу ухудшения ХСНнФВ и рекомендована попытка инициация такой терапии у пациентов с *de novo* ХСНнФВ также после стабилизации[60]. Основное внимание терапии ОСН/ОДХСН в этих рекомендациях фокусировалось на первых фазах ведения пациента и соответственно на кислородотерапии, диуретиках, вазодилататорах, в меньшей степени на инотропах, вазопрессорах и механической поддержке.

Второстепенная позиция базисной терапии СН во время декомпенсации была обусловлена ведущим клиническим проявлением ОДХСН в виде застоя и отсутствием проспективных РКИ по применению этих препаратов у таких пациентов. Проблема улучшения прогноза является одной из наиболее актуальных для пациентов с ОСН/ОДХСН. Несмотря на неоднократные попытки применения новых препаратов, основанных на вазодилатации, натрийурезе, акварезе или инотропных свойствах (Ролофиллин, Нисеритид, Уларитид, Серелексин, Толваптан, Милренон и другие) ни один вариант терапии не смог показать улучшение прогноза при ОСН/ОДХСН[61]. Хотя остаточный застой является одним из значимых предикторов нежелательных исходов у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации, тактики улучшения диуретической терапии не продемонстрировали достоверное улучшение прогноза даже в современных РКИ по натрийурезу: ENACT-HF и PUSH-AHF. Напротив, череда исследований по применению препаратов базисной терапии с АРНИ (PIONEER-HF, TRANSITION) и иНГЛТ2 (SOLOIST-WHF, EMPULSE и другие) и даже БАБ (IMPACT-MI) при своих ограничениях дали четкий сигнал о возможной клинической и прогностической пользе назначения этих препаратов во время госпитализации и даже возможно в ее ранние сроки[21].

Определяющим доказательством необходимости применения базисной терапии при ОДХСН стал результат РКИ STRONG-HF[19]. В рамках исследования оценивался протокол назначения половинных дозировок иРАС+БАБ+АМКР перед выпиской после ОДХСН и

достижения максимальных дозировок за 2 недели под строгим контролем клинического статуса и лабораторных показателей, в т.ч. по NT-proBNP во время очного амбулаторного посещения врача-исследователя. При наличии барьеров к титрации могла быть и более поздняя (всего отводилось 4 визита в течение 6 недель), однако даже более медленный темп при таком подходе позволял внедрить ОМТ еще во время «уязвимого» периода после ОДХСН[19].

В исследование было включено 1078 пациентов, госпитализированных с ОСН/ОДСН. Рандомизированные пациенты в группу высокоинтенсивной терапии (N=542) за счет значительно более частого достижения поолнодозовой терапии продемонстрировали за 180 дней наблюдения значительное снижение риска клинических неблагоприятных исходов: риск первичной конечной точки снизился на 34% (комбинация общей смертности и/или госпитализации с ХСН - ОР составило 0,66 (95%ДИ 0,50; 0,86)), а абсолютное снижение риска составило 8,1%. Стоит отметить, что исследование было прекращено досрочно в связи с очевидной пользой. При этом интенсивный режим титрации в STRONG-HF не показал значимого роста тяжёлых нежелательных явлений, хотя закономерно чаще были легкие нежелательные явления. Следует помнить и специфических критериях включения и исключения, которые являются основными физиологическими барьерами для терапии в реальной практике и таким образом снижают генерализуемость полученных результатов на всю популяцию ОДХСН.

Тем не менее результаты этого исследования стали одной из главных причин обновления рекомендаций ЕОК в 2023 году, в которые была внедрена с высоким классом рекомендации и уровнем доказательности В необходимость интенсивного и быстрого назначения базисной терапии ХСН пациентам перед выпиской и во время частых амбулаторных посещений врача в течение 6 недель после выписки[42].

Однако рекомендации не дают однозначного ответа на вопросы: как, в каком количестве, когда и у кого применять препараты базисной терапии во время ОДХСН.

Определенную сложность для применения базисной терапии во время госпитализации представляет неопределенность критериев стабилизации пациента[62]. Например, рекомендации ЕОК вводили понятие гемодинамической стабилизации[60], а рекомендации американских обществ описывали стабильным пациента после оптимизации волемического статуса, который не нуждается во внутривенной терапии, включая диуретики[59]. Более современная позиция предполагает следующие условия для инициации базисной терапии при ОДХСН: гемодинамическая стабильность (стабильное АД, обычно >90-100 мм рт.ст., отсутствие симптомов гипотонии и необходимости во внутривенной вазоактивной терапии), стабильность ключевых лабораторных параметров,

стабильность диуретического ответа без необходимости увеличения внутривенного диуретика как минимум в течение 24 часов[62].

С другой стороны, многокомпонентность современной базисной терапии также поднимает вопросы порядка и времени назначения препаратов у пациентов с ХСН, что в условиях ограниченного времени госпитализации является еще более актуальным[63].

1.4. Применение базисной терапии при ОДХСН: данные реальной клинической практики

Российские данные по применению базисной терапии при острой декомпенсации сердечной недостаточности ограничены более ранними годами, немногочисленны и часто ограничены одним центром.

Так анализ 202 медицинских карт 2019 года в областном клиническом кардиологическом центре города Рязань показал назначение иРАС при выписке из стационара в 84,2% с целевыми дозировками иАПФ 7,5% при ХСНнФВ, самым частым ограничением достижения целевой дозировки в 35,7% случаев была гипотония, определяемая как САД <110 мм рт.ст. БАБ были назначены в 76,2% случаев, частота противопоказаний составила 5,4%. Только 7,6% пациентов ХСНнФВ достигли целевых дозировок при выписке из стационара, но только 10% в выписке была указана необходимость их титрации. АМКР назначались в 78,7% случаев, ограничением являлись гиперкалиемия, гипонатриемия и снижение клиренса креатинина <10 мл/мин. Тройная терапия при ХСНнФВ была назначена в 64,3%[64].

Анализ 507 выписных и посмертных эпикризов пациентов в городе Санкт-Петербург в 2019–2020 гг. также демонстрирует высокую частоту назначения иРАС: назначались во время госпитализации в 93,3% пациентов, БАБ у 85,4%, АМКР у 78,7%, тройная терапия была в 54,1% случаев при ХСНнФВ/ХСНунФВ и отсутствии противопоказаний. Однако ранний амбулаторный визит указан всего в 10% случаев, а титрация терапии в 8,2%[27]. Объективными противопоказаниями к назначению базисной терапии (без учета иНГЛТ2) были САД <85 мм рт.ст., ЧСС <50 уд/мин, калий <5,5 ммоль/л, креатинин <310 мкмоль/л[27]. Медиана продолжительности госпитализации составила 14 дней. Гиперкалиемия была в 4,5%, брадикардия 1,6%, повышение креатинина 0,7%

Данные по применению терапии до момента госпитализации можно посмотреть у 315 пациентов из Кемерово в 2020 году: прием БАБ в 53,3%, иАПФ/БРА в 42,2%, АМКР в 24,4%, а иНГЛТ2 в 0,63%, АРНИ не назначались до госпитализации никому[65].

При сравнении терапии в другом регистре в 2021 году по сравнению с 2001 увеличилась частота применения иРАС с 71,9% до 87,7%, в первую очередь за счет БРА и немного за счет АРНИ (1,3%), БАБ с 53,3% до 82,4% и АМКР с 3,3% до 24,4%. Частота тройной нейрогуморальной терапии возросла с 1,9% до 18,6%. Стоит отметить, что анализировались пациенты не только с декомпенсаций, но все пациенты с ХСН, госпитализированные в кардиологический стационар (N=210 и 381 для соответствующих годов)[66].

Анализ национальной когорты пациентов в США TREAT-AHF (Trajectory and Response to Emergently Administered Therapy for Acute Heart Failure) 2016-2022 гг. – пациенты принимали препараты до госпитализации: 41,5% иРАС, 54,6% для БАБ, 14,4% для АМКР, 1,7% для иНГЛТ2, при этом назначение для всех классов больше при ФВ ЛЖ \leq 40%[54]. Для пациентов ХСНнФВ инициация во время госпитализации от пациентов без приема терапии в предыдущие 12 месяцев составляет 60,5% для иРАС, 76,7% для БАБ, 26,7% для АМКР и 5,2% для иНГЛТ2, среди тех кто ранее получал препарат продолжены на госпитальном этапе 77,2% для иРАС, 91,2% для БАБ, 62,3% для АМКР и 43,2% для иНГЛТ2[54]. При выписке иРАС назначены 46,0%, БАБ 62,2%, АМКР 24,4% иНГЛТ2 6,1%. Назначение препаратов к концу исследования (2022 год) выросло за счет АРНИ (26,2%), иНГЛТ2 (15,6%), тройной терапии (17,1%) и квадротерапии (6,0%), хотя паттерны использования иАПФ/БРА, БАБ и АМКР не изменились значимо в течение 7 лет исследования, отсутствие терапии или монотерапия при выписке была рекомендована в 55,0% или 42,8% в 2022 году[54]. Для сравнения в анализе 2021–2022 годов регистра только ХСНнФВ Get With The Guidelines–Heart Failure (GWTG-HF) 20,2% пациентов без формальных противопоказаний к иНГЛТ2 (СКФ <20 мл/мин/1,73м², СД 1 типа, анамнез непереносимости иНГЛТ2) получали их. Факторами ассоциированными с назначением иНГЛТ2 были назначение тройной терапии и СД 2 типа и при комбинации СД 2 типа и ХБП, наоборот пациенты с ХБП реже получали иНГЛТ2 при выписке[55]. Частота квадротерапии составила 9,4%[55].

Назначение тройной терапии или квадротерапии при выписке ассоциировано с анамнезом СН, ИБС и ожирением и было реже у пациентов большего возраста, женского пола или с деменцией[54].

Догоспитальный анализ базисной терапии (N=107) пациентов, поступивших в отделение реанимации в 2020 году, показало одинаковый прием базисных препаратов независимо от возраста. 36,4% получали иАПФ и 24,3% терапию БРА, 2,8% терапию АРНИ, БАБ получали 54,2%, диуретики получали 41,1%. АМКР получали 22,8% пациентов с

ХСНнФВ, остальные же препараты были проанализированы независимо от ФВ ЛЖ. В более старших возрастных группах пациенты получали чаще дигоксин[67].

Анализ в 2013–2014 гг показал что при первой госпитализации (N=177) терапию влияющую на РААС назначали в 85% случаев, 75% получали иАПФ, АМКР, 73% БАБ. Анализ выживаемости показал, что назначение иАПФ и БАБ не влияло на выживаемость, а АМКР и БКК улучшало его, хотя анализ и имеет большое количество ограничений (включение в конечную точку внутригоспитальной смертности, статистический метод обработки). Хотя при анализе подгруппу иАПФ снижали смертность у пациентов со снижением СКФ, БАБ у пациентов только с ХСНнФВ, особенно бисопролол[68].

В панамериканском проспективном наблюдательном исследовании (субанализе пациентов 2022-2023 гг) были оценены как пациенты во время госпитализации, так и пациенты наблюдаемые амбулаторно. Назначение у госпитальных пациентов иРАС составило 64,2% (АРНИ 15,6%), БАБ 55,2%, АМКР 38,9%, иНГЛТ2 18,2%. Квадротерапию получали среди пациентов разных этапов 21% ХСНнФВ, 12,3% ХСНунФВ и 9% пациентов ХСНсФВ[49].

Проспективный анализ реальной практики с псевдорандомизацией 278 пациентов в группы интенсивной терапии перед выпиской (назначение квадротерапии до выписки и титрация после выписки против назначения терапии постепенно и последовательно) показал достоверное уменьшение риска госпитализации в течение 6 месяцев, но не других исходов. Особенностью стратегии назначения в этом госпитали были первоначальное назначение БАБ и иНГЛТ2 в группе интенсивной терапии с добавлением как можно быстрее АРНИ и АМКР, последующая титрация должна была занимать один месяц. Группа постепенного и последовательного назначения составлялась из пациентов, у которых было временное противопоказание для почти одномоментного назначения терапии, что является одним из ограничений исследования. При этом обе группы достигали высоких значений частоты применения всех препаратов квадротерапии через 6 месяцев, а разница была лишь в частоте применения АРНИ[69].

Более того ретроспективное исследование 2022–2024 гг. практики центра четвертого уровня в Колумбии 2051 пациента с ХСНнФВ после псевдорандомизации показало, что раннее назначение квадротерапии СН во время госпитализации (в течение 48 часов от момента поступления) снижало риск госпитализаций с СН и/или смерти на 27% в течение 30 дней, а внутригоспитальную смертность на 71%, в 4 раза повышался шанс на интенсивную терапию при выписке при укорочении времени госпитализации. Таким образом время назначения базисной терапии ХСНнФВ во время ОДХСН не является предопределённым[25].

Во время госпитализации не только назначение препаратов базисной терапии играет роль, но и титрация, что было продемонстрировано в анализе 1655 пациентов при выписке после ОДХСН в 2013-2018 гг. Назначение иРАС, БАБ и АМКР составило 55,9%, 73,4% и 13,8%, но достижение 50% и более доз от целевых составило всего 15,6%, 25,3% и 13,7% соответственно. При этом с улучшением исходов было независимо ассоциировано как с добавлением класса препарата, так и с назначением его в высокой дозе[70].

Рандомизированное клиническое исследование в 161 госпитале в США CONNECT-HF (Care Optimization Through Patient and Hospital Engagement Clinical Trial for Heart Failure), оценивало влияние вмешательств, направленных на улучшение качества помощи пациентам с СН на прогноз. Такие вмешательства затрагивали как этап выписки пациентов с ОДХСНнФВ, так и их передачи на амбулаторный этап и собственно амбулаторный этап. Команды по улучшению качества специфически анализировали недостатки в оказании помощи, проводили обучение врачей и давали план действий, а также обеспечивали аудит и обратную связь в дальнейшем. Такая комплексная программа не привела к улучшению краткосрочных исходов по сравнению со стандартным ведением, в первую очередь за счет отсутствия интенсификации базисной терапии[71]. Вторичный анализ показал даже снижение назначения терапии после выписки. Частота назначения БАБ снизилась с 84% до 78%, иРАС с 73% до 65%, АМКР с 39% до 36%. Назначение иНГЛТ2 в этот период (2017-2020 гг) составило 1,5% при выписке и 2,1% через год после нее. Достижение высоких дозировок ($\geq 50\%$) также несколько снижалось. Хотя процент эскалации терапии был несколько выше, чем частота деэскалации (для иРАС 38 vs 18%, БАБ 35 vs 20%, АМКР 20 vs 13% и иНГЛТ2 1,3 vs 1,0%)[23].

Ретроспективный одноцентровой анализ 391 пациентов из США, госпитализированных с ОДХСНнФВ в академический медицинский центр, при оценке детерминантов интенсивности всей базисной терапии при выписке, а не по отдельным классам терапии, выявил что такими предикторами являются раса и статус наличия места жительства. Анализ был изначально запланирован с упором на роль социо-экономических факторов, а в качестве интенсивности терапии выступала шкала mOMT (modified optimal medical therapy score), оптимальным баллом по этой шкале считался 1 балл – 6% всех пациентов при выписке, 4% пациентов с ХСН *de novo* и 8% пациентов с ранее установленным диагнозом, а 0,75-0,99 баллов считались как околооптимальное значение – 6% пациентов или 7% пациентов с ХСН *de novo* и 6% пациентов с ранее установленным диагнозом. С одной стороны, эти значения показывают редкое достижение ОМТ на госпитальном этапе, с другой оно возможно даже у пациентов с ХСН *de novo*, у которых по данным анализа больший балл по шкале mOMT приводил к снижению смертности и

госпитализаций с СН в течение года после выписки. Тем не менее после поправки на кофакторы достоверным сохранялся комбинированный исход, а отдельные его компоненты имели лишь тенденцию к статистической значимости. Особенности является и больший койко-день, большее АД и ЧСС, меньший уровень креатинина, NT-proBNP и коморбидностей, а также балла mOMT на момент госпитализации у пациентов с впервые выявленной ХСН, что могло повлиять на назначение и эффекты терапии. У пациентов с ранее установленным диагнозом терапия практически не менялась: прирост всего 0,045 баллов за время госпитализации[72]. Хотя социальные и экономические показатели могут влиять на частоту назначения базисной терапии, они не влияют на ее эффективность, что было продемонстрировано на 502 пациентах из групп высокого социального и экономического рисков с ОДХСНнФВ. Риск 30-дневной смертности падал с увеличением количества классов препаратов ОМТ, назначенных при выписке, хотя такой связи и не наблюдалось для регоспитализации с СН, а исследование имеет ряд важных ограничений[73].

Проспективное наблюдательное исследование 203 пациентов с ХСНнФВ в 2021 году разделило пациентов на 2 группы: без приема препаратов базисной терапии до госпитализации (N=126) при наличии ранее установленного диагноза и пациентов, принимавших хотя бы один препарат ранее (N=77). Особенности состояли в большем в процентном отношении представительстве женщин в первой группе по сравнению со второй, в 4 раза чаще встречались употребляющие алкоголь в первой группе, в ней же была тенденция к более частой ФП и повышению АЛТ, но в остальном группы по параметрам гемодинамики, лабораторным и инструментальным показателям, возрасту и коморбидности были сопоставимы. За время госпитализации пациентам первой группы назначалась квадротерапия СН (в рамках локальной практики), что привело к большему среднему снижению АД к моменту выписки в группе 1 по сравнению со второй (20/10 мм рт.ст. против 15,5/10 мм рт.ст.), меньше снижению ЧСС (на 20 уд/мин, против 27 уд/мин), большему снижению веса (4,5 кг против 3 кг), однако различия не были статистически значимы. Хотя динамика креатинина внутри групп за время госпитализации не была значимой: был небольшой прирост, но он был значимо больше в группе 2 (0,1 мг/дл против 0,2 мг/дл, $P=0,02$), уровень калия при этом возрастал в обеих группах незначимо (0,4 ммоль/л против 0,5 ммоль/л) без разницы между группами. При этом в группе 2 также была интенсификация терапии за время госпитализации: повышение частоты назначения иРАС с 75% до 84%, БАБ с 84% до 97% (что парадоксально учитывая отношение к БАБ во время декомпенсации), АМКР с 52% до 95%, иНГЛТ2 с 18% до 83%, последние 2 группы препаратов возросли статистически значимо и в целом большинство пациентов группы 2

также были приведены к рекомендованной терапии, как и пациенты из другой. Прогноз между группами в течение 30 дней значимо не различался, что, как считают авторы исследования, показывает отсутствие зависимости результатов интенсификации терапии на госпитальном этапе от принимаемой терапии ранее[74].

Небольшое исследование на Ближнем Востоке ретроспективно оценило имплементацию терапии СН до и после создания мультидисциплинарной команды СН для пациентов, госпитализированных по причине ОСН (N=157, 2015-2018 гг.). Получившиеся результаты свидетельствуют об ассоциации создания такой команды с большей приверженностью в назначении терапии СН: шанс получить к выписке все три класса рекомендуемых на момент исследования базисных препаратов повысился в 3,3 раза (55,4% пациентов после внедрения команды СН) при сокращении койко-дня на 38% и снижении вероятности повторной госпитализации в течение 30 дней на 70%. Команда СН обеспечила также на 36% более ранний по времени первый амбулаторный визит после выписки в соответствии с рекомендациями. Интересно, что такое вмешательство отразилось в первую очередь на увеличении применения АРНИ, БАБ и АМКР, но не иАПФ/БРА[75].

Даже подключение специалиста по СН во время ведения пациента на госпитальном этапе достаточно для улучшения приверженности к терапии. Это демонстрирует крупный анализ 3 национальных баз данных Великобритании. Из 227 тысяч пациентов с ОСН всего спектра ФВ ЛЖ в 2018-2022 гг. 80% были консультированы во время госпитализации специалистом по СН: 39% мультидисциплинарной командой, 39% врачом, 22% только медсестрой по СН. При выписке такие пациенты на 31% имели выше вероятность получить иРАС, на 14% БАБ и АМКР на 54%, что означало достоверное повышение назначения ОМТ, особенно в случае мультидисциплинарной команды. При этом хотя и немного, но достоверно снижалось назначение диуретиков. Особенности является то, что консультации чаще проводились среди пациентов мужского пола, ХСНнФВ, более молодого возраста. Консультация приводила к удлинению койко-дня в 2 раза даже после поправки на тяжесть пациента, особенно если она проводилась мультидисциплинарной командой. В 2 раза повышалась частота бесшовной передачи на амбулаторный этап в группе консультации. В совокупности такая тактика снижала риск смерти на 8% на госпитальном этапе и на 11% после выписки (кроме группы изолированной консультации медсестрами по СН), влияние сохранялось независимо от учета назначенной терапии, было значимым как при ХСНнФВ, так и при ХСНсФВ, но с большим эффектом в первой группе пациентов. Независимым фактором улучшения прогноза также было посещение медработников после выписки[76].

Положительное влияние на медикаментозную терапию СН во время госпитализации имеет и внедрение чек-листов. Одноцентровое ретроспективное исследование в Корее 2021-2023 гг. сравнило 537 пациентов с подобной формой контроля со 187 пациентами без нее и показало достоверный прирост числа пациентов, которым назначалось 2 и более компонента ОМТ (59,6% против 42,2%, $P < 0,001$) – в основном разница за счет иРАС, БАБ и иНГЛТ2, и интегрального балла терапии (по двум вариантам шкалы адекватности терапии) в группе внедрения чек-листа, что также было ассоциировано с улучшением прогноза, хотя последнее более выражено при ХСНнФВ. Авторы предполагают, что чек-лист в первую очередь повлиял на назначение препаратов, но не их титрацию в дальнейшем[11]. Схожим методом с чек-листом, является внедрение оценочных форм. В небольшом ретроспективном исследовании врачи совместно с медсестрами заполняли такие электронные формуляры, посвященные некоторым особенностям догоспитального и госпитального ведения пациента, а затем врачи просматривали собранные данные и на их основании делали решение о терапии при выписке, а медсестры соответствующе обучали пациента и его семью. Исследование концентрировалось на назначении иНГЛТ2 и показало увеличение назначения этих препаратов на 19% в группе с использованием формуляров. После многофакторного анализа такое вмешательство было независимо ассоциировано с увеличением шанса назначения при выписке в 2 раза, другими факторами были догоспитальный прием иНГЛТ2 (положительная связь) и уровень СРБ (отрицательная связь). Также был значимый прирост иРАС и АМКР[77].

Вероятность приема терапии и достижения высоких дозировок при амбулаторном наблюдении напрямую зависела от назначения на госпитальном этапе, что было самым сильным предиктором. Предикторами неиспользования БАБ через год после выписки были повторные госпитализации с СН и ФП или ТП. Для АРНИ такими предикторами были старший возраст и ХБП. Более низкая ФВ ЛЖ и анамнез ХСН были ассоциированы с использованием АМКР на госпитальном этапе. Назначение иНГЛТ2 было ниже через 12 месяцев у пациентов с высоким креатинином[23].

Таким образом, отмечается высокая гетерогенность как частоты и времени применения, так и результатов использования базисной терапии ОДХСН в реальной клинической практике. Но существует общий тренд на стационарную инициации и титрацию терапии, что согласуется с действующими рекомендациями. Необходимо дальнейшее изучение путей оптимизации назначения базисной терапии СН в стационаре.

1.5. Барьеры для назначения медикаментозной терапии СН

Барьеры для оптимальной терапии ХСН многоуровневые и затрагивают как системные проблемы организации здравоохранения, так и более локальные уровни обеспечения врачебной работы: врачебная инерция, физиологические провопоказания для назначения терапии, неприверженность пациентов.

В целом 82% госпитализированных пациентов подходят для квадротерапии при госпитализации с впервые выявленной ХСНнФВ, а 93% для трехкомпонентной терапии в регистре GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure registry). При этом в 2021–2023 гг. частота назначения квадротерапии была 15,3%, а тройной 41,5%. Полное назначение квадротерапии к моменту выписки должно (согласно РКИ) снизить абсолютный риск смерти к 12 месяцам после выписки на 10,4% (NNT=10) в сравнении с терапией иАПФ/БРА с БАБ и на 24,8% (NNT=4) в сравнении с пациентами без приема базисной терапии[78].

В реальной клинической практике 43-57% отмены препарата на госпитальном этапе не имеет обоснования[54]. В реальной клинической практике частота гипотонии 33-43%, брадикардии 19%, гиперкалиемии 9-12% и ХБП 10-22% (повышение креатинина выше 2,5 мг/дл или снижение СКФ <30 мл/мин)[54]. Частота противопоказаний к назначению болезнь-модифицирующих препаратов в исследовании «ПРИОРИТЕТ-ХСН» целом невысока и составляет 2,2% для иРАС, 4,9% для БАБ (максимально 7,1% при ХСНсФВ), 0,9% для АМКР и 3,2% для иНГЛТ2. При этом стоит отметить специфичность учета противопоказаний (калий >5,5 ммоль/л для иРАС, но не для АМКР, для АМКР была выбрана специфическая СКФ <20 мл/мин/1,73м², бронхиальная астма для БАБ, САД <95 мм рт.ст. для иНГЛТ2). В целом 90,8% не имели противопоказаний для назначения квадротерапии[4].

Барьеры, предположительно ограничивающие назначение и титрацию базисной терапии, являются условными в зависимости от исследователя и часто отличаются в опубликованных работах[79].

При указании причин неназначения терапии непосредственно лечащими врачами, а не исследователями, самой популярной причиной является клиническая стабильность и адекватность контроля симптомов у пациентов: 43-55% в зависимости от класса препарата[80]. Знания врача и его когнитивные установки, опыта играют не последнюю роль в успешности внедрения ОМТ[81].

Предикторами к не назначению базисной терапии могут быть и социальные особенности групп: реже была оптимизация на госпитальном этапе терапии у афроамериканских (но только при учете необходимости назначения гидралазина) и

бездомных пациентов[72]. До 14% пациентов не получают новые классы препаратов из-за их стоимости[80].

Приверженность пациентов к терапии также является одним из главных факторов ее успешности. Отсутствие приверженности высоко распространено и ассоциировано с ухудшением прогноза при ХСН, а причины и факторы многообразны. Неприверженными являются 20–80% пациентов, как в реальной практике, так и в специализированных РКИ[82]. Показательным является исследование STRONG-HF: среди пациентов Нигерии и Мозамбика в условиях частых контактов с врачом в группе вмешательства и отсутствии необходимости приобретать препараты самостоятельно – у 16% к 12 неделям не определялся в крови эналаприлат, у 44% не определялся карведилол[83]. Другим РКИ, показывающим важность приверженности, является исследование POLY-HF[84]: применение политаблетки содержащей БАБ, АМКР и иНГЛТ2 по сравнению с приемом препаратов по-отдельности позволило повысить приверженность к терапии в 1,5 раза и за счет этого и выросшей вероятности достижения ОМТ снизило относительный риск смерти или экстренных обращений с СН на 59% в течение 210 дней наблюдения.

Оценка приверженности к терапии возможна разными способами: прямыми и косвенными. Методы различаются точностью, трудоемкостью и доступностью в рутинной практике. Прямые методы (определение препаратов и их метаболитов в биологических жидкостях, непосредственный контроль приема препарата пациентов или мониторинг приема с помощью разных сенсоров) наиболее объективные и точные, но ряд их характеристик пока ограничивает применимость этих методов малыми клиническими исследованиями. Альтернативными методами являются косвенные – подсчет использованного препарата (в том числе при помощи встроенных в упаковку электронных устройств) и учет реализованных лекарственных препаратов по рецептам, а также использование опросников. Самым часто используемым методом, наиболее удобным и реализуемым в реальной клинической практике являются шкалы и опросники, которые в настоящем составляют основу диагностики приверженности[82, 85].

Опросники, обладают разной специфичностью и чувствительностью, согласованностью и ретестовой надежностью. Более того опросники отличаются сложностью и количеством вопросов, при выборе опросника одним из критериев является его краткость. Ни один из опросников не является полностью объективным, почти все из них переоценивают приверженность или недооценивают обратное состояние пациента – золотого стандарта в настоящем нет[82, 85]. Некоторые краткие лаконичные и универсальные опросники (такие как шкалы Мориски (4-item & 8-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4 и MMAS-8) малодоступны в связи с необходимостью оплаты

для использования, а результаты тестирования на разных группах пациентов противоречивы[85, 86]. Не все опросники валидированы для пациентов с ХСН или валидированы их переводы для русскоязычных пациентов[85]. Некоторые опросники акцентируют внимание не только на приеме терапии, но и на других рекомендациях и поведенческих особенностях пациента, например, рекомендованная в настоящем ЕОК шкала European Heart Failure Self-care Behaviour Scale (EHFScB-9)[82].

Среди доступных популярных опросников[85] по приверженности к терапии наибольшее количество работ по оценке приверженности у пациентов с ХСН по данным электронных научных библиотек PubMed и eLIBRARY.RU при анализе до декабря 2025 года имеет шкала MARS (Medication Adherence Report Scale), чаще в виде 5 вопросов (MARS-5).

Ряд исследований был проведен в настоящем в Эфиопии. В одном из них при оценке 245 пациентов неприверженность присутствовала в 23,7% случаев, 37% пациентов в анамнезе отменяли как минимум один препарат для терапии СН. Факторами ассоциированными с неприверженностью оказались наличие коморбидностей, прием трех и более препаратов и отсутствие супруга, а самыми частыми причинами – улучшение самочувствия (26,7%) и проблема с доступностью лекарств (47,8%)[87]. В другом исследовании оценивалась одновременно приверженность пациентов к терапии и приверженность врачей к рекомендациям. При высокой приверженности пациентов к медикаментозной терапии (74,9%) лишь небольшая часть (16,4%) были выписаны на полноценной квадротерапии в большей мере в связи с низкой приверженностью врачей, которая была хуже у пациентов с большим койко-днем, более высокой ФВ ЛЖ (включены пациенты с ФВ ЛЖ до 50%), отсутствием у пациента возможности получать терапию по страховому механизму, большей коморбидностью и приемом соли пациентом. При этом хорошая приверженность к терапии у пациентов не сопровождалась соответствующей приверженностью к изменению образа жизни. Исследование подчеркивает многоуровневость проблемы достижения ОМТ: от лечащего врача и пациента до системы здравоохранения[88]. Роль системы здравоохранения, условий и уровня жизни в формировании приверженности пациентов к терапии подчеркивается и при исследовании детей с ХСН[89]. Еще одно многоцентровое исследование, объединившее 360 пациентов с ХСН, выявило ассоциацию неприверженности (17,7% пациентов) с нерегулярностью амбулаторного наблюдения, наличием ортопноэ и легочного сердца. Как замечают авторы: устранение симптомов ХСН может быть одним из путей повышения приверженности к терапии[90]. Прогностическая ценность результата опроса по шкале MARS-5 была оценена у 1131 пациентов. В краткосрочной перспективе (до 30 дней) низкая приверженность была

ассоциирована с пятикратным ростом риска повторной госпитализации по данным многофакторного анализа и это на фоне положительной прогностической роли назначения иАПФ/БРА, БАБ и иНГЛТ2 при выписке и отрицательной роли низкой приверженности врача к назначению ОМТ (восьмикратный рост риска)[91].

Исследование в Иране среди 468 пожилых пациентов выявило отрицательную корреляцию между результатами MARS-5 и тяжестью нарушений сна, выраженностью тревоги и депрессии, сложностью принимаемой терапии по данным опросников, а также положительную корреляцию с качеством жизни при ХСН. Большая приверженность к терапии в этом исследовании коррелировала с более развитыми навыками использования информационных технологий в сфере здравоохранения[92].

Небольшое исследование в Швейцарии на 72 пациентах с декомпенсацией ХСН выявило отсутствие связи приверженности со сложностью режима медикаментозной терапии или числом приемов препаратов в течение дня (73,6% пациентов были полностью привержены, самой частой причиной (23,7% пациентов) неприверженности была забывчивость). Авторы не выявили разницы между приверженными и частично приверженными пациентами по числу экстренных обращений с кардиологическими проблемами в течение 180 дней после выписки, хотя полученный результат может быть связан с ограничениями исследования[93].

Приверженность к терапии у пациентов с ХСН связана с определенными убеждениями пациентов, в частности с пониманием зависимости здоровья от медикаментов для ХСН и большей потребности в ней[94].

Шкала характеризуется количественным результатом в 5–25 баллов, где больший балл соответствует большей приверженности. Стоит обратить внимание на разные отрезные значения для определения приверженности в разных работах в связи с отсутствием консенсуса по этому вопросу. Встречаются пограничные значения в 20, 23 и 25 баллов – граница в 20 и 23 баллов выбрана произвольно и на основании ранее проведенных исследований[87, 88, 94], а 25 баллов просто отражает максимально возможную приверженность. Только при использовании отрезной границы в 20 баллов была показана прогностическая ценность шкалы MARS-5[91].

Предпринимаются попытки создания новых шкал для оценки приверженности и их валидации – одна из последних таких шкал, созданных отечественными учеными, является Шкала приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) и ее модифицированный вариант, рекомендованный одноименным обществом для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями[86, 95].

Среди русскоязычных публикаций именно эта шкала наиболее отражена у пациентов с ХСН. Анализ 30 карт амбулаторного исследования COMPLIANCE показал полную приверженность у 60% и отсутствие полной неприверженности, побочные эффекты и сложность режима приема всех лекарств были ведущими причинами неприверженности (каждая 33%). При оценке приверженности к отдельным классам препаратов наибольшая приверженность была к БАБ (86%), наименьшая к иАПФ/БРА (67%), к АМКР были привержены 77%[96]. Позднее уже при анализе 72 пациентов из этого же исследования приверженность уже была ниже – 47%, наличие абсолютной неприверженности у каждого десятого пациента. При этом оценена приверженность повторно через 1 год после первоначального обследования – в основномросло число частично приверженных, однако менялись причины неприверженности: если вначале ведущей было в 38% случаев большое количество назначенных лекарств, то в дальнейшем забывчивость стала основной (40%), которая была также основной и для отдельных групп препаратов. Нежелание принимать большое количество лекарств значимо снижалось в течение года, особенно для иАПФ/БРА[97]. Последнее применение шкалы было продемонстрировано у 65 амбулаторных пациентов с ХСН старшей возрастной группы как с сохранной, так и сниженной ФВ ЛЖ. Приверженность к терапии была у 87,5% пациентов с ФВ ЛЖ<50% и у 57,6% пациентов с ФВ ЛЖ≥50%, с достоверными различиями между группами. Ведущей причиной отсутствия полной приверженности к терапии в 61,1% случаев была забывчивость, другими частыми причинами стали сложность схемы приема и побочные эффекты. Краткость шкалы подчеркивается как безусловная ценность для применения[98]. Следует отметить, что этот опросник не сравнивался у пациентов с ХСН с альтернативными, а также ограничен амбулаторными пациентами. Не достаточно была произведена оценка факторов, влияющих на приверженность, а также не определена прогностическая ценность полученных данных о приверженности по этой шкале. Основные вопросы о приверженности по принципу формулирования и ответа на них схожи с таковыми по шкале MMAS-4.

1.5. Роль фенотипирования пациентов с СН по параметрам гемодинамики и функции почек

Фенотипирование или профилирование пациентов по параметрам гемодинамики (АД, ЧСС, ритм) и функции почек (СКФ и калий) было предложено в 2021 году[7] и чуть позднее систематизировано и дополнено в консенсусе Ассоциации по Сердечной Недостаточности ЕОК (АСН ЕОК)[8]. Основной идеей предложенного фенотипирования

пациентов с СН была персонализация базисной терапии для каждого фенотипа. Такая персонализация позволяет отказаться от назначения и титрации терапии в историческом порядке и как следствие интенсифицировать и ускорить эти процессы. Более того отнесение пациента к тому или иному фенотипу учитывает основные барьеры к назначению базисной терапии и таким образом обосновывает приоритет назначения наиболее нужных пациенту препаратов или отказ от препаратов, неподходящих для пациента, и может повысить как приверженность пациентов, так и преодолеть клиническую инерцию, связанную в том числе с отсутствием однозначных обоснованных алгоритмов и порядков для назначения и титрации терапии в рекомендациях, особенно у пациентов в конце этапа госпитализации с СН. Выбор указанных параметров для применения индивидуализированных алгоритмов назначения терапии связан с влиянием практически всех классов базисной терапии на параметры гемодинамики и почечной функции[7].

Тем не менее концепция фенотипирования пациентов по этим параметрам имеет ряд ограничений и неопределённостей, основным из которых является количество предложенных фенотипов и профилей назначения терапии к ним. Первоначально было предложено 7 фенотипов без конкретизации отрезных значений для АД, ЧСС, функции почек и уровня калия, а алгоритм терапии представлен неконкретизировано[7]. Более проработанная концепция была представлена уже в консенсусе ЕОК выделено 9 фенотипов с текстовым описанием: к предыдущим 7 добавлены фенотипы пациента с неконтролируемой АГ несмотря на достижение ОМТ и фенотип пациентов с остаточным застоем перед выпиской. Тем не менее в этом же документе приведено графическое изображение с 11 клиническими профилями только по уровню гемодинамики и функции почек. В качестве отрезных значений приняты уровень АД 90/60 и 140/90 мм рт.ст., ЧСС 60 и 70 уд/мин, ритм ФП и синусовый ритм (СР), СКФ 60 и 30 мл/мин/1,73м² и уровень калия 5,5 ммоль/л в крови. Для 11 графических фенотипов предложен набор действий с основными и дополнительными классами препаратов для лечения СН и сопутствующей патологии. Для описанных в тексте фенотипов также предложены в некоторых случаях отрезные значения применяемых параметров, однако не всегда однозначные или соответствующие графическому изображению, как и подходы к терапии, не соответствующие строгому алгоритмизированному подходу[8].

Фенотипированию пациентов с СН по АСН ЕОК в настоящее время посвящены три работы. Первая включила 4455 пациентов с ХСНнФВ, были использованы 11 профилей из консенсуса ЕОК (хотя отрезное значение уровня калия было выбрано отличным от консенсуса АСН ЕОК – 5 ммоль/л). В результате только 36,8% пациентов могли быть отнесены к определенному фенотипу АСН ЕОК, а 3 профиля составляли >5% от пациентов

и имели нормальное АД, ЧСС >60 уд/мин и у них отсутствовала гиперкалиемия. Оставшиеся пациенты были классифицированы в 29 дополнительных профилей, из которых 4 представляли около трети пациентов и в основном состояли из профилей с АД >90/60 мм рт.ст. и ХБП. Анализ терапии у этих пациентов указал на наличие широких возможностей улучшения применения базисной терапии согласно рекомендациям по соответствующему профилю. Отмечено, что полученные результаты соответствуют первоначальному предположению авторов консенсуса АСН ЕОК о необходимости комбинирования нескольких профилей с учетом того, что не все пациенты подходят для предложенных фенотипов или не имеют значимых отличий от общей популяции пациентов с СН, которым рекомендована полноценная базисная терапия СН. Тем не менее увеличение количества профилей может иметь нежелательный эффект чрезмерной сложности применения этого подхода и как следствие снижение практической применимости[30].

Следующая работа включила 47 241 пациентов ХСНнФВ шведского регистра пациентов с СН (Swedish Heart Failure Registry- SwedeHF), включенных в 2013–2021 гг. 29% пациентов были включены на этапе госпитализации с СН. С учетом возможных комбинаций параметров гемодинамики и функции почек (вместо АД было использовано САД) было выделено 108 возможных профилей пациентов. 15 профилей не были представлены вообще (в основном пациенты сочетающие гипотонию и гиперкалиемию), а 9 профилей включали 70,5% пациентов. Самые частые профили характеризовались отсутствием гиперкалиемией, сохранной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ ≥ 60 или 30-59 мл/мин/1,73м²), нормотонией (САД 90-140 мм рт.ст.) и нормальной ЧСС или тахикардией (ЧСС 60-70 или >70 уд/мин). 4 из 9 фенотипов включали пациентов с ФП. Самый распространенный фенотип составляли пациенты с нормотонии, тахикардии с ФП и нормальной функции почек без гиперкалиемии (14%). Среди наиболее частых профилей фенотипы с умеренно сниженной функцией почек имели наибольший возраст, более тяжелый функциональный класс по NYHA, большие значения NT-proBNP и большую частоту СД 2 типа. У таких пациентов реже использовались иРАС, АМКР и соответственно тройная базисная терапия. Наибольший риск нежелательных исходов был среди пациентов с профилями с умеренно сниженной и выражено сниженной функцией почек и/или фибрилляцией предсердий: максимальный риск - 88,5 событий (СС смерть и/или госпитализаций с СН) на 100 пациенто-лет, был у профиля гипотонии с тахикардией без ФП, умеренно-сниженной функцией почек и без гиперкалиемией. При этом 9 фенотипов с наихудшим прогнозом составляли 5% всех пациентов. Сравнение амбулаторных и госпитализированных пациентов не выявило различий по распространенности основных профилей или по прогнозу. Авторы подчеркивают, что исследование было направлено на

информирование клинических врачей о распространенности основных профилей, на планирование будущих исследований по применению разных стратегий внедрения базисной терапии и с целью демонстрации наличия противопоказаний к назначению терапии в реальной практике и применимость терапии у специфических профилей пациентов. По полученным данным можно заключить, что выраженные отклонения по отдельным параметрам гемодинамики и функции почек встречаются редко, а некоторые их комбинации практически не встречаются. Недостаточное применение базисной терапии в большинстве случаев является следствием клинической инерции. Подчеркивается, что применение профилирования пациентов с помощью простых параметров в отличие от широко используемого кластерного анализа легче в реальной клинической практике и с большей вероятностью повлияет на нее[29].

Последняя выполненная работа включала 900 пациентов с ФВ ЛЖ $<35\%$ и NT-proBNP >1500 пг/мл в амбулаторных условиях. Основной целью была оценка барьеров для назначения терапии при тяжелой ХСН, но также выполнялся и анализ профилей. Было показано, что 75,2% пациентов не имеют барьеров для титрации терапии, 5% имели ЧСС <55 уд/мин, 2,8% были с САД ≤ 90 мм рт.ст., 7,4% характеризовались расчетной СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73м², 5% имели калий $\geq 5,5$ ммоль/л. Два барьера имели 3,4% пациентов, а 1,1% имели 3 барьера. Пациенты с гипотонией, тяжелой ХБП и особенно множественными барьерами для терапии характеризовались наихудшей выживаемостью, наилучшая была у пациентов с низкой ЧСС без достижения целевого уровня БАБ. Исследование интересно тем, что была проведена оценка титрации терапии за 1 год в зависимости от наличия барьеров и оценка динамики самих барьеров. Независимо от наличия барьера в динамике повышалась как частота использования, так и дозировки базисной терапии, хотя все же с меньшей частотой назначения тройной терапии в группе с наличием ограничений к 6-му месяцу наблюдения (68,8% против 86,9%) и меньшей частотой назначения тройной терапии в полных дозировках (20,3% против 39,8%). При анализе динамики барьеров во времени отмечались значимые перемещения между пациентами с разными барьерами и без них через 6 и 12 месяцев: более половины пациентов с ограничениями переходили в группу без них и около 17,1–14,6% пациентов без ограничений переходили в группы с ними. Тем не менее за счет сбалансированности перемещений общее число пациентов в группах остается довольно постоянным[79].

Применение 11 фенотипов АСН ЕОК (вместо первоначального профиля с умеренно сниженной функцией почек был профиль с полностью нормальными показателями) было возможно у 37,8% пациентов, 2 фенотипа были представлены 1 пациентом, еще 2 не были представлены совсем. Самым частым профилем (18,1%) был профиль нормотонии с

тахикардией без ФП, с нормальной функцией почек и без гиперкалиемии. Пациенты с брадикардией нормотонией и без ФП или нарушений функций почек имели наилучший прогноз, а неклассифицируемые и объединенный профиль пациентов с нормосистолией и нормотонией без ФП (с нормальной или значимо сниженной функцией почек или с гиперкалиемией) имели наибольшую смертность. Интенсификация терапии была значима во всех основных профилях АСН ЕОК. Таким образом, среди пациентов с тяжелой ХСНнФВ 75% пациентов подходят для инициации и титрации базисной терапии СН, и даже пациенты с барьерами для терапии в реальной практике могут пройти оптимизацию терапии. Появление ограничивающих факторов во время титрации терапии происходит редко и не является строго предопределенной особенностью конкретного пациента. Авторы заключают, что профили АСН ЕОК нуждаются в доработке и адаптации в связи с тем, что большинство пациентов любого профиля могут успешно пройти титрацию базисной терапии и в связи с исключением этой классификацией профилей с наихудшим прогнозом[79].

Таким образом, работы с фенотипированием пациентов с ХСН в настоящем не показали возможность его применения в реальной практике с целью повышения назначения и титрации базисной терапии. Профилирование пациентов напрямую связано с вопросами барьеров для ОМТ и как следствие отражают неопределенность их отрезных значений. Основные предложенные профили исключают большинство пациентов, в том числе пациентов с худшим прогнозом. При увеличении числа профилей возникает проблема применимости и в реальной клинической практике. Некоторые профили не встречаются даже в многотысячных исследованиях. Приведенные работы исключают пациентов с ХСНсФВ или пациентов с ОДХСН, которым также часто необходимо применение тех же групп препаратов, что и для пациентов с низкой ФВ ЛЖ или со стабильной ХСН. Наиболее значимыми практическими выводами работ по фенотипированию является роль снижения СКФ в неблагоприятном прогнозе при разных профилях АД, ЧСС, ритма и уровня калия и то, что абсолютное большинство пациентов не имеют ни одного противопоказания для назначения и титрации терапии даже при оценке барьеров в динамике.

Еще одним вариантом фенотипирования пациентов было использование медианных значений суточных параметров гемодинамики (САД и ЧСС). Выделение четырех типов среди 155 пациентов с ФВ ЛЖ <50% и синусовым ритмом II-III ФК позволило определить, что наличие сниженного среднесуточного САД (≤ 103 мм рт.ст.) и повышенной среднесуточной ЧСС (> 69 уд./мин) было ассоциировано с значимо наихудшим прогнозом и смертностью в 70,8% в течение 5 лет. Наилучшей выживаемостью при таком анализе обладали пациенты с повышенным САД и сниженной ЧСС – которая является самой

многочисленной. Стоит учесть, что в таком анализе был исключен фактор терапии иАПФ и БАБ, который был прогностически значим наравне с тяжестью СН в основном анализе. Авторы предполагают, что выделенные 4 типа ХСН могут быть использованы в составлении алгоритма лечения пациентов и подчеркивают необходимость использования именно суточных параметров гемодинамики[99].

1.6. Интегральная оценка терапии ХСН

Применение шкал медикаментозной терапии СН было первоначально использовано для оценки приверженности врачей рекомендациям и исследовано в международном регистре QUALIFY (N=6669) в 2017 году среди пациентов с ХСНнФВ, отобранных в течение 1–15 месяцев после госпитализации с СН и наблюдаемых в течение 6 месяцев. За назначение иАПФ/БРА, БАБ давалось по 0,5 баллов при назначении <50% от целевой дозировки, 1 балл для $\geq 50\%$ от целевой дозировки, для АМКР при 100% дозировке 1 балл и 0,5 баллов при меньшей. Учитывалось назначение Ивабрадина (0,5–1 балл аналогично иАПФ/БРА и БАБ). При отсутствии назначения в условиях противопоказания к терапии ставился 1 балл приверженности к рекомендациям. Суммарный балл конвертировался в приверженность от 0 до 1, где хорошая приверженность – 1, а приверженность $\leq 0,5$ считалась плохой. Большинство пациентов (55%) попадали в категорию умеренной приверженности. Помимо большего назначения препаратов базисной терапии СН, в группе с хорошей приверженностью чаще назначались статины, диуретики, антикоагулянты, а также чаще применялись устройства терапии СН. Плохая приверженность в течение 6 месяцев была ассоциирована с более чем двухкратным ростом риска общей смертности, СС смертности и смертности от СН, было выявлено повышение риска госпитализаций с СН[100].

В 2020 году объединение нескольких экспертных североамериканских сообществ предложило использовать интегральную оценку базисной терапии СН (Heart Failure Collaboratory (HFC) score) в первую очередь с целью стандартизации определения степени оптимальности терапии у пациентов, включенных в исследование новых препаратов. “Optimal medical therapy score” включал прием БАБ (0–2 балла), иАПФ/БРА (0–2 балла), АМКР (0–1 балла), Гидралазин/ Изосорбида динитрат (0–1 балл). Дозировки БАБ и иАПФ/БРА делились на 0%, <50% и $\geq 50\%$ от целевой. Оптимальной терапией считалось при наличии 5 и более баллов, приемлемой при 3–4 баллах, остальная терапия считалась субоптимальной. Предполагалось использование этой шкалы для пациентов с ХСНнФВ в связи с отсутствием доказанной терапии влияющей на прогноз у пациентов с более высокой

ФВ ЛЖ. Документ также вводил стандартизацию определения оптимальной терапии с помощью имплантируемых устройств и множества других ключевых понятий для исследований пациентов с СН[9]. Тем не менее эта шкала терапии так и не была применена ни в условиях РКИ, ни в реальной клинической практике.

Упрощенный подход к интегральной оценке базисной терапии был применен в турецком регистре SELFIE-TR (N=1054), где 1 баллу соответствовало назначение одной из групп препаратов тройной терапии СН. Смертность в течение года прогрессивно снижалась с 28,0% при 0-1 балле до 12,2% при 3 баллах терапии ($P<0,001$). Однако регистр включал пациентов не только ХСНнФВ и не только со стабильной хронической СН. При анализе отдельных подгрупп хотя и была показана польза более интенсивной терапии, зависимость выживаемости от интенсивности терапии уже была не столь линейной. Например, при ОСН тройная терапия не имела преимуществ над двойной. Многофакторный анализ также исключил медианный показатель интенсивности терапии как значимый, как во всей группе, так и в отдельных когортах[101].

Альтернативным одномоментной оценке терапии у пациента является динамический подход, который был исследован в пилотном исследовании IMPLEMENT-HF (N=118). Целью исследования было показать пользу от виртуальной оптимизации терапии СН фармацевтом или кардиологом у пациентов с ХСНнФВ и госпитализацией по Не-СН причинам. Для оценки успешности вмешательства был предложена шкала «Guideline-directed medical therapy (GDMT) optimization score». Добавление нового класса терапии (иНГЛТ2 на тот момент не учитывались) за время госпитализации или увеличение дозировки уже назначенного класса давали +1 балл, как и смена иАПФ/БРА на АРНИ, наоборот, отмена или снижение дозировок препаратов базисной терапии СН давало -1 балл. В конце госпитализации подсчитывалась сумма баллов, отражающая изменение терапии. Подход с дистанционной оптимизацией терапии привел к значительному увеличению использования БАБ, АРНИ и АМКР, как и тройной терапии в целом к моменту выписки по сравнению с группой контроля, этот эффект сохранялся к 30-му дню наблюдения. Однако не было исследовано прогностическое значение результатов, полученных по данной шкале терапии[102].

С появлением новых классов препаратов в 2022 произошло усложнение интегральных шкал медикаментозной терапии. Новый консенсус дополнил шкалу 2020 года[9] иНГЛТ2 (2 балла за назначение), Ивабрадином (1 балл), Верицигуатом (1 балл) и выделило отдельно АРНИ (3 балла за любую дозировку). 9 РКИ было проанализировано для разработки этой шкалы и определены отрезные значения для оптимальной, приемлемой и субоптимальной терапии[103]. Валидация была произведена для модификации этой

шкалы без иНГЛТ2 и Верицигуата - ретроспективно в Датском национальном регистре пациентов с ХСНнФВ (N=26779). ОтбиРАлись пациенты, выжившие на 2018 год, и поэтому эти группы препаратов им еще не были рекомендованы в то время. Медианной было 4 балла по шкале, после поправок на кофакторы балл больше или равный медиане был независимо ассоциирован с меньшим риском смерти (ОР 0,72, 95%ДИ 0,67-0,78, $P<0,001$) и в целом риск смерти был обратно пропорционален баллу терапии[104]. Таким образом был показан потенциал использования шкал систематически в широкой популяции и при этом оценивать риск нежелательных исходов, однако был и поднят ряд вопросов с необходимостью обновления и упрощения подобных шкал, обоснования веса каждой дозировки и препарата в таких шкалах, а также учета противопоказаний к назначению препаратов у отдельных пациентов[105].

Другая модификация шкалы 2020 года («Modified HFC (mHFC) Treatment score») была апробирована в исследовании DAPA-HF (N=4744). Модификация включала дополнительные баллы за АРНИ к уже полученным баллам за иРАС (1 за дозировки до 50% от целевых и 2 за большие), АМКР и Гидралазин также делись по дозировкам на уровни, число баллов за эти классы препаратов увеличилось до 2-х, добавлен Ивабрадин (1-2 балла в зависимости от дозировок). Ивабрадин учитывался только у пациентов с синусовым ритмом с ЧСС >70 уд/мин., а гидралазин только для пациентов негроидной расы. Итоговый балл получался в результате суммы баллов отдельных классов, деленной на максимальный возможный балл и умноженный на 100. Целью исследования была оценка влияния Дапаглифлозина на комбинированный исход в виде ухудшения СН и/или СС смертности в зависимости от базисной терапии у пациентов. В результате эффективность препарата не имела взаимодействия с интенсивностью базисной терапии при включении в исследование (деление пациентов по баллам на третили). Сама же по себе эффективность терапии по этой шкале имела прямое влияние на комбинированный исход, пациенты в верхней третили имели на 13% меньший относительный риск (95%ДИ 0,70; 0,99) комбинированного исхода по сравнению с пациентами нижней третили, хотя это не относилось к другим типам исходов после поправки на кофакторы. Стоит отметить, что медианный бал составил 50% (95%ДИ 27,5–62,5%) в исследовании, а пациенты верхней третили не сильно отличались по баллам от пациентов нижней третили[106].

В дальнейшем было предложено множество дополнительных интегральных инструментов для оценки терапии СН. 4-GDMT score – исследована у пациентов с ХСНнФВ в амбулаторных условиях (N=55). У пациентов проводилось дистанционное мониторирование гемодинамики и веса, каждые 2–4 недели по телефону оценивалась переносимость терапии с последующими рекомендациями по титрации дозировок,

дополнительно каждые 3–6 месяцев назначались анализы и ЭХОКГ. Целью исследования было увеличение балла по шкале к 6 и 12 месяцам в группе вмешательства. По сравнению с группой контроля к 6 месяцам балл по шкале был достоверно больше в группе вмешательства на 8,1%, а к 12 месяцам на 12,8%, что привело к тренду на улучшение ФВ ЛЖ и снижение NT-proBNP[107].

Optimization potential score (OPS) был использован в исследовании DASH-HF (N=300). Рандомизированное проспективное исследование с использованием телемедицины ставило задачей повысить назначение базисной терапии СН. Первоначально отбирались пациенты с субоптимальной терапией: 0–5 баллов из 10. Спустя 6 месяцев вмешательства по OPS было 2,9 баллов против 2,6 в группе контроля без достоверных различий в интенсивности терапии или клинических исходах[108].

Simple GDMT score был предложен на основе HFC score 2022, были исключены Верицигуат, Ивабрадин и Гидралазин в связи с очень редким их использованием или отсутствием рекомендаций по назначению на территории Японии (страна авторов шкалы). Ретроспективное исследование было посвящено пациентам с ОДХСН согласно Фрамингемским критериям СН. Были пациенты как с ХСНнФВ, так и с ХСНунФВ (N=1054). С помощью ROC анализа было определено отрезное значение в 4 балла в отношении риска смерти и/или госпитализации с СН в течение года после выписки. Пациенты с 5 и более баллами при выписке по шкале simple GDMT (sGDMT) имели на 75% ниже относительный риск смерти по всем причинам, на 79% ниже риск госпитализаций с СН и на 39% ниже риск комбинированного исхода после многофакторного анализа. С менее интенсивной терапией ассоциировался старший возраст, более тяжелый ФК по NYHA и большая ФВ ЛЖ, отсутствие СД, наличие гиперкалиемии и анемии. Дополнительная стратификация интенсивности терапии (0–2 балла; 3–4 балла; 5–6 баллов и 7–9 баллов) не выявила достоверных различий между крайними группами, что говорит о нелинейной зависимости риска от интенсивности терапии. Анализ подгрупп по возрасту, полу, САД, ФВ ЛЖ, уровню калия и другим не выявила достоверного влияния на эффект терапии. Стоит отметить, что в этом исследовании использовались данные пациентов с 2015 года по 2022 – что могло отразиться на интенсивности терапии пациентов, а также была относительно низкой частота исходов: смертность в течение года только 6% и большой койко-день, что соответствует особенностям практики в стране[10]. Схожие результаты дало ретроспективное исследование 177 пациентов старшей возрастной группы (медиана возраста 86 лет). Медианный балл по шкале sGDMT составил 5, пациенты, достигшие или превысившие это значение по терапии при выписке, имели достоверно меньший риск общей и СС смертности в течение года после выписки, но не было влияния интенсивности

терапии на госпитализации с СН или комбинации этого показателя с СС смертностью. Стоит отметить в противовес этому исследованию крайне высокую частоту смерти: 46,5% пациентов. При этом госпитализации случались реже: 19,4%[109].

Позднее была проведена оценка влияния динамики sGDMT за время госпитализации на исходы у пациентов с повторными госпитализациями с СН. Ретроспективно проанализировано 372 пациента, увеличение за время госпитализации СН балла sGDMT на 1 и более было ассоциировано со снижением относительного риска комбинации смерти и/или повторных госпитализаций с СН на 54,1% (95%ДИ для ОР 0,257–0,820, $P=0,008$). Положительный эффект был обусловлен снижением риска госпитализации с СН. В многофакторном анализе с комбинированным исходом также были ассоциированы уровень азотистых оснований крови, в качестве фактора повторных госпитализаций выступала только динамика балла sGDMT. Со смертностью были ассоциированы: возраст, повышение азотистых оснований в крови и гипоальбуминемия. Достоверная разница в исходах сохранялась после процедуры псевдорандомизации пациентов по возрасту, полу, уровню BNP, ФВ ЛЖ, ЧСС, числу госпитализаций с СН в анамнезе, терапии СН при госпитализации, ФП, СД, ХОБЛ, уровню азотистых оснований, рСКФ, натрию, калию, гемоглобину и альбумину крови, использованию неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и катехоламиновой поддержки. Для смертности после процедуры псевдорандомизации была тенденция к ее снижению у пациентов с положительной динамикой терапии ($P=0,093$). Как и с простой оценкой sGDMT при выписке дополнительное деление по динамике sGDMT (отрицательная, нейтральная, положительная на 1–2 балла или на 3 балла за время госпитализации) не привело к достоверно лучшей стратификации риска в ранее выделенных группах. Подгрупповой анализ также не выявил значимого взаимодействия эффективности увеличения терапии СН с возрастом, полом, ФВ ЛЖ (ХСНнФВ и ХСНунФВ), показателями гемодинамики и функции почек, коморбидностью и этиологией СН. Факторами, связанными с нейтральной или отрицательной динамикой интенсивности терапии за время госпитализации, были возраст, высокая интенсивность терапии при поступлении и использование НИВЛ[110].

Еще одно дополнение к оценке интенсивности терапии в шкалах было предложено в шкале QUAD: пациентам получающим квадротерапию предлагается добавлять дополнительно 8 баллов (из максимальных 24), что отражает аддитивный эффект препаратов (комбинация препаратов имеет прогностическое преимущество над отдельным препаратом в целевой дозировке[111]) базисной терапии и смену подхода к назначению терапии с инициации терапии в «историческом» порядке после титрации до максимальной дозировки предыдущих классов препаратов на почти одновременное назначение

Препарат и дозировка в % от целевой	Шкала глобальной приверженности к рекомендациям[100]	HFC score 2020[9]	GDMT optimization score[102]	HFC score 2022[103]	mHFC Treatment[106] score	Simple GDMT score[10]	4-GDMT score[107]	OPS[108]	QUAD score[63]	KCMO[32]
-------------------------------------	--	-------------------	------------------------------	---------------------	---------------------------	-----------------------	-------------------	----------	----------------	----------

иАПФ/БРА										
1-49%	0,5-1	1	-	1	1	1	1	1	1	0
50-99%	1	2	-	2	2	2	2	1	4	-
100%	1	2	-	2	2	2	2	2	4	100
Назначение/↑Дозировки	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-
Отмена/↓Дозировки	-	-	-1	-	-	-	-	-	-	-
АРНИ отдельно	-									-
1-49%		2	-	3	2	3	1	2	1	
50-99%		2	-	3	4	3	2	2	4	
100%		2	-	3	4	3	2	4	4	
Назначение/↑Дозировки/ Переход с иАПФ/БРА		-	+1	-	-	-	-	-	-	
Отмена/↓Дозировки/ Переход на иАПФ/БРА		-	-1	-	-	-	-	-	-	
БАБ										
1-49%	0,5	1	-	1	1	1	1	1	1	0
50-99%	1	2	-	2	2	2	2	1	4	-
100%	1	2	-	2	2	2	2	2	4	100
Назначение/↑Дозировки	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-
Отмена/↓Дозировки	-	-	-1	-	-	-	-	-	-	-
АМКР										
1-49%	0,5	1	-	2	1	2	1	1	1	0
50-99%	0,5	1	-	2	2	2	2	1	4	;
100%	1	1	-	2	2	2	2	2	4	100
Назначение/↑Дозировки	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-
Отмена/↓Дозировки	-	-	-1	-	-	-	-	-	-	-
иНГЛТ2	-	-	-							
1-49%				2		2	1	1	1	0
50-99%				2		2	2	1	4	-
100%				2		2	2	2	4	100
Назначение/↑Дозировки				-		-	-	-	-	-
Отмена/↓Дозировки				-		-	-	-	-	-
Ивабрадин		-	-			-	-	-	-	-
1-49%	0,5			1	1					
50-99%	1			1	2					
100%	1			1	2					
Верицигуат	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Гидралазин	-	1	-	1	1-2	-	-	-	-	-
Балл за назначение нескольких групп препаратов	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-
Максимум баллов	4	6	+3	12	10	9	8	12	24	100
Учет показаний*	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Учет противопоказаний**	+	-	-	-	-	-	-	-	+/-	+

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, GDMT – Goal-Directed Medical Therapy, HFC score – Heart Failure Collaboratory score, KCMO – Kansas City Medical Optimization score, OPS – Optimization Potential Score, QUAD score – Heart failure therapeutic score., * - при отсутствии показания класс препаратов не учитывается в расчете, ** - при наличии объективного противопоказания класс препаратов не учитывается в расчете.

При использовании шкалы Heart Failure Collaboratory's optimal medical therapy score (mOMT) в ретроспективном анализе пациентов ОДХСНнФВ в 2018-2019 гг. в университетском клиническом центре США показал низкую интенсивность назначения терапии ($0,470 \pm 0,233$ при максимальном значении 1,000) к моменту выписки и не сильно отличалась от терапии при поступлении у пациентов с ранее диагностированной СН. Только 6,1% пациентов получали оптимальную терапию и 6,4% пациентов близкую к оптимальной. После поправки на ко-факторы более интенсивная терапия у пациентов с СН *de novo* ассоциировалась со снижением комбинированного исхода на 23% ($P=0,02$), хотя подобный эффект не наблюдался у пациентов с предсуществующим диагнозом ХСНнФВ[72].

При многообразии шкал появляется вопрос выбора оптимальной шкалы, однако их сравнение на одной популяции пациентов проводилось в единичных работах. Для примера на 105 тысячах пациентов с впервые диагностированной ХСНнФВ сравнивались шкалы HFC score и The 4-Pillar (4P) Intensification Score и ее модификация. 4P шкала схожа с sGDMT, но в отличие от нее присваивает БАБ, АМКР, иНГЛТ2 в 100% дозировках более высокий балл и уравнивает их с АРНИ. иАПФ и БРА в этой шкале в любой дозировке получают максимум 1 балл за назначение. Модификация применила еще один принцип расчета баллов для каждого препарат: балл имеет не дискретное значение, а возрастает в зависимости от применяемой дозировки. В результате исследования все три шкалы продемонстрировали прогностическую ценность в отношении основных нежелательных исходов. Авторы исследования не стали исследовать какая из шкал имеет большую прогностическую ценность, а ограничились обсуждением, что шкалы должны применяться в зависимости от контекста. Например, модификация шкалы 4P должна сподвигнуть клинического врача титровать базисную терапию и соответственно применяться там, где нужно улучшить именно этот компонент ведения пациента[33].

Таким образом эволюция шкал интегральной оценки медикаментозной терапии прошла путь от предложения по стандартизации оценки терапии для РКИ в практический инструмент оценки достаточности применяемой терапии во время ведения пациента с ХСН и прогнозирования нежелательных исходов. Шкалы также могут быть инкорпорированы в другие методы улучшения качества медицинской помощи[35]. С учетом продолжения эволюции терапии ХСН приведенные шкалы не являются окончательными. Применение этого метода требует дальнейшей валидации на широких группах пациентов, в том числе вне рамок стабильной ХСНнФВ, и выбора как оптимальной шкалы, так и ее порогового значения.

1.7. Тактика оптимизации базисной терапии ХСН, роль госпитального этапа

Наиболее частым типом вмешательств, направленных на улучшение применения базисной терапии у пациентов с ХСН, являются комплексный или междисциплинарный тип. К нему относится ведение пациента в специализированной клинике СН, нацеленной на быструю титрацию терапии. Часто такие клиники ведут свою практику на основании разработанных протоколов медикаментозной терапии и с помощью привлечения дополнительных специалистов, например, клинических фармакологов или медсестёр. Применение телемедицинских технологий и дистанционного мониторинга состояний также относится к этому типу вмешательств и появляется все больший интерес в связи с ростом цифровизации. Систематический обзор указывает на умеренную эффективность таких вмешательств и противоречивость результатов при использовании рандомизированного дизайна оценки. Тем не менее, подобная тактика внедрения ОМТ выходит за границы ведения ХСН. В исследовании IMPLEMENT-HF виртуальное междисциплинарное ведение пациента, госпитализированного по причинам, не связанным с ХСН, подтвердило возможность значительной интенсификации терапии в условиях непрофильного отделения и поставило вопрос о «госпитализации не из-за ХСН, а с ХСН». С другой стороны исследование STRONG-HF показало как значимая интенсификация базисной терапии, основанная на принципах протоколированного ведения пациента с частыми амбулаторными визитами (что соответствует принципам ведения в клиниках ХСН), переходит в значимое улучшение прогноза[12, 112, 113].

Другой формой вмешательства является проведение аудита или контроля за приверженностью к рекомендациям с обратной связью. Проведение такого аудита и предоставление рекомендаций по оптимизации терапии пациента лечащим врачам привело к улучшению назначения базисной терапии в группе вмешательства 1 РКИ на амбулаторных пациентах и 2 РКИ на стационарном этапе. Как и в предыдущем случае прирост интенсивности терапии является умеренным и непостоянным для затронутых классов препаратов, а ряд аналогичных РКИ опровергают достоверность пользы от подобной тактики. Во многом успех применения зависит от формы проведения аудита и предоставления результатов клиницисту[12, 113].

Популярными являются инициативы по дополнительному обучению и тренировке врачей на местах правильному применению терапии ХСН, ознакомлению с текущими рекомендациями. И хотя в больших наблюдательных исследованиях базисная терапия значительно возросла после вмешательства, особенно после введения чек-листов в

практику, РКИ были в подавляющем большинстве с нейтральным результатом или включали другие типы вмешательств, которые в совокупности приводили к положительным эффектам[12, 113].

Еще одним воздействием на врачей является их финансовое поощрение в зависимости от достижения целей терапии, однако данные по этому методу ограничены, в отсутствии других стратегий оптимизации терапии он дает нейтральный результат[113].

Внедрение систем оповещений (систем тревоги) о пробелах и недостатках в терапии ХСН у пациента в электронные истории болезней ассоциировано с значительным улучшением имплементации отдельных классов препаратов терапии ХСН по сравнению со стандартным ведением[12]. Неоднозначные результаты могут быть связаны с конкретными особенностями таких систем, например, их своевременности, адресности и полноценности. Положительным является наличие всей необходимой информации для принятия решения о назначении и титрации терапии в подобных оповещениях, связь в них с программой назначения препарата, а также их появление непосредственно во время приема конкретного пациента. Парадоксально, но подобная тактика может иметь и обратный эффект: в одном из исследований напоминания клиницистам о необходимости назначения и титрации БАБ привели к более редкому применению этих препаратов по сравнению с группой контроля[113]. В этом контексте необходимо помнить о возможной «усталости» клинических врачей от множества нецелесообразных систем тревоги в электронных историях болезни.

Подход, направленный напрямую на пациентов, а именно их обучение или «школы ХСН» был изучен в 2 РКИ. Вмешательства включают информационные видео с терапевтическими чек-листами или групповые занятия с фокусом на самоуправлении и демонстрируют достоверный прирост приема отдельных классов базисных препаратов[12]. Вовлечение пациентов может также происходить при помощи цифровых технологий и специализированных приложений, однако их применение ограничено в первую очередь из-за редкого использования самими пациентами[113].

Среди рассмотренных тактик внедрения ОМТ ведение пациента в условиях клиник ХСН особенно при наличии протоколированных алгоритмов титрации и при привлечении дополнительных специалистов к ведению пациента давало наиболее последовательный результат практически для всех классов препаратов базисной терапии СН. Однако такой подход также является наиболее трудо- и ресурсозатратным. Активное вмешательство (системы оповещения и аудиты), по-видимому, также являются более эффективными, чем пассивные формы в виде дополнительного обучения или распространения информационных материалов. Следует помнить, что большинство исследований по

тактикам внедрения ОМТ имеют ограничения (одноцентровой характер, малое количество пациентов, нерандомизированный дизайн), что диктует необходимость дальнейшего изучения методов оптимизации терапии ХСН. Тем не менее недостатки в отдельных тактиках внедрения ОМТ указывают на необходимость применения многоуровневых инициатив по оптимизации терапии. Даже если отдельные части такой тактики дают небольшой результат, то их эффекты вместе потенциально мультиплицируют друг друга[12, 113].

Компонентом успешной тактики внедрения ОМТ может стать ее применение на госпитальном этапе лечения пациентов. Действительно, госпитализация является «окном возможностей» для назначения базисной терапии: данные исследования STRONG-HF подтверждают возможность, безопасность и прогностическую эффективность такого подхода при использовании рандомизированного проспективного дизайна со сравнением активного вмешательства на госпитальной терапии СН в целом (а не по отдельным классам препаратов) со стандартным лечением[114]. Данные ретроспективных и наблюдательных исследований также свидетельствуют об улучшении прогноза при более интенсивном назначении базисной терапии СН в период госпитализации, по крайней мере у отдельных групп пациентов[74]. Более полный контроль за параметрами гемодинамики и функции почек также обеспечивает идеальные условия для назначения терапии[102].

Госпиталь также дает оптимальные возможности создания специализированной междисциплинарной команды СН, что увеличивает приверженность к терапии и более интенсивному ее назначению к моменту выписки и помогает в реализации тактики обучения пациента и тактики бесшовной модели ведения с последовательным переходом пациента на амбулаторный этап[75].

Рекомендации данные лечащим врачом при выписке из стационара являются определяющими для врача амбулатории и редко пересматриваются или корректируются в дальнейшем[68], в целом главным драйвером интенсивности терапии после выписки является ее госпитальное назначение[23].

Перспективность возможности использования любой госпитализации для улучшения назначения базисной терапии показанной в исследовании IMPLEMENT-HF подтверждается также в польском регистре HEROES показано значимый прирост базисной терапии (инициация и титрация иРАС у трети пациентов, БАБ, АМКР и иНГЛТ2 у четверти) у 412 пациентов с ХСН с плановыми госпитализациями для таких процедур как коронарография, имплантация дефибриллятора, аблации. В целом частота квадротерапии при выписке превысила 80% пациентов, но только 22% были на дозах в 50% и более от целевых для всех классов препаратов. Стоит отметить, что средний койко-день такой

госпитализации был 6,5, а значимая часть пациентов, несмотря на госпитализацию не по причине декомпенсации, имели признаки застоя в том числе выраженные[115].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Диссертационное исследование состояло из двух частей (наблюдательной и интервенционной) с параллельным отбором пациентов. Дизайн представлен на Рисунке 1.

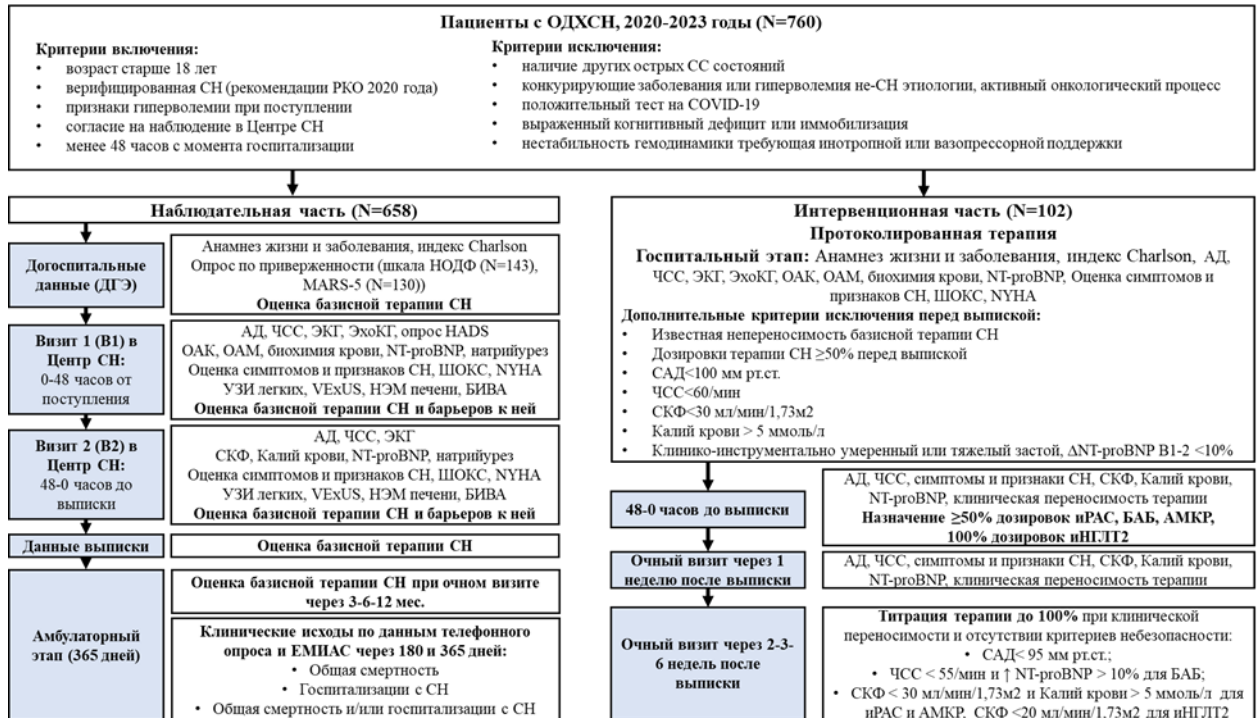


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе скоромощного Центра Сердечной Недостаточности (ЦСН), среди пациентов госпитализированных с ОДХСН с 01.11.2020 по 01.07.2023. Проспективная наблюдательная часть исследования включила 658 пациентов и была посвящена особенностям назначения и роли базисной терапии СН, барьерам к ее назначению. Для второй части исследования было отобрано 102 пациента, которым производилась протоколированное интенсивное назначение базисной терапии в период стабилизации ОДХСН и после выписки.

ХСН диагностировали на основании рекомендаций Российского кардиологического общества[116]. Пациенты велись сотрудниками ЦСН совместно с лечащими врачами с применением стандартных операционных процедур (наблюдательная часть). Для пациентов в интервенционной части были применены дополнительные критерии исключения, а назначение препаратов базисной терапии велось по протоколу интенсивной терапии согласно дизайну исследования. Критерии включения и исключения представлены на Рисунке 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования

одобрен этическим комитетом Медицинского института РУДН. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании и наблюдении в ЦСН.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование в Центре Сердечной Недостаточности

У всех пациентов были оценены данные физического обследования, лабораторные и инструментальные параметры при поступлении и при выписке из стационара.

Проводилось стандартное общеклиническое обследование: сбор анамнеза, физическое обследование. Клиническая оценка степени застойных явлений проводилась по шкале ШОКС (в модификации Мареева В. Ю.)

Все включенные пациенты прошли комплексное лабораторное обследование, включившее клинический анализ крови (с определением количества эритроцитов, уровня гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, СОЭ) при поступлении в стационар. Биохимический анализ крови при поступлении и выписке включал определение общего белка, альбумина, липидного спектра (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицериды), глюкозы плазмы натощак, мочевины, мочевой кислоты, сывороточного креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation), электролитов крови (калий, натрий, хлор), показателей функции печени (АЛТ, АСТ, прямой и общий билирулины), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), при очных амбулаторных визитах определяли креатинин и калий крови. Показатели были исследованы в локальной лаборатории. Показатель NT-proBNP определялся методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”) при поступлении и выписке и очных визитах пациентов обеих частей исследования.

Инструментальное обследование проводилось при поступлении, выписке и очных амбулаторных визитах в ЦСН и включало **измерение САД и ЧСС** при помощи прикроватного монитора (Dash 2500, GE Healthcare, США), регистрацию **электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях** (MAC 5500 GE Healthcare, США), **эхокардиографию (ЭхоКГ)** на аппарате VIVID E-90 (GE Healthcare, США) согласно стандартному операционному протоколу в Центре СН, **ультразвуковое исследование (УЗИ) легких** (VIVID iq, GE Healthcare, США) с подсчётом суммы В-линий в 8 областях[117], **ультразвуковую оценку венозного застоя** по протоколу Venous Excess Ultrasound (VExUS), на аппарате VIVID E-90 (GE Healthcare, США) с определением

диаметра нижней полой вены (НПВ) и степени застоя (GRADE)[118], **непрямую фиброэластометрию печени (НЭМ)** при помощи аппарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция)[119], и **биоимпедансный анализ (БИА)** с помощью российского анализатора ABC-01 «Медасс», с определением активного (R) и реактивного (Xc) сопротивления и высчитыванием импеданса по формуле $Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$, а также фазового угла (ФУ). Исследования проводили согласно стандартным операционным процедурам ЦСН.

2.2.2. Оценка интенсивности базисной терапии в наблюдательной части исследования.

В наблюдательной части проводилась оценка базисной терапии СН на догоспитальном этапе (ДГЭ), Визите 1 в ЦСН (В1) и Визите 2 (В2), и по данным выписного эпикриза (при выписке). В дальнейшем оценивалась терапия при очных визитах на 3, 6 и 12 месяцы амбулаторного наблюдения. Оценивался % от целевой дозировки согласно рекомендациями для каждого класса препаратов, средняя дозировка в % для 4-х классов препаратов, оценивалось количество базисных препаратов СН. С целью оценки влияния базисной терапии на прогноз использовалась ее интегральная оценка при выписке по шкалам sGDMT[110], Kansas City Medical Optimization score (КСМО)[32], Heart failure therapeutic score (QUAD)[63], Optimization Potential Score (OPS)[108] и шкале GDMT optimization score[102], отражающей динамику терапии за время госпитализации (сравнивалась с динамикой по sGDMT и динамикой средней дозировки препаратов в % от целевой за время госпитализации). Шкалы представлены на Рисунке 2. Для описания терапии на остальных визитах, кроме выписки, приведены данные шкалы sGDMT.

Simple GDMT Score			OPS Score			QUAD Score		
Препарат	Дозировка от целевой	Баллы	Препарат	Дозировка от целевой	Баллы	Препарат	Дозировка от целевой	Баллы
иАПФ/БРА	1-49%	1	иАПФ/БРА/АРНИ	1-99%	1	иАПФ*/АРНИ	1-49%	1
	≥50%	2		100%	2		≥50%	4
АРНИ	1-100%	3	АРНИ	1-99%	1	БАБ	1-49%	1
				100%	2		≥50%	4
БАБ	1-49%	1	БАБ	1-99%	1	АМКР	1-49%	1
	≥50%	2		100%	2		≥50%	4
АМКР	1-100%	2	АМКР	1-99%	1	иНГЛТ2	≥50%	4
иНГЛТ2	1-100%	2		100%	2	Вес	Квадротерапия	8
Сумма		0-9	иНГЛТ2	100%	2	Сумма		0-24
			Сумма		0-10	* В анализ включены БРА с учетом СНсФВ		

КСМО Score		GDMT optimization score	
Сумма дозировок в % от целевой для всех классов препаратов*		Инициация класса терапии или +1 балл Повышение дозировки или Смена иАПФ/БРА на АРНИ	
$\frac{\text{Число классов препаратов, не противопоказанных для пациента}}{\text{Сумма дозировок в \% от целевой для всех классов препаратов}^*} \times 100 = 0-100$		Отмена класса терапии или -1 балл Снижение дозировки или Смена АРНИ на иАПФ/БРА	
баллов		Сумма от -4 до +4 баллов за госпитализацию	
* АМКР: 0% или 100%			

Рисунок 2 - Интегральные шкалы базисной терапии СН

2.2.3. Определение барьеров к назначению и титрации терапии в наблюдательной части исследования, фенотипирование по профилям гемодинамики и функции почек

Наличие барьеров к назначению или титрации препаратов базисной терапии СН определялось на основании абсолютных и относительных противопоказаний, указанных в действующих на момент проведения исследования клинических рекомендациях по СН (проводился анализ приложений рекомендаций Российского и Европейского обществ кардиологов с ориентированием на первое, при несовпадении или отсутствии точной информации по интерпретации барьера, проводился анализ литературы, например, уровень САД в 95 мм рт.ст. считался относительным противопоказанием для иНГЛТ2 в связи с минимальным влиянием на уровень артериального давления, особенно у пациентов с изначально низкими цифрами по данным РКИ DAPA-HF[120]). Оценивались противопоказания специфичные для отдельных классов препаратов ОМТ, такие как ангионевротический отек для АРНИ и иАПФ, кашель для иАПФ, анамнез двустороннего стеноза почечных артерий для иРАС, неконтролируемая бронхиальная астма для БАБ, сахарный диабет 1 типа и анамнез диабетического кетоацидоза для иНГЛТ2 и т.д. Параметры гемодинамики и функции почек были общими барьерами и представлены в Таблице 2. Острое почечное повреждение (ОПП) в зависимости от стадии считалась как абсолютным, так и относительным противопоказанием. На основании барьеров, оценивалось наличие противопоказаний или ограничений для титрации к определенному классу препаратов у пациента и их сочетание.

Таблица 2 – Общие барьеры для препаратов базисной терапии ХСН

Группа препаратов	Гемодинамические барьеры Абсолютные / Относительные		Почечные барьеры Абсолютные / Относительные	
	САД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	СКФ, мл/мин/1,73м2	Калий, ммоль/л
иАПФ/БРА	<85 / <90	-	<20 / <30 или ОПП	>5,5 / >5,0
АРНИ	<90 / <100	-	<30 / ОПП	>5,5 / >5,0
БАБ	<85 / <90	<50 / <60	-	-
АМКР	-	-	<30 / ОПП	>5,0 / -
иНГЛТ2	- / <95	-	<20 / ОПП	-

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОПП – острое почечное повреждение, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При комплексной оценке барьеров были выделены клинические фенотипы СН по гемодинамике и функции почек: в зависимости от сочетания уровня САД (<90, 90–

140, >90 мм рт.ст.), ЧСС (<60, 60-70, >70 уд/мин), ритма (синусовый и ФП), СКФ (<30, 30-60, >60 мл/мин/1,73м²) и уровня калия крови ($\leq 5,5$ и $>5,5$ ммоль/л) выделялись 7[7] оригинальных фенотипа АСН ЕОК, 11[8] модифицированных фенотипа АСН ЕОК и 108 фенотипов при полном профилировании. Также использовался подход с выделением фенотипов по гемодинамике с использованием медианных значений по САД и ЧСС[99].

2.5. Характеристика пациентов в наблюдательной части исследования.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в первую часть исследования, представлена в Таблице 3. Пациенты были представлены в основном пожилой и старческой возрастными группами, несколько преобладали мужчины, отмечалась выраженная коморбидность.

Таблица 3 - Клинико-демографическая характеристика основной группы пациентов (N=658)

Параметр	Значение
Пол мужской, n (%)	379 (57,6%)
Возраст, годы (Me (IQR))	72 (63–81)
ИМТ, кг/м ² (Me (IQR))	31,49 (27,16–36,16)
СН de novo, n (%)	198 (30,1%)
Длительность СН > 1 года, n (%)	369 (56,1%)
Госпитализации с СН за 6 мес. До настоящей, n (%)	209 (31,8%)
Анамнез АГ, n (%)	613 (93,2%)
ИБС в анамнезе, n (%)	340 (51,7%)
ИМ в анамнезе, n (%)	249 (37,8%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	118 (17,9%)
ХОБЛ/БА в анамнезе, n (%)	136 (20,7%)
ФП	
Нет, n (%)	205 (31,2%)
Пароксизмальная, n (%)	102 (15,5%)
Персистирующая/Постоянная, n (%)	351 (53,3%)
Сахарный диабет:	233 (35,4%)
Анамнез онкозаболевания, n (%)	66 (10,0%)
Анамнез ЗПА, n (%)	123 (18,7%)
Хроническое употребление алкоголя, n (%)	61 (9,3%)
Курение, n (%)	181 (27,5%)
ЭКС/СРТ/ИКД, n (%)	84 (9,4%)
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы (Me (IQR))	6 (5–7)
Койко-день, дни (Me (IQR))	8 (7–9)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ФП – фибрилляция предсердий, ЗПА – заболевания периферических артерий, ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Инструментальная характеристика представлена в Таблице 4. Отмечалось небольшое превалирование пациентов с ХСНнФВ, хотя фенотип сохранной ФВ ЛЖ был выявлен у трети пациентов. Большинство пациентов имели фибрилляцию предсердий (ФП) или их трепетание, в редких случаях встречались тяжелые клапанные пороки сердца. Гемодинамический профиль в целом был благоприятным, отмечалось снижение АД и ЧСС за время госпитализации.

Таблица 4 – инструментальная характеристика основной группы пациентов (N=658)

Параметр	Значение
ЭКГ ритм при поступлении	
Синусовый, n (%)	254 (38,6%)
ФП, n (%)	384 (58,4%)
Ритм кардиостимулятора, n (%)	15 (2,3%)
Эктопический, n (%)	5 (0,8%)
ЧСС при поступлении, уд/мин, (Me (IQR))	83 (69–103)
ЧСС при выписке, уд/мин, (Me (IQR))	77 (68–90)
Продолжительность QRS, мс, (Me (IQR))	96 (86–124)
Наличие БЛНППГ, n (%)	94 (14,3%)
Наличие БПНППГ, n (%)	78 (11,9%)
Продолжительность QT, мс, (Me (IQR))	414 (369–456)
Продолжительность QTc, мс, (Me (IQR))	472 (447–505)
ФВ ЛЖ, %, (Me (IQR))	44 (32–54)
≤40%, n (%)	303 (46,0%)
41–49%, n (%)	114 (17,3%)
≥50%, n (%)	241 (36,6%)
Передне-задний размер ЛП, мм, (Me (IQR))	46 (42–50)
ИОЛП, мл/м2, (Me (IQR))	42 (36–52)
ОТС, (Me (IQR))	0,44 (0,36–0,53)
ИММ ЛЖ, г/м2, (Me (IQR))	129 (105–157)
КДР, мм, (Me (IQR))	52 (46–59)
СДЛА, мм рт.ст., (Me (IQR))	49 (38–62)
Тяжелый аортальный стеноз, n (%)	36 (5,5%)
Умеренная/ тяжелая аортальная недостаточность	78 (11,9%)
Митральная недостаточность	
Умеренная, n (%)	322 (48,9%)
Тяжелая, n (%)	45 (6,8%)
Трикуспидальная недостаточность	
Умеренная, n (%)	374 (56,8%)
Тяжелая, n (%)	61 (9,3%)
САД при поступлении, мм рт.ст., (Me (IQR))	129 (114–150)
ДАД при поступлении, мм рт.ст., (Me (IQR))	82 (68–94)
САД при выписке, мм рт.ст., (Me (IQR))	120 (110–130)
ДАД при выписке, мм рт.ст., (Me (IQR))	76 (60–88)

Примечание: ЭКГ – электрокардиография, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений, QRS – комплекс QRS, БЛНППГ - блокада левой ножки пучка Гиса, БПНППГ – блокада правой ножки пучка Гиса, QT – интервал QT, QTc – скорректированный интервал QT, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОТС – относительная толщина стенок, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной

артерии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

В Таблице 5 приведены результаты лабораторного обследования. Пациенты имели в основном начальное снижение СКФ, относительно небольшое повышение NT-proBNP, со снижением к моменту выписки. Часто встречалась гиперурикемия.

Таблица 5 – лабораторная характеристика основной группы пациентов (N=658)

Параметр	Значение
Гемоглобин, г/л, (M (\pm SD))	125 \pm 24
Гематокрит, %, (Me (IQR))	38,4 (33,7–42,7)
Креатинин при поступлении, мкмоль/л, (Me (IQR))	106 (87–131)
СКФ по CKD-EPI при поступлении, мл/мин/1,73м ² , (Me (IQR))	58 (46–72)
Креатинин при выписке, мкмоль/л, (Me (IQR))	106 (90–130)
СКФ по CKD-EPI при выписке, мл/мин/1,73м ² , (Me (IQR))	57 (44–72)
Калий при поступлении, ммоль/л, (Me (IQR))	4,38 (4,00–4,72)
Калий при выписке, ммоль/л, (M (\pm SD))	4,33 \pm 0,56
Натрий, ммоль/л, (Me (IQR))	141,8 (139–143,7)
Хлор, ммоль/л, (Me (IQR))	103,2 (100,1–105,7)
Мочевина, ммоль/л, (Me (IQR))	8,1 (6,2–10,7)
Мочевая кислота, ммоль/л, (Me (IQR)) (n=479)	455,6 (351,3–561,4)
Глюкоза, ммоль/л, (Me (IQR))	6,1 (5,2–7,6)
Общий белок, г/л, (Me (IQR)) (n=510)	65,6 (61,1–70,0)
Альбумин, г/л, (Me (IQR)) (n=309)	36,4 (33,3–38,9)
СРБ, мг/л, (Me (IQR)) (n=234)	13,3 (5,6–28,5)
ЛДГ, Ед/л, (Me (IQR)) (n=396)	234 (199–289)
Общий холестерин, ммоль/л, (Me (IQR))	3,6 (2,9–4,6)
Хс-ЛНП, ммоль/л, (Me (IQR))	2,2 (1,7–2,8)
Натрий мочи при поступлении, ммоль/л, (Me (IQR)) (n=162)	117,5 (80–134,8)
Натрий мочи при выписке, ммоль/л, (M (\pm SD)) (n=115)	88,4 \pm 37,8
NT-proBNP при поступлении, пг/мл	1803 (880–3148)
NT-proBNP при выписке, пг/мл	1494 (653–2412)

Примечание: Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, Хс-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, M \pm SD – средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD), Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Для физических и инструментальных признаков застоя (Таблица 6) характерен был регресс к моменту выписки, однако значительная часть пациентов имели остаточный и субклинический застой.

Таблица 6 – характеристика застоя у основной группы пациентов (N=658)

Параметр	При поступлении	При выписке
Одышка:	17 (2,6%)	

Нет жалоб на одышку, n (%)	467 (71,0%)	218 (33,1%)
При физической нагрузке, n (%)	174 (26,4%)	416 (63,2%)
В покое n (%), n (%)		24 (3,6%)
Ортопноэ:		
Нет, n (%)	209 (31,8%)	418 (63,5%)
Спит с приподнятым головным концом, n (%)	319 (48,5%)	216 (32,8%)
Просыпается из-за удушья, n (%)	75 (11,4%)	18 (2,7%)
Спит сидя, n (%)	55 (8,4%)	6 (0,9%)
Набухание шейных вен, n (%)	315 (47,9%)	206 (31,3%)
Хрипы в легких:		
Нет, n (%)	210 (31,9%)	468 (71,1%)
Нижняя 1/3 легких, n (%)	375 (57,0%)	182 (27,7%)
Нижние 2/3 легких, n (%)	70 (10,6%)	8 (1,2%)
Над всех поверхностью легких, n (%)	3 (0,5%)	-
Гепатомегалия, n (%)	374 (56,8%)	268 (40,7%)
Отеки:		
Нет, n (%)	58 (8,9%)	248 (37,7%)
Пастозность, n (%)	132 (20,1%)	228 (34,7%)
Умеренные, n (%)	428 (65,0%)	176 (26,7%)
Анасарка, n (%)	40 (6,0%)	6 (0,9%)
Асцит, n (%)	146 (22,2%)	61 (9,3%)
Гидроторакс, n (%)	259 (39,4%)	105 (16,0%)
Баллы ШОКС, Ме (IQR)	7 (6–9)	4 (2–5)
Тест 6-минутной ходьбы, м, Ме (IQR)	240 (160–300)	310 (238–400)
Класс NYHA:		
I, n (%)	-	35 (5,3%)
II, n (%)	62 (9,4%)	343 (52,1%)
III, n (%)	351 (53,3%)	251 (38,1%)
IV, n (%)	245 (37,2%)	29 (4,4%)
УЗИ легких, В-линии, Ме (IQR)	25 (10–41)	9 (3–20)
Диаметр НПВ, см, Ме (IQR)	2,3 (1,9–2,6)	2,0 (1,7–2,3)
УЗИ VExUS, степень:		
0, n (%)	203 (30,9%)	353 (53,6%)
1, n (%)	149 (22,6%)	151 (22,9%)
2, n (%)	116 (17,6%)	87 (13,2%)
3, n (%)	190 (28,9%)	67 (10,2%)
НЭМ, kPa, Ме (IQR)	12,7 (6,9–24,9)	8,3 (5,1–17,4)
НЭМ, CAP, М ± SD	250 ± 80	244 ± 82
БИВА, Z (50), Ом, Ме (IQR)/ М ± SD	411 (354–473)	471 ± 96
БИВА, Phi (50), град., Ме (IQR)	4,9 (4,2–5,5)	5,2 (4,5–5,8)

Примечание: ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с сердечной недостаточностью, NYHA – New York Heart Association, УЗИ – ультразвуковое исследование, НПВ – нижняя полая вена, VExUS – Venous Excess Ultrasound, НЭМ – непрямая эластометрия печени, CAP – контролируемый параметр затухания ультразвука, БИВА – биоимпедансный векторный анализ. М ± SD – средняя арифметическая величина (М), стандартное отклонение (SD), Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.6. Основные исходы у пациентов в наблюдательной части исследования и структура летальности.

В Таблице 7 представлена частота основных исходов при СН для всей группы пациентов наблюдательного исследования и в зависимости от фенотипа по ФВ ЛЖ. Отмечается высокая частота нежелательных исходов в течение периода наблюдения.

Таблица 7 – частота наступления и типы исходов в наблюдательной части исследования (N=658)

Тип исхода	180 дней наблюдения	365 дней наблюдения
Госпитализации с СН, n (%)	160 (24,3%)	214 (32,5%)
ХСНнФВ, n (%)	80 (26,4%)	110 (36,3%)
ХСНунФВ, n (%)	31 (27,2%)	36 (31,6%)
ХСНсФВ, n (%)	49 (20,3%)	68 (28,1%)
Смерть от СН, n (%)	31 (4,7%)	48 (7,3%)
ХСНнФВ, n (%)	17 (5,6%)	27 (8,9%)
ХСНунФВ, n (%)	4 (3,5%)	5 (4,4%)
ХСНсФВ, n (%)	10 (4,1%)	16 (6,6%)
Общая смертность, n (%)	101 (15,3%)	160 (24,3%)
ХСНнФВ, n (%)	52 (17,2%)	83 (27,4%)
ХСНунФВ, n (%)	19 (16,7%)	31 (27,2%)
ХСНсФВ, n (%)	30 (12,4%)	46 (19,1%)
Смерть от СН и/или госпитализации с СН	182 (27,7%)	246 (37,4%)
ХСНнФВ, n (%)	93 (30,7%)	127 (41,9%)
ХСНунФВ, n (%)	33 (28,9%)	39 (34,2%)
ХСНсФВ, n (%)	56 (23,2%)	80 (33,2%)
Общая смертность и/или госпитализации с СН*, n (%)	233 (35,4%)	324 (49,2%)
ХСНнФВ, n (%)	120 (39,6%)	168 (55,4%)
ХСНунФВ, n (%)	45 (39,5%)	56 (49,1%)
ХСНсФВ, n (%)	68 (28,2%)	100 (41,5%)

Примечание: Примечание: СН – сердечная недостаточность, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, * – достоверная разница между ХСНнФВ и ХСНсФВ к 180 дню ($P=0,013$) и 365 дню ($P=0,004$).

Детализированная структура летальности представлена в Таблице 8. Самой частой причиной смерти было непосредственно прогрессирование СН, однако второй по частоте была смерть до госпитализации (этап СМП или до ее приезда), когда точная причина смерти не может быть установлена без дополнительных данных.

Таблица 8 – структура летальных исходов в наблюдательной части исследования (N=658)

Тип летального исхода	180 дней наблюдения	365 дней наблюдения
-----------------------	---------------------	---------------------

Смерть от СН, n (%)	31 (30,7%)	48 (30,0%)
Смерть на этапе СМП или до приезда СМП, n (%)	13 (12,9%)	21 (13,1%)
Смерть от ИМ, n (%)	1 (1,0%)	2 (1,2%)
Смерть от ОНМК, n (%)	6 (5,9%)	7 (4,4%)
Другие острые сосудистые причины (ТЭЛА, Мезентериальный тромбоз, Расслоение аорты), n (%)	3 (3,0%)	10 (6,2%)
Смерть от COVID-19, n (%)	14 (13,9%)	18 (11,2%)
Смерть от пневмонии не COVID-19, n (%)	2 (2,0%)	8 (5,0%)
Другие инфекционные причины, в т. ч. сепсис, n (%)	7 (6,9%)	10 (6,2%)
Неизвестные причины, n (%)	7 (6,9%)	10 (6,2%)
Другие причины, n (%)	17 (16,8%)	26 (16,3%)

Примечание: СН – сердечная недостаточность, СМП – скорая медицинская помощь, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция.

Следует отметить, что в группе ХСНнФВ отмечалось наибольшее число смертей на этапе СМП или до ее приезда к 365 дню: 18,1% всех смертей в этой группе против 6,5% в группе ХСНунФВ и 8,7% в группе ХСНсФВ, хотя разница и не достигала статистической значимости ($P=0,239$). Не было статистической разницы по частоте смерти от СН по ФВ ЛЖ.

2.7. Характеристика пациентов в интервенционной части исследования

В интервенционной части (протоколированное назначение терапии) отобранным пациентам, получавшим субоптимальную базисную терапию до выписки терапия назначалась по протоколу, основанному на исследовании STRONG-HF[121] с добавлением назначения иНГЛТ2 и без учета фактора дифференцировки роста-15. По нему назначались половинные дозировки базисных препаратов от целевых (для иНГЛТ2 полные). После выписки пациенты проходили 4 очных визита на 1, 2, 3 и 6 неделе. На каждом визите оценивались клиническая переносимость терапии, а также предустановленные критерии безопасности согласно дизайну исследования. При переносимости терапии и отсутствии критериев небезопасности дозировки удваивались со 2 недели вплоть до достижения целевых. Базисная характеристика пациентов представлена в Таблице 9. Пациенты в этой части были старше, имели ниже ФВ ЛЖ и больший уровень NT-proBNP, больше баллов ШОКС при поступлении, но СКФ при выписке и ФК были лучше.

Таблица 9 - Характеристика пациентов интервенционном исследовании (N=102)

Параметр	При поступлении	При выписке
Мужской пол, n (%)	84 (82,4)	-
Возраст, годы (M (\pm SD))	65 \pm 12	-
ИМТ, кг/м ² (Me (IQR))	27,7 (25,2–30,9)	-
Курение, n (%)	46 (45,1%)	-

СН de novo, n (%)	22 (21,6%)	-
Анамнез АГ, n (%)	98 (96,1%)	-
ИБС в анамнезе, n (%)	60 (58,8%)	-
ИМ в анамнезе, n (%)	54 (52,9%)	-
ФП, n (%)	54 (52,9%)	-
Сахарный диабет, n (%)	32 (31,4%)	-
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (9,8%)	-
ХОБЛ/ Астма в анамнезе, n (%)	18 (17,6%)	-
Индекс Charlson, баллы (Me (IQR))	5 (4–7)	-
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	28 (22–48)	-
ХСНнФВ, n (%)	74 (72,5%)	-
ХСНунФВ, n (%)	4 (3,9%)	-
ХСНсФВ, n (%)	24 (23,5%)	-
САД, мм рт.ст. (M (\pm SD) / (Me (IQR))	127 \pm 18	122 (112–127)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	88 (79–99)	72 (68–84)
СКФ, мл/мин/1,73м ² (M (\pm SD) / Me (IQR))	60 \pm 19	63 (51–80)
Калий, ммоль/л (M (\pm SD))/ (Me (IQR))	4,38 \pm 0,61	4,35 (4,13–4,69)
NT-proBNP, ммоль/л (Me (IQR))	6398 (3724–9117)	3127 (1977–6163)
ШОКС, баллы (Me (IQR))	9 (7–11)	3 (2–5)
ФК:		
I, n (%)	-	10 (9,8%)
II, n (%)	9 (8,8%)	67 (65,7%)
III, n (%)	38 (37,3%)	23 (22,5%)
IV, n (%)	55 (53,9%)	2 (2,0%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с сердечной недостаточностью, ФК – функциональный класс, M \pm SD – средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (SD), Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

2.8. Статистический анализ результатов исследования

Для статистической обработки данных использовали программные обеспечения MedCalc Software's VAT Version 19.0, R (версия 4.5.1) и SPSS (версия 22.0).

Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиана (Me) и межквартильный размах (IQR) (при ненормальном распределении). Соответствие нормальному распределению оценивалось по критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп по количественному показателю, при ненормальном распределении производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (2 группы), критерию Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма (3 и более группы). Корреляционный анализ двух количественных

методов при ненормальном распределении определяли по критерию ранговой корреляции Спирмена. Определение пороговых значений для количественных показателей производили с помощью ROC-анализа, разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, временной анализ рассчитывался по критерию Фридмана.

Для отбора предикторов бинарных переменных использовался логистический регрессионный анализ, а для количественных линейный.

Для оценки прогностической значимости разных показателей на риск наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса, в т.ч. с тестом взаимодействия. Рассчитывался относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для всех включенных показателей в многофакторную модель Кокса после оценки степени мультиколлинеарности Variance Inflation Factor не превышал 2,5, что свидетельствовало об отсутствии критической мультиколлинеарности. Выбор включенных в модели переменных осуществляли с учетом их значимости.

Дискриминационная способность моделей Кокса производили с помощью C-статистики (Harrell's C-индекс). Сравнение индексов производили попарно методом DeLong. Дополнительно для оценки формы зависимости между величиной интегрального показателя simple GDMT score и риском наступления конечных точек использовались регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса с пенальтизированными сплайнами (penalized splines). Количество степеней свободы для сплайна выбиралось автоматически на основе критерия Акаике (AIC). Статистическую значимость нелинейной компоненты оценивали с помощью теста отношения правдоподобия, сравнивающего модель со сплайном и линейную модель.

Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

Значимым считали $P < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Базисная терапия ХСН в наблюдательной части исследования

3.1.1. Частота назначения и дозировки препаратов базисной терапии

За время госпитализации росла частота использования всех классов препаратов. К моменту выписки 93,3% получали иРАС, однако большинство получали менее 50% от целевой дозировки (Рисунок 3). Достоверно росли средние дозировки (Рисунок 4): за время госпитализации в целом ($P<0,001$), при госпитализацией ($P<0,001$) и при выписке ($P=0,003$) в частности.

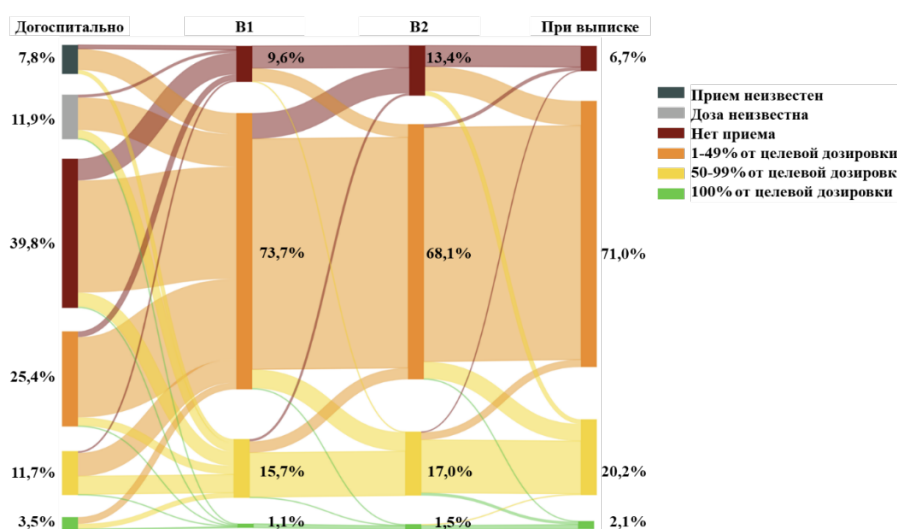


Рисунок 3— Диаграмма Сэнки с отображением частоты назначения иРАС, их дозировок и динамики на этапах госпитализации

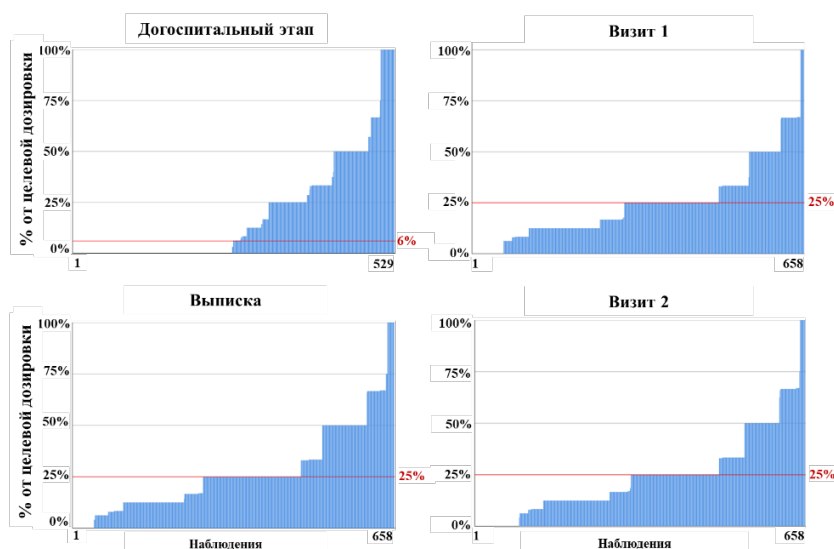


Рисунок 4 – Индивидуальные дозировки иРАС на этапах госпитализации (по часовой стрелке), красным отмечена медианная дозировка

Частота назначения АРНИ выросла с 6,9% до 26,6% (Таблица 10), рост частоты назначений был достоверным на всех этапах ($P < 0,001$).

Таблица 10 – частота назначения АРНИ на этапах госпитализации

Препарат	Назначение	ДГЭ	В1	В2	При выписке	Значение Р*
АРНИ	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	-	<0,001 (ДГЭ-В1 <0,001, В1-В2 <0,001, В2-Выписка <0,001)
	Нет	565 (93,1%)	592 (90,0%)	547 (83,1%)	483 (73,4%)	
	Да	42 (6,9%)	66 (10,0%)	111 (16,9%)	175 (26,6%)	

Примечание: АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ДГЭ – догоспитальный этап, * - Р рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ

БАБ при выписке получали 92,7% пациентов, превалировали дозировки от 50 до 99% от целевой (Рисунок 5).

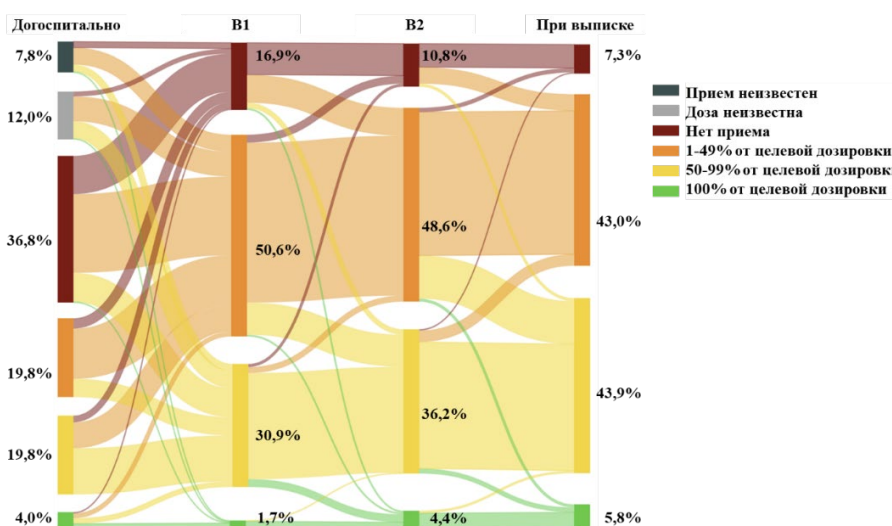


Рисунок 5 – Диаграмма Сэнки с отображением частоты назначения БАБ, их дозировок и динамики на этапах госпитализации

Дозировки достоверно росли на всех этапах госпитализации ($P < 0,001$) и медианные дозировки составили 38% от целевой при выписке, как изображено на Рисунке 6.

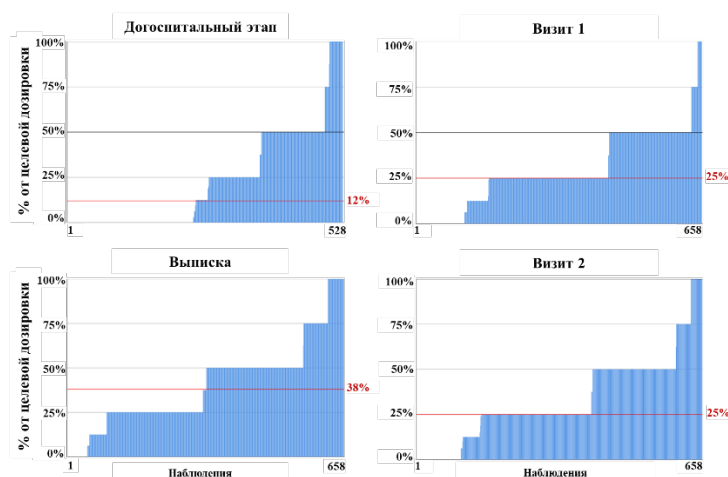


Рисунок 6 – Индивидуальные дозировки БАБ на этапах госпитализации (по часовой стрелке), красным отмечена медианная дозировка

АМКР при выписке получали 78,4% (Рисунок 7). Медианная дозировка на ДГЭ составила 0% (IQR 0-50%), а при выписке 50% (IQR 50-50%), отмечена достоверная динамика за время госпитализации, при госпитализации и между визитами ($P < 0,001$).

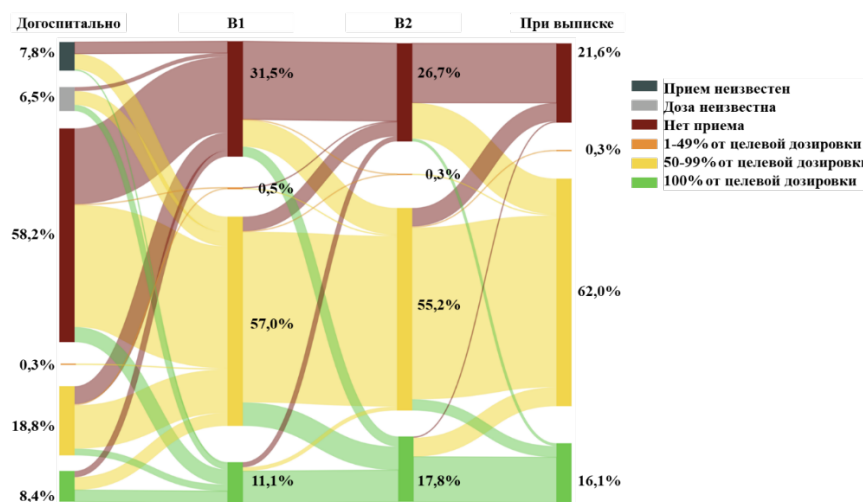


Рисунок 7 – Диаграмма Сэнки с отображением частоты назначения АМКР, их дозировок и динамики на этапах госпитализации

Возросла частота назначения иНГЛТ2 с 7,6% на ДГЭ до 34,2% при выписке согласно Рисунку 8. Частота назначения возрастала на каждом этапе госпитализации ($P < 0,001$).

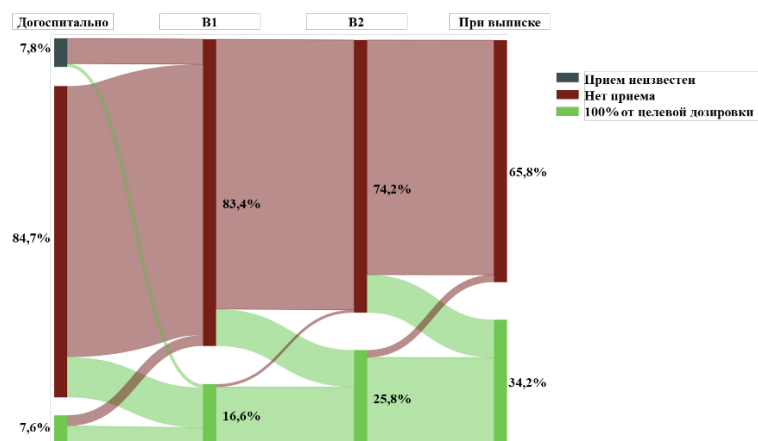


Рисунок 8 – Диаграмма Сэнки с отображением частоты назначения иНГЛТ2, их дозировок и динамики на этапах госпитализации

Частота квадротерапии возросла с 2,6% до 27,2%, без препаратов базисной терапии СН были выписаны всего 3 пациента, которые были включены в ранние годы исследования и имели ХСНсФВ (Таблица 11). При этом число пациентов на тройной терапии с половинными от целевой дозировки (или больше) получили при выписке 77 пациентов (11,7%), из них на квадротерапии 27 пациентов (4,1%).

Таблица 11 – количество базисных препаратов на этапах госпитализации

Число базисных препаратов	ДГЭ	B1	B2	При выписке	Значение Р*
Неизв.	51 (7,8%)	-	-	-	<0,001
0	138 (21,0%)	11 (1,7%)	5 (0,7%)	3 (0,5%)	(ДГЭ-B1 <0,001,
1	117 (17,8%)	41 (6,2%)	47 (7,1%)	28 (4,3%)	B1-B2 <0,001,
2	202 (30,7%)	212 (32,2%)	165 (25,1%)	124 (18,8%)	B2-Выписка <0,001)
3	133 (20,2%)	338 (51,4%)	345 (52,4%)	324 (49,2%)	
4	17 (2,6%)	56 (8,5%)	96 (14,6%)	179 (27,2%)	

Примечание: В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ДГЭ – догоспитальный этап, * - Р рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ.

Частота инициации иРАС была достоверно наибольшей в ранний период госпитализации, а частота отмены была максимальна во время госпитального периода и максимально достигала 7,4% (Таблица 12). При этом инициация АРНИ имела лишь тенденцию к более частому назначению *de novo* в первый период, а смена на АРНИ происходила достоверно чаще во время госпитализации и при выписке. Отмена АРНИ аналогично иРАС в целом была чаще во время госпитализации и достигала 1,4% пациентов. БАБ и АМКР также чаще иницировались в ранний период госпитализации, но отмена была также чаще на этом этапе и максимально достигала 5,8% для БАБ и 7,6% для АМКР. Уровень отмены АМКР был в среднем выше, чем для остальных препаратов. иНГЛТ2

единственная группа препаратов с равномерной инициацией на всех периодах госпитализации.

Таблица 12 – частота инициации и отмены препаратов во время госпитализации

Препарат	Динамика дозировки	B1	B2	Выписка	Значение P*
иРАС	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	<0,001 (B1-B2<0,001; B2-Выписка =0,023)
	Иницирован	225 (34,2%)	24 (3,6%)	51 (7,8%)	
	Сохранен	327 (49,7%)	546 (83,0%)	563 (85,6%)	
	Отмена	18 (2,7%)	49 (7,4%)	7 (1,1%)	
	Нет и не было	37 (5,6%)	39 (5,9%)	37 (5,6%)	
АРНИ	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	<0,001 Инициация АРНИ=0,075 Смена на АРНИ<0,001 (B1-B2 <0,001)
	Инициация АРНИ	20 (3,0%)	9 (1,4%)	16 (2,4%)	
	Смена на АРНИ	17 (2,6%)	46 (7,0%)	49 (7,4%)	
	Сохранение АРНИ	30 (4,6%)	59 (9,0%)	109 (16,6%)	
	Смена на иАПФ/БРА	6 (0,9%)	2 (0,3%)	4 (0,6%)	
	Отмена АРНИ	6 (0,9%)	9 (1,4%)	2 (0,3%)	
	Другое	528 (80,2%)	533 (81,0%)	478 (72,6%)	
БАБ	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	<0,001 (B1-B2<0,001)
	Иницирован	179 (27,2%)	58 (8,8 %)	33 (5,0%)	
	Сохранен	327 (49,7%)	529 (80,4%)	577 (87,7%)	
	Отмена	38 (5,8%)	18 (2,7%)	9 (1,4%)	
	Нет и не было	63 (9,6%)	53 (8,1%)	39 (5,9%)	
АМКР	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	<0,001 (B1-B2 <0,001)
	Иницирован	247 (37,5%)	67 (10,2%)	69 (10,5%)	
	Сохранен	174 (26,4%)	415 (63,1%)	447 (67,9%)	
	Отмена	50 (7,6%)	36 (5,5%)	35 (5,3%)	
	Нет и не было	136 (%)	140 (21,3%)	107 (16,3%)	
иНГЛТ2	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	0,140
	Иницирован	72 (10,9%)	66 (10,0%)	68 (10,3%)	
	Сохранен	31 (4,7%)	104 (15,8%)	157 (23,9%)	
	Отмена	19 (2,9%)	5 (0,8%)	13 (2,0%)	
	Нет и не было	485 (73,7%)	483 (73,4%)	420 (63,8%)	

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, * - P рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ.

В соответствие с наибольшей частотой инициации терапии в ранний период госпитализации медианой назначения de novo для групп препаратов были 1-ые сутки (Таблица 13). Только для иНГЛТ2 медианой инициации были 2-ые сутки. Медиана смены иАПФ/БРА на АРНИ были 5-ые сутки госпитализации.

Таблица 13 – сутки инициации препаратов базисной терапии СН

Группа препаратов	Сутки назначения	
	Me	IQR
АРНИ de novo	1	1; 1
АРНИ вместо иАПФ/ БРА	5	3; 7
иАПФ/ БРА de novo	1	1; 1

БАБ de novo	1	1; 1
АМКР de novo	1	1; 1
иНГЛТ2 de novo	2	1; 5

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Увеличение дозировок (с учетом инициации терапии) и уменьшение (с учетом отмены) было максимально в ранний период госпитализации (Таблица 14). Для иРАС также во время госпитализации частота снижения дозировок была выше, чем частота увеличения и обратная картина была при выписке. Для БАБ увеличение и снижение дозировок во время госпитализации и при выписке были распределены равномерно, немного превалируя при выписке. Частота увеличения дозировок АМКР падала при выписке, но превышала, растущую частоту снижения дозировок. иНГЛТ2 равномерно назначались и отменялись на всех этапах госпитализации.

Таблица 14 – частота изменения дозировок препаратов во время госпитализации

Препарат	Динамика дозировки	В1, n (%)	В2, n (%)	При выписке, n (%)	Значение Р*
иРАС	Неизвестно	129 (19,6%)	-	-	<0,001 (В1-В2<0,001; В2-Выписка=0,011)
	↓	124 (18,8%)	108 (16,4%)	81 (12,3%)	
	=	131 (19,9%)	459 (69,8%)	424 (64,4%)	
	↑	274 (41,6%)	91 (13,8%)	153 (23,3%)	
БАБ	Неизвестно	130 (19,8%)	-	-	<0,001 (В1-В2 <0,001; В2-Выписка =0,010)
	↓	100 (15,2%)	36 (5,5%)	42 (6,3%)	
	=	197 (29,9%)	465 (70,7%)	465 (70,7%)	
	↑	231 (35,1%)	157 (23,8%)	158 (24,0%)	
АМКР	Неизвестно	91 (13,8%)	-	-	<0,001 (В1-В2 <0,001; В2-Выписка =0,010)
	↓	72 (10,9%)	44 (6,7%)	71 (10,8%)	
	=	228 (34,7%)	503 (76,4%)	496 (75,4%)	
	↑	264 (40,1%)	111 (16,9%)	91 (13,8%)	
иНГЛТ2	Неизвестно	51 (7,8%)	-	-	0,906
	↓	19 (2,9%)	5 (0,8%)	15 (2,3%)	
	=	516 (78,4%)	587 (89,2%)	573 (87,1%)	
	↑	72 (10,9%)	66 (10,0%)	70 (10,6%)	

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, В1 – визит 1, В2 – визит 2, * - Р рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ

По индивидуальным данным динамики дозировок иРАС и БАБ (Рисунок 9) также видна наибольшая частота изменения дозировок как в сторону увеличения, так и снижения в ранний период госпитализации.

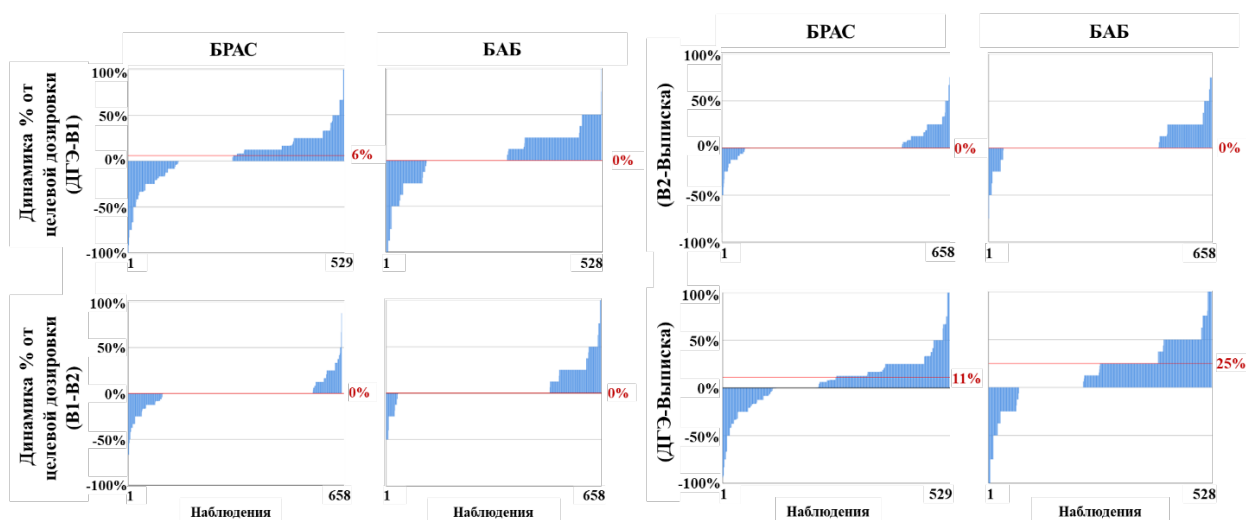


Рисунок 9 – индивидуальные данные динамики дозировок ИРАС и БАБ по этапам госпитализации, красным отмечены медианные значения

При сравнении дозировок препаратов друг с другом (Рисунок 10) за период госпитализации были выявлены достоверные различия, в частности, динамика БАБ, АМКР и иНГЛТ2 характеризовались большей положительной титрацией по сравнению с иРАС, АМКР также превосходили иНГЛТ2 по динамике доз.

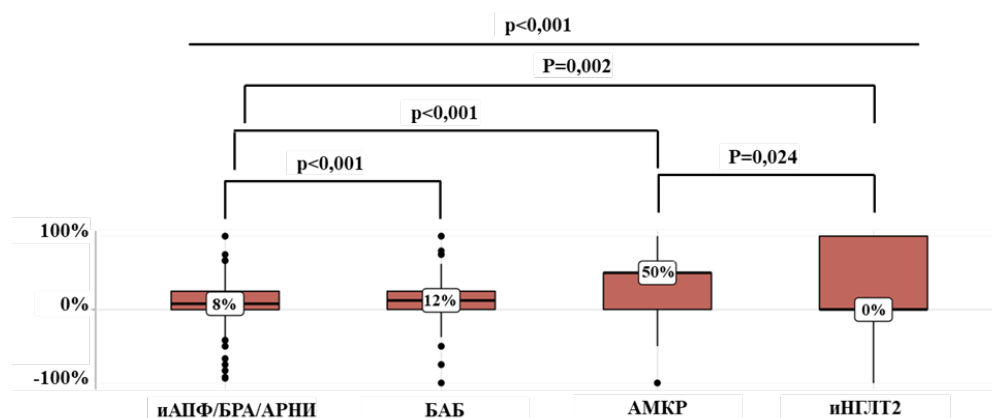


Рисунок 10 - сравнение динамики дозировок препаратов за время госпитализации с учетом пациентов только с полными данными на ДГЭ (N=480), указаны медианные значения и IQR

Среди комбинаций препаратов (Рисунок 11) на ДГЭ превалирует комбинация иАПФ/БРА+БАБ, а при выписке уже иАПФ/БРА+БАБ+ АМКР. Квадротерапия при выписке занимает 2 и 3 места по частоте распространенности, при этом квадротерапия с АРНИ превалирует. На догоспитальном этапе оба варианта квадротерапии равнозначны и занимают лишь по 1,3%. Монотерапия БАБ является самой частой среди монотерапий на ДГЭ и при выписке, комбинация иАПФ/БРА+БАБ самой частой двойной терапией, а комбинация иАПФ/БРА+БАБ+АМКР самой частой тройной терапией.

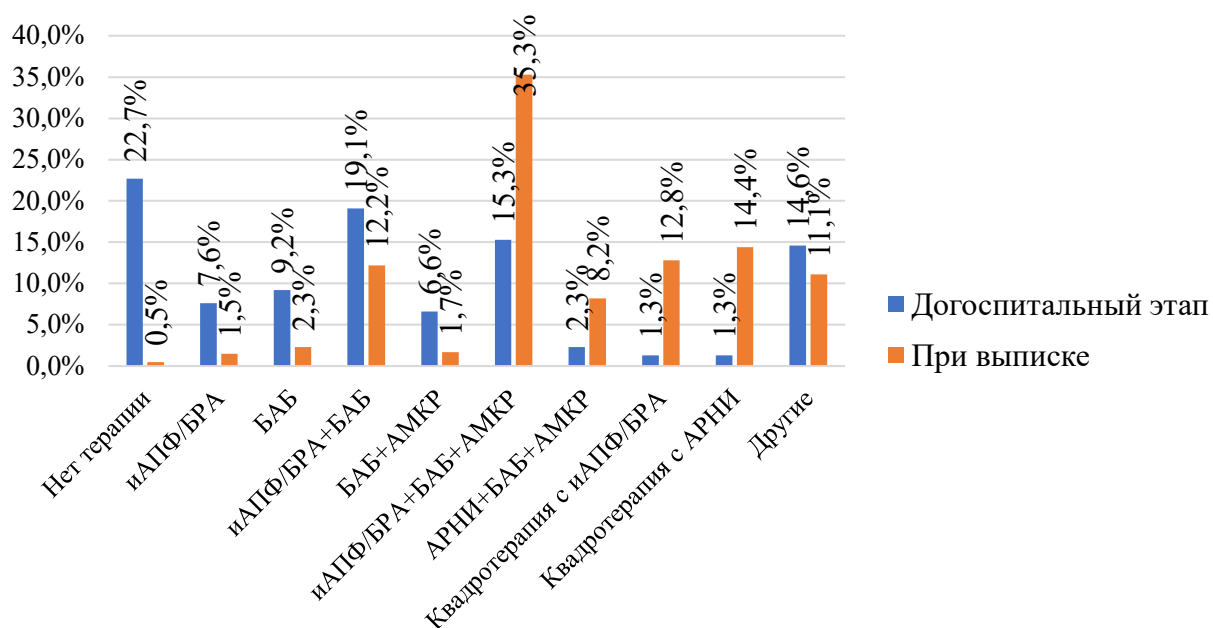


Рисунок 11 – частота и типы комбинаций препаратов базисной терапии СН на ДГЭ и при выписке

3.1.2. Интегральная оценка базисной терапии СН на госпитальных этапах

За время госпитализации росла как средняя дозировка всех 4-х групп препаратов базисной терапии (Рисунок 12 и Рисунок 13), так и баллы по интегральной шкале simple GDMT (Рисунок 14), достигая медианы в 34% (IQR 23-50%) при анализе всех пациентов и 5 баллов (IQR 4-7) соответственно.

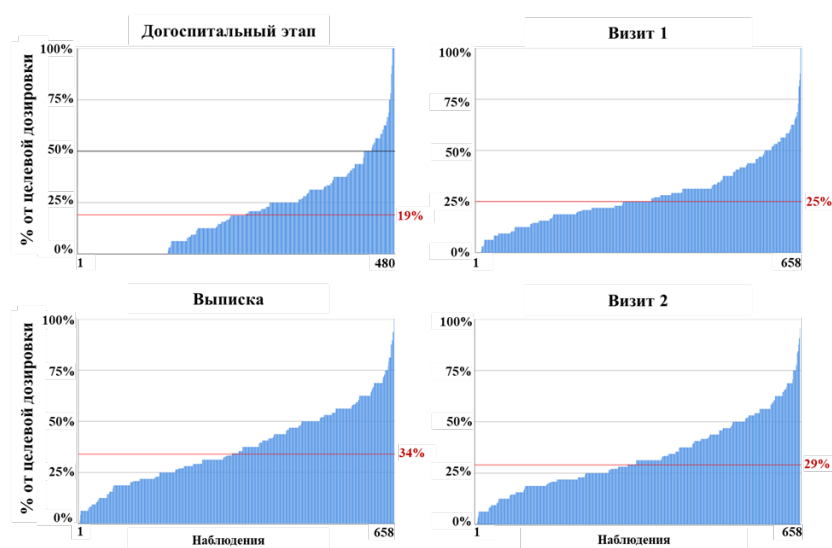


Рисунок 12 – индивидуальные данные средних дозировок всех 4-х групп препаратов базисной терапии СН на госпитальных этапах (по часовой стрелке), красным отмечены медианные значения

Динамика была достоверной при анализе пациентов с известными значениями на всех этапах госпитализации – значения P для каждого этапа и для стационарного лечения в целом $<0,001$ как для средних дозировок (Рисунок 13), где медиана достигла 38% (IQR 23-52%), так и для балла по шкале simple GDMT (Рисунок 14), медиана и IQR не отличаются от значений при анализе всех пациентов.

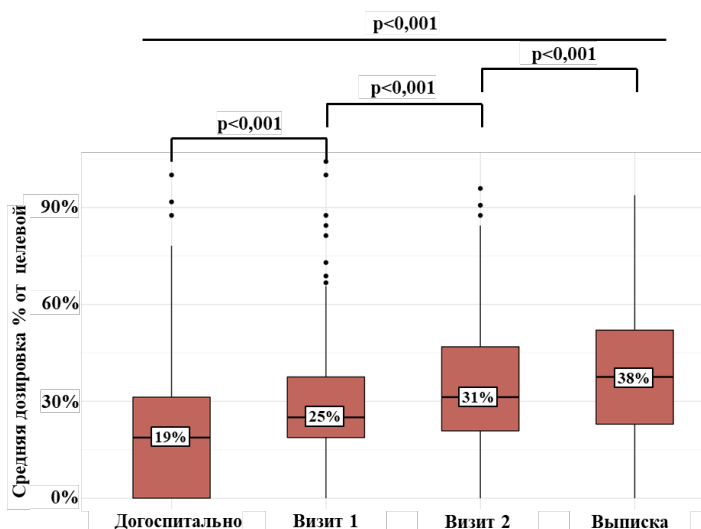


Рисунок 13 – сравнение средних дозировок всех 4-х групп препаратов базисной терапии СН на этапах госпитализации, приведены медианные значения

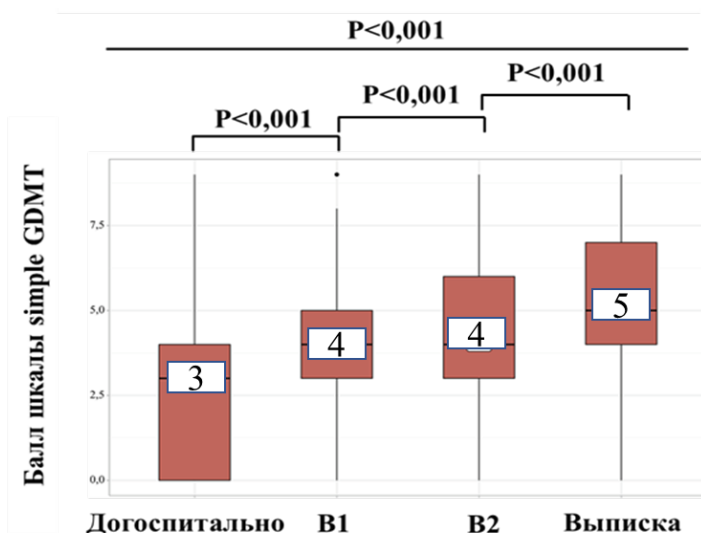


Рисунок 14 – сравнение баллов терапии по шкале simple GDMT на госпитальных этапах, приведены медианные значения

Медиана динамики за время госпитализации по средним дозировкам составила 17% (IQR 1-32%) при начальном значении 19% (IQR 0-31%), при этом наибольшая частота

изменений средней дозировки наблюдалась в ранний период госпитализации (Рисунок 15). Для балла по шкале simple GDMT медиана динамики (Рисунок 16) составила 3 балла (IQR 1-4) при изначальном значении 3 балла (IQR 0-4).

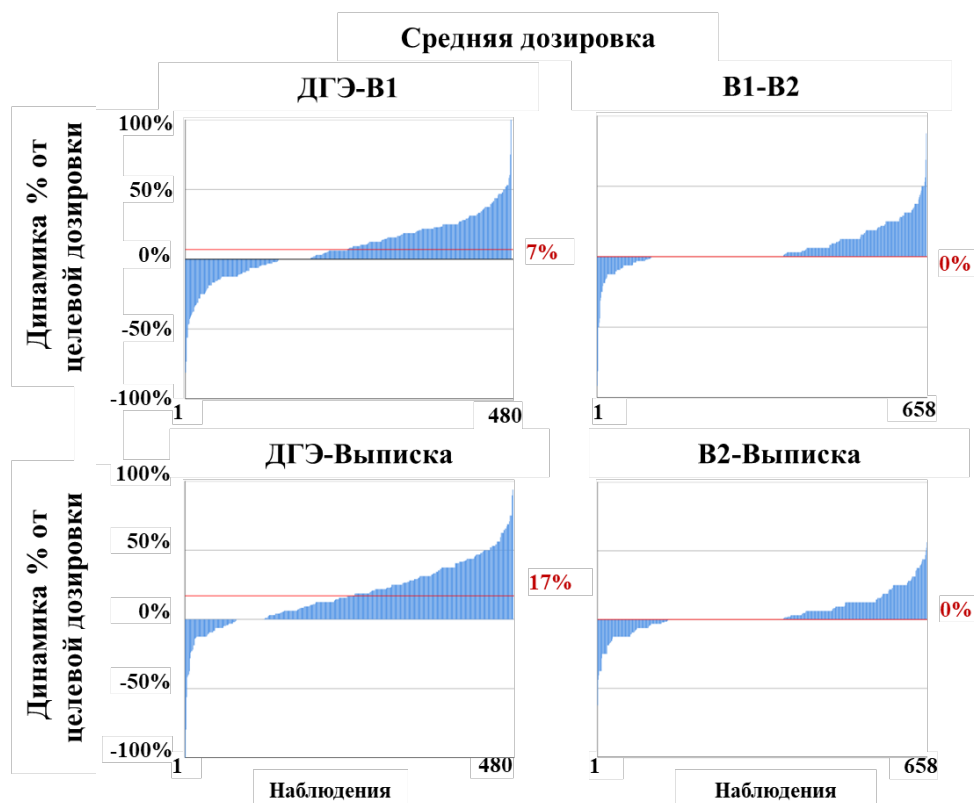


Рисунок 15 – индивидуальные данные динамики средних дозировок базисной терапии СН на госпитальных этапах, красным отмечены медианные значения

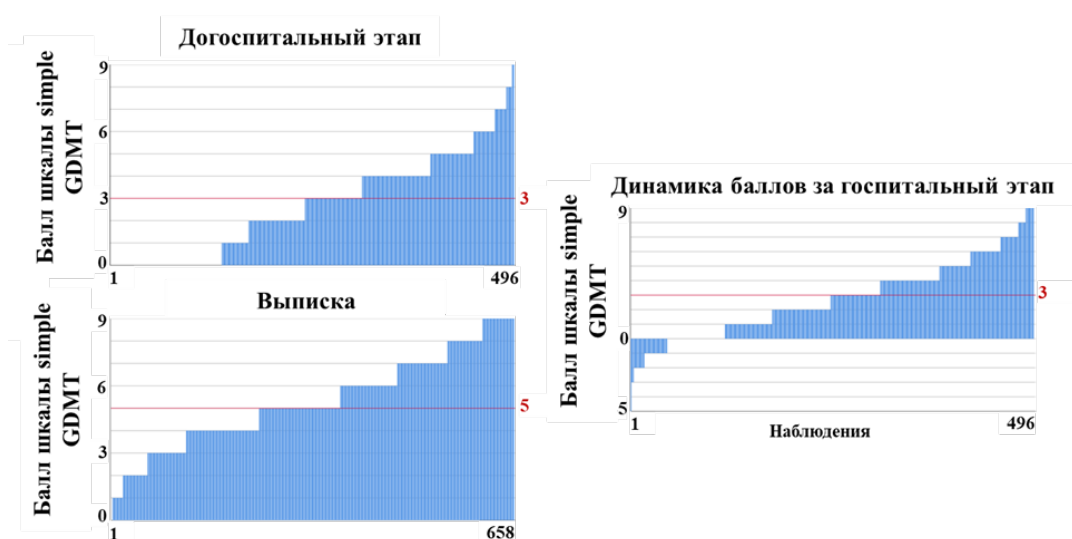


Рисунок 16 – индивидуальные данные баллов по шкале simple GDMT на ДГЭ и при выписке, их динамика за время госпитализации, красным указаны медианные значения

3.1.3. Анализ базисной терапии по времени включения пациентов

При анализе в зависимости от времени включения пациентов (первые 2 года vs последние 2 года) отмечается увеличение частоты использования иРАС, в частности АРНИ, иНГЛТ2 на догоспитальном этапе (Таблица 15 и Таблица 16) в более поздние годы, что отображается также в увеличении количества используемых базисных препаратов СН, их средней дозировки и балла по шкале simple GDMT.

Таблица 15 – количественные показатели терапии на догоспитальном этапе по годам

Показатель	2020–2021 гг.		2022–2023 гг.		Значение Р*
	Me	IQR	Me	IQR	
иРАС, % от целевой дозировки	0%	0; 28%	12%	0; 33%	0,006
БАБ, % от целевой дозировки	6%	0; 50%	25%	0; 50%	0,134
АМКР, % от целевой дозировки	0%	0; 50%	0%	0; 50%	0,197
иНГЛТ2, % от целевой дозировки	0%	0; 0%	0%	0; 0%	<0,001
Средняя доза, % от целевой дозировки	12%	0; 27%	21	6; 33%	<0,001
Шкала simple GDMT, баллы	2	0; 4	3	1; 4	<0,001
Фуросемид, мг	0	0; 20	0	0; 20	0,474

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал, * - значение Р рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ.

Таблица 16 – категориальные показатели терапии на догоспитальном этапе по годам

Показатель	Категория дозировок	2020–2021 гг.	2022–2023 гг.	Значение Р*
		n (%)	n (%)	
иРАС	Прием неизв.	40 (12,3%)	11 (3,3%)	0,010
	Доза неизв.	40 (12,3%)	38 (11,4%)	
	0%	140 (42,9%)	122 (36,7%)	
	1–49%	68 (20,9%)	99 (29,8%)	
	50–99%	27 (8,3%)	50 (15,1%)	
	100%	11 (3,4%)	12 (3,6%)	
АРНИ	Неизв.	40 (12,3%)	11 (3,3%)	0,002
	Нет	276 (84,7%)	289 (87,0%)	
	Да	10 (3,1%)	32 (9,6%)	
БАБ	Прием неизв.	40 (12,3%)	11 (3,3%)	0,491
	Доза неизв.	43 (13,2%)	36 (10,8%)	
	0%	120 (36,8%)	122 (36,7%)	
	1–49%	56 (17,2%)	74 (22,3 %)	
	50–99%	55 (16,9%)	75 (22,6%)	
	100%	12 (3,7%)	14 (4,2%)	
АМКР	Прием неизв.	40 (12,3%)	11 (3,3%)	0,662
	Доза неизв.	19 (5,8%)	24 (7,2%)	
	0%	188 (57,7%)	195 (58,7%)	
	1–49%	1 (0,3%)	1 (0,3%)	
	50–99%	55 (16,9%)	69 (20,8%)	
	100%	23 (7,1%)	32 (9,6%)	

иНГЛТ2	Прием неизв. 0% 100%	40 (12,3%) 279 (97,6%) 7 (2,4%)	11 (3,3%) 278 (86,6%) 43 (13,4%)	<0,001
Количество базисных препаратов	Неизв. 0 1 2 3 4	40 (12,3%) 80 (24,5%) 59 (18,1%) 87 (26,7%) 59 (18,1%) 1 (0,3%)	11 (3,3%) 58 (17,5%) 59 (17,8%) 115 (34,6%) 74 (22,3 %) 15 (4,5%)	0,002
Фуросемид, мг	Прием неизв. Доза неизв. 0 мг 1–40 мг 41–80 мг 81–160 мг >160 мг	40 (12,3%) 28 (8,6%) 163 (50,0%) 68 (20,9%) 20 (6,1%) 6 (1,8%) 1 (0,3%)	11 (3,3%) 22 (6,6%) 181 (54,5%) 96 (28,9%) 21 (6,3%) 3 (0,9%) 1 (0,3%)	0,483
Диуретики	Неизв. Нет Непетлевой Петлевой Комбинация	40 (12,3%) 146 (44,8%) 17 (5,2%) 115 (35,3%) 8 (2,5%)	11 (3,3%) 154 (46,4%) 27 (7,2%) 134 (40,4%) 9 (2,7%)	0,825
Дигоксин	Неизв. Нет Да	40 (12,3%) 263 (80,7%) 23 (7,1%)	11 (3,3%) 301 (90,7%) 20 (6,0%)	0,385

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, * - значение Р рассчитано без учета пациентов с неизвестным приемом на ДГЭ.

При выписке (Таблица 17 и Таблица 18) значительно чаще рекомендовался прием иНГЛТ2 и АРНИ в 2022-2023 гг., отмечается прием больших дозировок АМКР, но меньших фуросемида. Частота рекомендаций дигоксина после выписки снижалась со временем, была тенденция к рекомендациям меньших дозировок БАБ. Значительно возросла частота рекомендаций по квадротерапии, составившая в 2022-2023 гг. 44,3%, выросла средняя дозировка (медиана 46%), балл по шкале терапии simple GDMT (медиана 6).

Таблица 17 – количественные показатели терапии при выписке по годам

Показатель	2020-2021 гг.		2022–2023 гг.		Значение Р
	Me	IQR	Me	IQR	
иРАС, % от целевой дозировки	25%	12; 33%	25%	12; 33%	0,875
БАБ, % от целевой дозировки	50%	25; 50%	25%	25; 50%	0,090
АМКР, % от целевой дозировки	50%	50; 50%	50%	50; 50%	0,033
иНГЛТ2, % от целевой дозировки	0%	0; 0%	100%	0; 100%	<0,001
Средняя дозировка, % от целевой дозировки	29%	22; 41%	46%	29; 56%	<0,001
Шкала simple GDMT, баллы	5	4; 7	6	4; 8	<0,001
Количество базисных препаратов	3	2; 3	3	3; 4	<0,001
Фуросемид, мг	60	40; 80	60	30; 80	0,004

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Таблица 18 – категориальные показатели терапии при выписке по годам

Показатель	Категория дозирования	2020-2021 гг.	2022–2023 гг.	Значение Р
		n (%)	n (%)	
иРАС	0%	18 (5,5 %)	26 (7,8%)	0,585
	1–49%	238 (73,0%)	229 (69,0%)	
	50–99%	63 (19,3%)	70 (21,1%)	
	100%	7 (2,1%)	7 (2,1%)	
АРНИ	Нет	275 (84,4%)	208 (62,7%)	<0,001
	Да	51 (15,6%)	124 (37,3%)	
БАБ	0%	20 (6,1%)	28 (8,4%)	0,181
	1–49%	134 (41,1%)	149 (44,9%)	
	50–99%	148 (45,4%)	141 (42,5%)	
	100%	24 (7,4%)	14 (4,2%)	
АМКР	0%	75 (23,0%)	67 (20,2%)	0,046
	1–49%	2 (0,6%)	0 (0,0%)	
	50–99%	208 (63,8%)	200 (60,2%)	
	100%	41 (12,6%)	65 (19,6%)	
иНГЛТ2	0%	285 (87,4%)	149 (44,9%)	<0,001
	100%	41 (12,6%)	183 (55,1%)	
Терапия иРАС + БАБ + АМКР в половинных дозах	Нет	281 (86,2%)	300 (90,4%)	0,097
	Да	45 (13,8%)	32 (9,6%)	
Терапия иРАС + БАБ + АМКР в половинных дозах + иНГЛТ2	Нет	317 (97,2%)	314 (94,6%)	0,085
	Да	9 (2,8%)	18 (5,4%)	
Количество базисных препаратов	0	2 (0,6%)	1 (0,3%)	<0,001
	1	16 (4,9%)	12 (3,6%)	
	2	66 (20,2%)	58 (17,5%)	
	3	210 (64,4%)	114 (34,3%)	
	4	32 (9,8%)	147 (44,3%)	
Фуросемид, мг	0 мг	9 (2,8%)	17 (5,1%)	0,092
	1–40 мг	106 (32,5%)	132 (39,8%)	
	41–80 мг	155 (47,5%)	136 (41,0%)	
	81–160 мг	53 (16,3%)	46 (13,9 %)	
	>160 мг	3 (0,9%)	1 (0,3%)	
Диуретики	Нет	1 (0,3%)	6 (1,8%)	0,260
	Непетлевой	8 (2,5%)	11 (3,3%)	
	Петлевой	288 (88,3%)	287 (86,4%)	
	Комбинация	29 (8,9%)	28 (8,4%)	
Дигоксин	Нет	260 (79,8%)	286 (86,4%)	0,023
	Да	66 (20,2%)	45 (13,6%)	

Примечание: АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ - бета-адреноблокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГЛТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы.

Пациенты с госпитализацией в 2022–2023 гг. имели тенденцию к меньшему возрасту (Me 72 года (IQR 63–82) vs 73 года (63–82) $P=0,089$, больший стаж СН (Me 2 года (IQR 1–6) vs 1 год (1–5) $P=0,034$), тенденцию к большей частоте ГБ (94,9% vs 91,4% $P=0,076$), большую частоту коронарных вмешательств (ЧКВ 23,2% vs 16,9% $P=0,043$; АКШ 9,9% vs 3,4% $P<0,001$). Чаще в 2022–2023 гг. госпитализировались пациенты с анамнезом курения (34,9% vs 19,9% $P<0,001$), ЗПА (24,7% vs 12,4% $P<0,001$), анамнезом перенесенного ОНМК (21,1% vs 14,7% $P=0,033$), тенденцией к более частому анамнезу онкологии (12,0% vs 8,0% $P=0,084$), большей распространенностью ХОБЛ/БА (25,9% vs 15,3% $P<0,001$). Суммарный индекс коморбидности Charlson при этом достоверно не различался $P=0,132$. В 2020–2021 гг. отмечалась большая частота вероятной инфекции, как триггера декомпенсации (40,5% vs 34,0%), и меньшая частота для прогрессирования сопутствующих заболеваний (8,9% vs 12,0%) (P для триггеров декомпенсации $=0,027$).

Показатели гемодинамики и фенотипов СН по ФВ ЛЖ достоверно не различались по годам.

Лабораторно отмечалось номинально большее количество лейкоцитов (Me $7,94 \cdot 10^9$ (IQR 6,57–9,69) vs $7,3 \cdot 10^9$ (6,0–8,85) $P<0,001$) в ОАК и повышение СРБ (Me 16,1 мг/л (IQR 8,61–34,30) vs 10,79 (4,79–26,8) $P=0,017$) в 2022–2023 гг. Значения креатинина, СКФ, уровня калия достоверно не различались (значения P 0,871; 0,497; 0,483 соответственно). В 2021–2022 гг. отмечался более высокий уровень мочевой кислоты (Me 470,4 ммоль/л (IQR 368,6–589,2) vs 444,6 ммоль/л (341,1–535,1) $P=0,033$). Концентрация NT-proBNP номинально была больше в 2022–2023 гг. (Me 1884 пг/мл (IQR 910–3649) vs 1747 (842–2913) $P=0,033$).

Большие частота отдельных коморбидностей и длительность СН могли обусловить больший прием ИРАС на этапе до госпитализации в 2022–2023 гг. Напротив, большая частота ХОБЛ/БА, обострений сопутствующих заболеваний как триггера СН могли привести к тенденции к меньшим дозировкам БАБ при выписке в эти года.

В 2022–2023 гг. отмечалась тенденция к более выраженному клиническому застою (баллы по ШОКС Me 8 (IQR 6–9) vs 7 (5–9) $P=0,070$): хрипы в легких $P<0,001$ (наличие 82,2% vs 53,7%) набухание шейных вен 63,9% vs 39,4% $P<0,001$, гепатомегалия $P<0,001$ (наличие 69,2% vs 44,2%), но меньшая частота жалоб на сердцебиение 37,2% vs 46,9% $P=0,012$, меньшая выраженность ортопноэ $P<0,001$ (65,0% vs 72,7%, в вынужденном положении сидя 4,5% vs 12,4%); меньшая частота тяжелых отеков $P=0,027$ (наличие 89,4% vs 92,9%, анасарка 3,6% vs 8,7% $P=0,008$). Следует отметить субъективность данных показателей, особенно с учетом большей частоты заболеваний легких при госпитализации в 2022–2023 гг. Инструментально тяжесть застоя однозначно была больше в 2020–2021 гг.: тенденция к большей плотности печени по данным эластометрии (kPa Me 13,9 (IQR 7,6–26,4) vs 11,8

(6,6-22,0) $P=0,074$); номинально большее расширение НПВ (Ме 2,3 см (IQR 2,0-2,6) vs 2,2 см (1,9-2,5) $P=0,006$, большее число В-линий (Ме 34 (IQR 21-55) vs 14 (6-28) $P<0,001$. Расширению НПВ соответствовало большее СДЛА (Ме 53 мм рт.ст. (IQR 40-63) vs 46 мм рт.ст. (37-60) $P=0,006$. Степень застоя по VExUS различалась достоверно $P<0,001$, однако различия были в основном за счет отсутствия застоя и застоя 1-2 степени (в 2020-2021 гг. 26,4; 34,7%; 9,5% соответственно и 33,4%; 15,7%; 22,3% в 2022-2023 гг.). Частота тяжелого застоя по VExUS достоверно не различалась. Не было различий по данным биомпедансного анализа. Таким образом, более тяжелый застой мог быть обусловлен меньшей частотой использования ИРАС и иНГЛТ2 на догоспитальном этапе в более ранние годы и, вероятно, обуславливал большие дозировки фуросемида при выписке, продолжительность лечения (койко-день Ме 8 (IQR 7–9) vs 8 (6–9) $P=0,034$).

3.1.4. Различия базисной терапии фенотипов ХСН по ФВ ЛЖ

На догоспитальном этапе (Таблица 19) частота назначения и дозировки иРАС были больше среди пациентов с ХСНсФВ, хотя частота назначения АРНИ была выше при ХСНнФВ. БАБ и АМКР на ДГЭ достоверно не различались. иНГЛТ2 на ДГЭ чаще были при сниженной ФВ. Средние дозировки и балл по шкале simple GDMT не различались, как и терапия дигоксином и фуросемидом, однако чаще было назначение непетлевого диуретика и комбинированной диуретической терапии на этом этапе у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ.

Таблица 19 – показатели терапии СН на догоспитальном этапе в зависимости от фенотипа СН по ФВ ЛЖ

Показатель	ХСНнФВ	ХСНунФВ	ХСНсФВ	Значение Р
иРАС доза в %, Ме (IQR)	0% (0; 25)	0% (0; 25)	12% (0; 50)	0,006 (СНнФВ vs ХСНсФВ =0,011; ХСНунФВ vs ХСНсФВ =0,030)
иРАС категории дозировок:				0,042
Нет приема, n (%)	52,3%	55,2%	42,6%	
1-49%, n (%)	31,8%	32,3%	31,4%	
50-99%, n (%)	12,6%	7,3%	20,7%	
100%, n (%)	3,3%	5,2%	5,3%	
АРНИ, n (%)	10,7%	5,6%	2,7%	0,002 ХСНнФВ vs ХСНсФВ =0,002
БАБ доза в %, Ме (IQR)	12% (0; 50)	25% (0; 50)	25% (0; 50)	0,438
БАБ категории дозировок:				0,426
Нет приема, n (%)	49,2%	46,7%	41,4%	

1-49%, n (%)	22,9%	19,6%	29,3%	
50-99%, n (%)	24,2%	28,3%	23,6%	
100%, n (%)	3,8%	5,4%	5,8%	
АМКР доза в %, Ме (IQR)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0,083
АМКР категории дозирования:				0,453
Нет приема, n (%)	63,2%	71,7%	72,5%	
1-49%, n (%)	0,4%	0,0%	0,5%	
50-99%, n (%)	25,2%	20,2%	18,4%	
100%, n (%)	11,2%	8,1%	8,7%	
иНГЛТ2 доза в %, Ме (IQR)	0% (0; 0)	0% (0; 0)	0% (0; 0)	0,003 (СНнФВ vs ХСНсФВ =0,008; ХСНнФВ vs ХСНунФВ =0,024)
иНГЛТ2, n (%)	12,5%	4,6%	5,0%	0,003 (СНнФВ vs ХСНсФВ =0,012; ХСНнФВ vs ХСНунФВ =0,044)
Кол-во базисных препаратов, Ме (IQR)	2 (0; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	0,416
Кол-во базисных препаратов				<0,001
0, n (%)	27,2%	22,2%	17,4%	(СНнФВ vs ХСНсФВ <0,001;
1, n (%)	12,9%	25,9%	23,7%	ХСНнФВ vs ХСНунФВ =0,020)
2, n (%)	29,2%	32,4%	38,8%	
3, n (%)	26,2%	18,5%	17,8%	
4, n (%)	4,1%	0,9%	2,3%	
Средняя дозировка в %, Ме (IQR)	19% (0; 31)	18% (0; 25)	19% (6; 28)	0,823
Simple GDMT score, баллы, Ме (IQR)	3 (0; 5)	2 (0; 4)	3 (1; 4)	0,472
Дигоксин, n (%)	7,7%	10,2%	4,6%	0,143
Фуросемид, мг, Ме (IQR)	0 (0; 20)	0 (0; 20)	0 (0; 20)	0,273
Фуросемид категории дозирования				0,499
0 мг, n (%)	57,7%	63,3%	64,7%	
1-40 мг, n (%)	31,3%	31,6%	26,6%	
41-80 мг, n (%)	8,1%	5,1%	7,2%	
81-160 мг, n (%)	2,0%	0,0%	1,4%	
>160 мг, n (%)	0,8%	0,0%	0,0%	
Непетлевой диуретик, n (%)	5,2%	6,5%	16,9%	<0,001 (СНнФВ vs ХСНсФВ <0,001; ХСНунФВ vs ХСНсФВ =0,019)
Комбинированная диуретическая терапия, n (%)	1,8%	0,9%	5,0%	0,046 (ХСНнФВ vs ХСНсФВ=0,001)

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНсФВ – Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

При выписке (Таблица 20) частота назначения и дозировки ИРАС не различались, но частота назначения АРНИ была выше среди пациентов с ХСНнФВ и достигала 40,6%. Была тенденция к более частому назначению БАБ в меньших дозировках при анализе категорий при ХСНсФВ, а АМКР у таких пациентов назначались достоверно реже. Назначение иНГЛТ2 было характерно для пациентов с ХСНнФВ и достигало 49,0%. Число базисных препаратов СН было выше при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и достигало медианны в 3 препарата, частота квадротерапии достигала 39,5%. Средняя дозировка была наименьшей при ХСНсФВ, как и балл по шкале simple GDMT, ХСНнФВ характеризовалась медианой в 44% и 6 баллов для этих показателей соответственно. ХСНнФВ также характеризовалась более частым назначением дигоксина, а ХСНсФВ большей частотой назначения петлевого диуретика, при этом комбинированная диуретическая терапия не различалась при выписке в зависимости от ФВ ЛЖ.

Таблица 20 – показатели терапии при выписке в зависимости от фенотипа СН по ФВ ЛЖ

Показатель	ХСНнФВ	ХСНунФВ	ХСНсФВ	Значение Р
иРАС доза в %, Ме (IQR)	25% (12; 25)	25% (12; 33)	25% (12; 33)	0,163
иРАС категории, частота в %:				0,609
Нет приема	7,0%	8,0%	5,1%	
1-49%	72,8%	68,8%	70,0%	
50-99%	18,8%	19,6%	22,4%	
100%	1,3%	3,6%	2,5%	
АРНИ, частота %	40,6%	20,5%	12,7%	<0,001 (ХСНнФВ vs ХСНунФВ <0,001 ХСНнФВ vs ХСНсФВ <0,001)
БАБ доза в %, Ме (IQR)	50% (25; 50)	50% (25; 50)	25% (25; 50)	0,175
БАБ категории, частота в %:				0,068
Нет приема	5,4%	7,1%	10,1%	
1-49%	44,3%	38,4%	43,5%	
50-99%	43,0%	52,7%	40,9%	
100%	7,4%	1,8%	5,5%	
АМКР доза в %, Ме (IQR)	50% (50; 50)	50% (50; 50)	50% (0; 50)	<0,001 (ХСНнФВ vs ХСНсФВ <0,001 ХСНунФВ vs ХСНсФВ <0,001)
АМКР категории, частота в %:				<0,001 (ХСНнФВ vs ХСНсФВ <0,001 ХСНунФВ vs ХСНсФВ =0,006)
Нет приема				
1-49%	12,1%	19,6%	34,6%	
50-99%	0,3%	0,9%	0,0%	
100%	69,8%	58,0%	54,4%	
	17,8%	21,4%	11,0%	
иНГЛТ2 доза в %, Ме (IQR)	0% (0; 100)	0% (0; 100)	0% (0; 0)	<0,001

				(XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{нФВ} vs XCH _{у_нФВ} <0,001)
иНГЛТ2, частота в %	49,0%	25,9%	20,7%	<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{нФВ} vs XCH _{у_нФВ} <0,001)
Кол-во базисных препаратов, Ме (IQR)	3 (3; 4)	3 (3; 3)	3 (2; 3)	<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{нФВ} vs XCH _{у_нФВ} <0,001 XCH _{у_нФВ} vs XCH _{сФВ} =0,037)
Кол-во базисных препаратов, частота в %				<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001)
0	0,0%	0,0%	1,3%	
1	1,7%	6,2%	6,3%	
2	11,7%	17,9%	28,3%	
3	47,0%	54,5%	48,5%	
4	39,6%	21,4%	15,6%	
Средняя дозировка в %, Ме (IQR)	44% (28; 56)	31% (24; 50)	31% (19; 42)	<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{нФВ} vs XCH _{у_нФВ} =0,007 XCH _{у_нФВ} vs XCH _{сФВ} =0,015)
Simple GDMT score, баллы, Ме (IQR)	6 (5; 8)	5 (4; 6)	4 (3; 6)	<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{нФВ} vs XCH _{у_нФВ} <0,001 XCH _{у_нФВ} vs XCH _{сФВ} =0,010)
Дигоксин, частота в %	23,5%	18,8%	7,2%	<0,001 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} <0,001 XCH _{у_нФВ} vs XCH _{сФВ} =0,003)
Фуросемид, мг, Ме (IQR)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	0,120
Фуросемид категории, частота в %:				0,275
0 мг	3,0%	4,5%	5,1%	
1-40 мг	33,2%	37,5%	39,7%	
41-80 мг	47,3%	38,4%	42,2%	
81-160 мг	16,4%	18,8%	12,2%	
>160 мг	0,0%	0,9%	0,8%	
Непетлевой диуретик, частота в %	8,7%	10,7%	15,6%	0,045 (XCH _{нФВ} vs XCH _{сФВ} =0,042)

Комбинированная диуретическая терапия, частота в %	6,4%	8,9%	11,4%	0,122
--	------	------	-------	-------

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, иРАС – ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНсФВ – Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, Ме – медиана, IQR – межквартильный интервал.

При анализе профилей комбинации препаратов терапии СН по ФВ ЛЖ были выявлены достоверные различия на ДГЭ ($P=0,005$, при попарном сравнении ХСНнФВ и ХСНсФВ $P<0,001$) и при выписке ($P<0,001$, при попарном сравнении ХСНнФВ и ХСНсФВ $P<0,001$).

На ДГЭ самой частой комбинацией для ХСНнФВ была тройная комбинация иАПФ/БРА+БАБ+АМКР (16,6% vs 13,9% и 14,2% при ХСНунФВ и ХСНсФВ соответственно), для ХСНунФВ и ХСНсФВ самой частой была комбинация иАПФ/БАБ (15,7%, и 26,9% для ХСНнФВ 14,4%). Частота отсутствия терапии на ДГЭ была выше среди пациентов с ХСНнФВ (27,7% vs 22,2% для ХСНунФВ и 17,4% для ХСНсФВ). Частота монотерапии БАБ возрастала с ФВ ЛЖ (4,8%; 9,3%; 10,5% для ХСНнФВ; ХСНунФВ и ХСНсФВ соответственно). Монотерапия иАПФ/БРА также превалировала при большей ФВ ЛЖ (5,5%; 14,8%; 10,5% для ХСНнФВ; ХСНунФВ и ХСНсФВ соответственно). Квадротерапия с иАПФ/БРА на ДГЭ была практически одинакова для ХСНнФВ и ХСНунФВ (2,6% и 2,8%, для ХСНсФВ 1,4%), а квадратотерапия с АРНИ была в 2 раза чаще при ХСНнФВ (1,8% vs 0,9% для ХСНунФВ и ХСНсФВ).

При выписке отсутствие терапии наблюдалось только при ХСНсФВ, частота монотерапии БАБ превалировала для ХСНунФВ (4,5% vs 1,3% для ХСНнФВ и 2,1% для ХСНсФВ), а частота монотерапии иАПФ/БРА был выше при ХСНсФВ (3,0% vs 0,3% для ХСНнФВ и 1,8% для ХСНунФВ). Двойная терапия иАПФ/БРА+БАБ была характерна для ХСНунФВ (42,9% vs 28,9% для ХСНнФВ и 38,4% для ХСНсФВ). Квадротерапия с иАПФ/БРА составила 14,1% для ХСНнФВ, 12,5% для ХСНунФВ и 11,8% для ХСНсФВ, а с АРНИ абсолютно превалировала при ХСНнФВ (25,5% vs 8,9 % для ХСНунФВ и 3,8% для ХСНсФВ).

3.1.5. Показатели, ассоциированные с интенсивностью базисной терапии СН на догоспитальном этапе

Интенсивность терапии оценивалась по шкале simple GDMT (Таблица 21 и Таблица 22). Более интенсивная терапия на ДГЭ была ассоциирована с наличием у пациентов большей коморбидности в целом: слабая положительная корреляция с индексом коморбидности Charlson, так и с анамнезом отдельных заболеваний. Большой балл терапии был характерен для пациентов с анамнезом гипертонии, ИБС, в том числе в виде перенесенного ИМ или инвазивной стратегии лечения (КШ, ЧКВ), анамнезом нарушений углеводного обмена, онкоанамнеза. Пациенты с имплантированными внутрисердечными устройствами так же получали догоспитально большую терапию. Заболевания периферических артерий имели лишь тенденцию к ассоциации с большим баллом терапии.

Анамнез злоупотребления алкоголем напротив характеризовался менее интенсивной терапией на ДГЭ, а анамнез курения имел тенденцию к связи с менее интенсивной терапией.

Длительность анамнеза СН и наличие недавней госпитализации с СН были также факторами, ассоциированными с большей интенсивностью терапии на ДГЭ, а наличие у пациента СН de novo наоборот характеризовалось меньшим баллом по шкале simple GDMT.

Не было выявлено связи интенсивности терапии на ДГЭ с ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, NT-proBNP, оцененным в стационаре при поступлении. Среди клинических проявлений застоя наличие ортопноэ (невыраженная степень), хрипов в легких (в большей степени хрипы в нижних 1/3 легких) и гепатомегалии было ассоциировано с большей терапией на ДГЭ. Интегральная оценка клинического застоя по ШОКС не показала связи с интенсивностью терапии, как и оценка венозного застоя по VExUS. При этом количество В-линий имело отрицательную корреляцию с предшествующей стационару терапией, а фазовый угол БИА имел положительную.

Интенсивность терапии на ДГЭ была связана с параметрами гемодинамики при поступлении: более интенсивная терапия приводила к меньшим САД и ЧСС (для САД категория пациентов с САД >140 мм рт.ст. была достоверно ассоциирована с менее интенсивной терапией, но при анализе САД как количественного показателя сохранялась лишь тенденция к слабой отрицательной корреляционной связи, для ЧСС связь была достоверна как при качественной, так и при количественной оценке. Не было связи интенсивности догоспитальной терапии с СКФ при поступлении, однако была слабая положительная корреляция терапии с уровнем калия крови.

Можно отметить положительную ассоциацию интенсивной базисной терапии с уровнем мочевины и альбумина крови при поступлении, отрицательную корреляционную связь с уровнем общего холестерина и Хс-ЛНП, тенденцию к отрицательной корреляции с СРБ ($P=0,063$). Обращает внимание отсутствие связи интенсивности базисной терапии на ДГЭ с натрийурезом при поступлении и дозой фуросемида, таким образом диурез в стационаре не обусловлен догоспитальной терапией. Доза же фуросемида на догоспитальном этапе имеет положительную связь с интенсивностью базисной терапии до стационара ($\rho=0,488$, $P<0,001$).

Таблица 21 – категориальные параметры, ассоциированные с интенсивностью базисной терапии СН на догоспитальном этапе

Показатель	Категория	Значение simple GDMT score на ДГЭ, баллы		Значение P
		Me	IQR	
Гипертония	Да	3	0; 4	0,039
	Нет	1	0; 4	
ИБС	Да	3	1; 4	0,005
	Нет	2	0; 4	
Постинфарктный кардиосклероз	Да	3	0; 5	0,015
	Нет	2	0; 4	
Анамнез КШ	Да	4	3; 5	<0,001
	Нет	2	0; 4	
Анамнез ЧКВ	Да	4	2; 5	<0,001
	Нет	2	0; 4	
Сахарный диабет	Да	3	1; 5	0,005
	Нет	2	0; 4	
ЗПА	Да	3	1; 4	0,084
	Нет	2	0; 4	
Анамнез онкологии	Да	4	2; 5	0,005
	Нет	2	0; 4	
Внутрисердечные устройства	Да	4	2; 6	0,001
	Нет	3	0; 4	
Хроническое употребление алкоголя	Да	1	0; 4	0,013
	Нет	3	1; 4	
Курение	Да	2	0; 4	0,084
	Нет	3	1; 4	
САД В1, мм рт.ст.	<90	3	1; 7	0,025 (90–139 vs ≥140 =0,035)
	90–140	3	0; 4	
	≥140	2	0; 4	
ЧСС В1, уд/мин	<60	3	1; 5	0,036
	60-70	3	2; 4	
	>70	2	0; 4	
СН de novo	Да	1	0; 3	<0,001
	Нет	3	1; 5	
Длительность СН ≥1 год	Да	3	1; 4	<0,001
	Нет	1	0; 3	

Госпитализации с СН за 6 мес.	Да	3	0; 4	0,037
	Нет	2	0; 4	
Ортопноэ	Нет	2	0; 4	0,006
	Приподнят головной конец	3	1; 5	
	Просыпается из-за удушья	2	0; 4	
	Спит сидя	2	0; 4	
Хрипы в легких	Нет	2	0; 4	0,005 (Отсутствие хрипов vs хрипы в 1/3 =0,003)
	Нижняя 1/3 легких	3	1; 4	
	2/3 легких	4	0; 4	
	Вся поверхность легких	3	3; 3	
Отеки	Нет	3	1; 4	0,817
	Пастозность	3	1; 5	
	Умеренные	3	0; 4	
	Анасарка	3	0; 5	
Гепатомегалия	Да	3	1; 4	0,011
	Нет	2	0; 4	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЗПА – заболевания периферических артерий, СН – сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, В1 – визит при поступлении, ДГЭ – догоспитальный этап.

Таблица 22 – количественные параметры, ассоциированные с интенсивностью базисной терапии СН на догоспитальном этапе

Показатель	Характеристика корреляционной связи		Значение Р
	Коэффициент корреляции (ρ)	Сила связи по шкале Чеддока	
Длительность СН, годы	0,205	Слабая	<0,001
Индекс Charlson	0,191	Слабая	<0,001
ЧСС В1, уд/мин	-0,165	Слабая	<0,001
Калий В1, ммоль/л	0,102	Слабая	0,023
УЗИ легких В1, В-линии	-0,107	Слабая	0,020
Фазовый угол БИА В1, град.	0,116	Слабая	0,018
Мочевина, ммоль/л	0,158	Слабая	0,002
СРБ, мг/л	-0,140	Слабая	0,063
Альбумин, г/л	0,158	Слабая	0,015
Холестерин, ммоль/л	-0,115	Слабая	0,017
Хс-ЛНП, ммоль/л	-0,121	Слабая	0,018
Фуросемид ДГЭ, мг	0,488	Умеренная	< 0,001

Примечание: СН – сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, УЗИ – ультразвуковое исследование, В1 – визит при поступлении, БИА – биоимпедансный анализ, СРБ – С-реактивный белок, Хс-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ДГЭ – догоспитальный этап.

3.1.6. Предикторы интенсивности базисной терапии СН при выписке

В однофакторном линейном регрессионном анализе большая интенсивность терапии по шкале simple GDMT при выписке была отрицательно связана с возрастом, анамнезом курения, ФВ ЛЖ, ОПП за время госпитализации, САД на В2, уровнем калия на В1 и В2, количеством В-линий на В2. Связь была положительной с перенесенным ИМ, ЧКВ,

анамнезом ГБ, нарушением углеводного обмена, ЧСС и СКФ при на В1 и В2, баллами ШОКС и NT-proBNP на В1, показателем САР на В2, тяжелым застоем по VExUS на В2, натрием крови и гемоглобином, была тенденция к положительной связи с анамнезом ЗПА и диаметром НПВ на В2. Значимым положительным предиктором интенсивности терапии СН при выписке была базисная терапия на предшествующих этапах, вплоть до догоспитального. При этом остальные группы препаратов, в т. ч. фуросемид и его дозировки не играли значимой роли, а также не была значима длительность нахождения в стационаре.

После многофакторного анализа, при выборе интенсивности терапии на ДГЭ в качестве одного из факторов (Таблица 23), другими независимыми факторами являлись: анамнез ГБ, ЧСС при поступлении, СКФ при поступлении, Сахарный диабет, ФВ ЛЖ, количество В-линий при выписке и калий при выписке. Закономерно интенсивность терапии при выписке была тем выше, чем выше были СКФ, ЧСС при поступлении, и тем ниже, чем ниже была ФВ ЛЖ, калий и В-линии при выписке.

Таблица 23 – предикторы интенсивности терапии при выписке, модель с учетом догоспитальной терапии

Фактор	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t	Значение Р
Отсутствие ГБ	-1,529	0,437	-3,501	< 0,001
ЧСС В1, уд/мин	0,014	0,004	3,081	0,002
СКФ В1, мм рт.ст.	0,013	0,005	2,404	0,017
Сахарный диабет	0,540	0,226	2,388	0,018
ФВ ЛЖ, %	-0,053	0,009	-6,109	< 0,001
УЗИ легких В2, В-линии	-0,019	0,007	-2,623	0,009
Калий В2, ммоль/л	-0,443	0,207	-2,137	0,033
Simple GDMT SCORE ДГЭ, баллы	0,199	0,049	4,095	< 0,001

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ЧСС – частота сердечных сокращений, В1 – визит при поступлении, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, УЗИ – ультразвуковое исследование, В2 – визит при выписке, ДГЭ – догоспитальный этап.

При выборе балла по шкале simple GDMT В2 в качестве фактора интенсивности терапии при выписке (Таблица 24) этот фактор был определяющим после многофакторного анализа. Уровень калия перед выпиской и СКФ при поступлении утратили свое значение (вероятно, уже интенсивность терапии перед выпиской подразумевала учет этих факторов). Новым фактором в модели стал анамнез перенесенного ИМ. В остальном модель не сильно отличалась от предыдущей.

Таблица 24 – предикторы интенсивности терапии при выписке по результатам многофакторного регрессионного линейного анализа, вариант с учетом терапии на В2

Фактор	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t	Значение Р
Отсутствие ПИКС	-0,386	0,165	-2,343	0,020
Отсутствие ГБ	-0,694	0,337	-2,063	0,040
ЧСС В1, уд/мин	0,007	0,003	2,372	0,018
Сахарный диабет	0,326	0,160	2,043	0,042
ФВ ЛЖ, %	-0,025	0,007	-3,721	< 0,001
УЗИ легких В2, В-линии	-0,012	0,006	-2,242	0,026
Simple GDMT SCORE В2, баллы	0,622	0,042	14,863	< 0,001

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ГБ – гипертоническая болезнь, ЧСС – частота сердечных сокращений, В1 – визит при поступлении, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, УЗИ – ультразвуковое исследование, В2 – визит при выписке.

3.1.7. Базисная терапия на амбулаторном этапе

97 пациентов прошли наблюдение в течение 3 месяцев, а 39 из них пациентов прошли 3 визита на 3, 6 и 12 месяцы после выписки.

Среди пациентов, прошедших первый амбулаторный визит, была достоверная положительная динамика по частоте назначения иНГЛТ2 ($P=0,009$), и отрицательная динамика по частоте назначения АМКР ($P=0,010$). Для ИРАС и БАБ была характерна как возрастающая частота отмены препаратов, так и их титрация до 100% значений, суммарная динамика не была значимой (Рисунок 17).

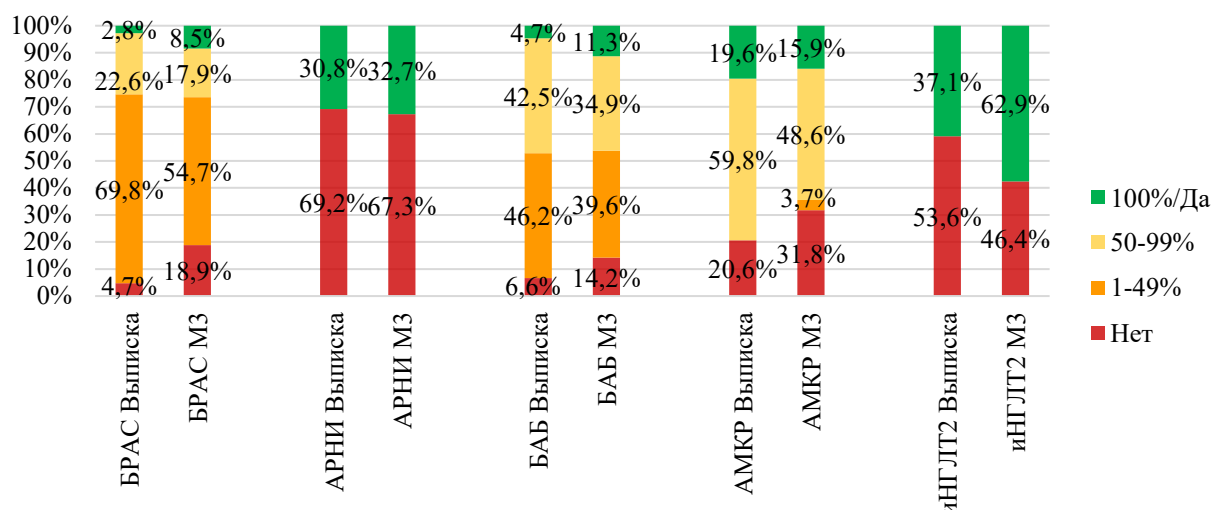


Рисунок 17 – Динамика назначения и дозировок базисной терапии на третий месяц после выписки (N=97)

Средняя дозировка базисной терапии СН у 97 пациентов в течение 3-х месяцев не менялась значимо (среднее значение при выписке $42\% \pm 19\%$ и через 3 месяца $44\% \pm 22\%$,

$P=0,309$), как и интенсивность терапии по шкале simple GDMT (медиана 6 баллов (IQR 4; 7) при выписке и 6 баллов (IQR 4; 8) через 3 месяца, $P=0,722$). Частота квадротерапии возросла с 36,1% при выписке до 41,2% через 3 месяца, однако возростала и частота пациентов без терапии с 0,0% до 5,2% - в целом, незначимая динамика (P по количеству препаратов = 0,382).

За время наблюдения 39 пациентов в течение года не было достоверной значимой динамики терапии на амбулаторном этапе как при анализе категорий дозировок и частот назначений (Рисунок 18), так и при анализе средних доз.

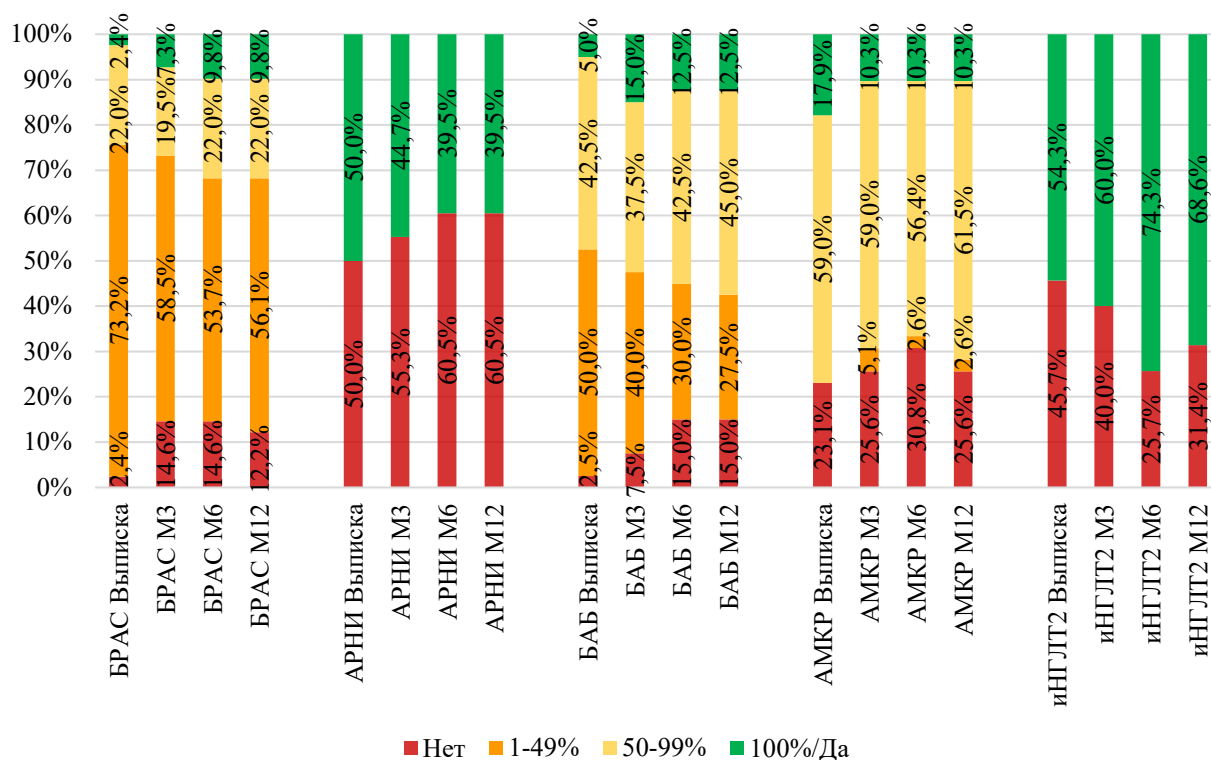


Рисунок 18 – Динамика назначения и дозировок базисной терапии среди пациентов с очными визитами на 3, 6 и 12 месяцы (N=39)

Интегральная оценка также у этих пациентов не выявила значимой динамики (Рисунок 19). Частота квадротерапии в этой группе оставалась стабильной: 46,7% при выписке и 43,3% через 12 месяцев. При этом дозировки фуросемида достоверно снижались уже к 3 месяцам после выписки как при анализе 97 пациентов, так и при анализе 39 пациентов (медиана с 40 мг (IQR 20-80) до 20 мг (IQR 5-40), $P<0,001$), а частота отмены фуросемида достигала 1/5 пациентов. При последующих визитах эти показатели оставались относительно стабильными.

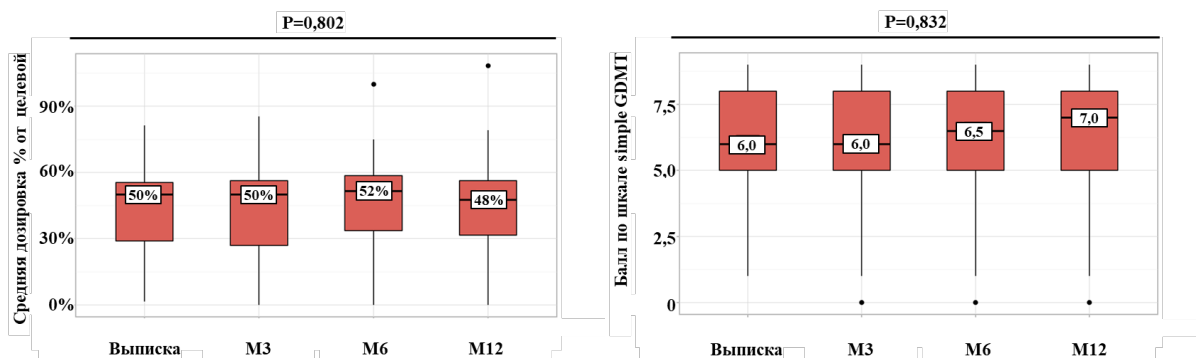
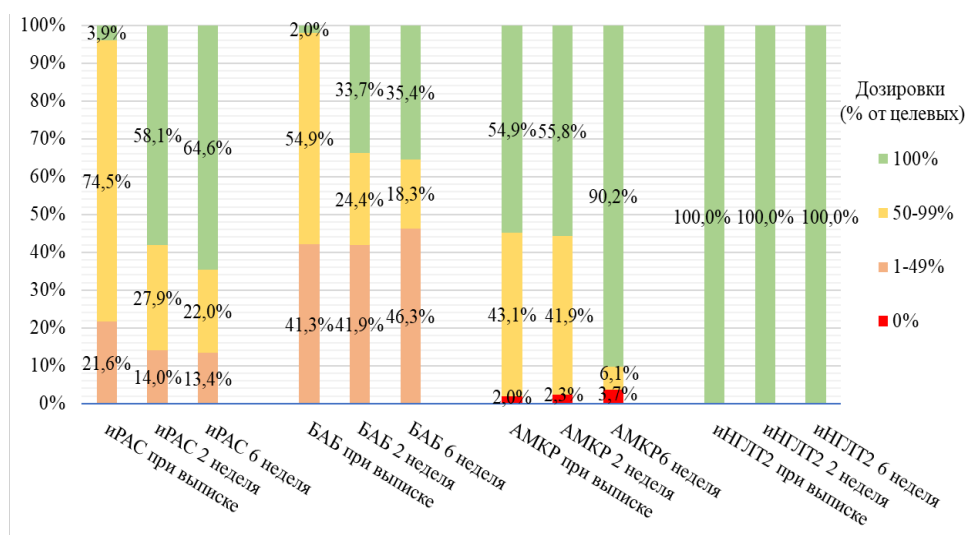


Рисунок 19 – средние дозировки базисной терапии СН и баллы по шкале simple GDMT на амбулаторном этапе у пациентов с наблюдением в течение года, приведены медианные значения

3.2. Базисная терапия ХСН в интервенционной части исследования

102 пациента при выписке были отобраны и дали согласие на протоколированную титрацию терапии СН на амбулаторном этапе: 82,4% мужчины, средний возраст 64,8 лет, 72,5% ХСНнФВ. При выписке большинство получали 50% от целевых дозировки препаратов, лишь 21,6% пациентов получали ИРАС в дозировках 1–49%, 41,3% пациентов получали БАБ в этих дозировках, 2% были выписаны без АМКР. иНГЛТ2 назначены были назначены всем пациентам при выписке, дальнейшая их титрация не понадобилась. Суммарно 38,0% пациентов при выписке получили как минимум половинные дозировки иРАС+БАБ+АМКР от целевых и иНГЛТ2 в полной дозировке. Динамика дозировок отдельных групп препаратов за время протоколированной титрации изображена на Рисунке 20. Достижение 100% дозировок всех препаратов было всего в 30% случаев на второй неделе после выписки и немного возросло за дополнительное время титрации (34%).

Рисунок 20– Частота достижения 100% дозировок по отдельным классам препаратов



Чаще всего неполные дозировки к окончанию времени титрации были из-за 2 и более препаратов (36,0%), второй по частоте причиной была неполная титрация БАБ (24,0%), лишь изредка (2,0%) из-за АМКР. При этом среди пациентов, достигших 100% дозировок всех препаратов, более половины (24,0% всех пациентов) имели при выписке дозировки не менее 50% для всех групп препаратов, остальные 10,0% пациентов достигли 100% дозировок при менее интенсивной терапии при выписке. Таким образом, достоверно большей была вероятность достижения 100% дозировок к концу титрации терапии при изначально более интенсивной тактике терапии ($P < 0,001$). Интенсификация терапии отдельными классами препаратов также проводилась значительно чаще в ранний период после выписки (Рисунок 21). Снижение дозировок одного из препаратов потребовалось у 17,6% пациентов за время амбулаторной титрации, а снижение дозировок двух и более препаратов у 5,9% пациентов. Отмена иНГЛТ2 не понадобилась ни у одного пациента.

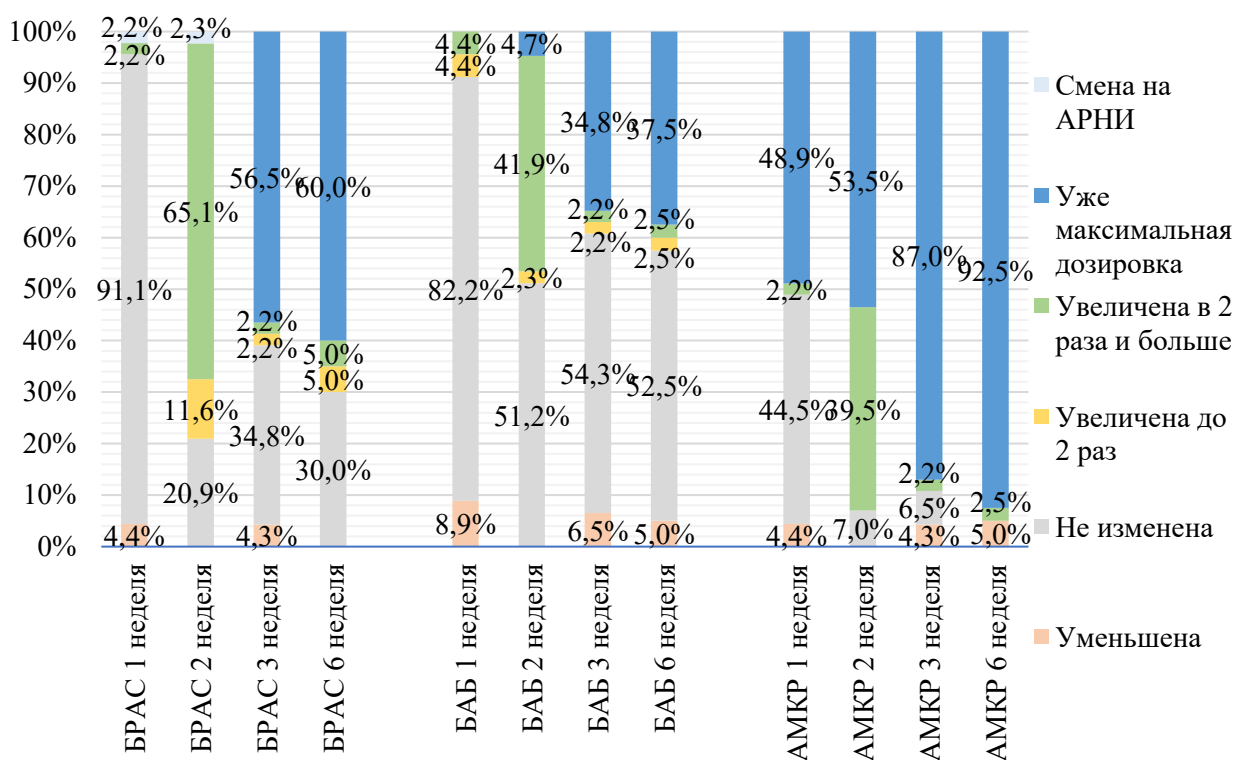


Рисунок 21 – изменения интенсивности терапии по времени амбулаторного визита (иНГЛТ2 не указаны).

Для сравнения возможности достижения ОМТ при протоколированном ведении можно отметить, что среди пациентов наблюдательного исследования достижение полнодозовой квадротерапии ХСН не наблюдалось ни у одного к моменту первого очного визита на 3 месяц после выписки (Рисунок 22).

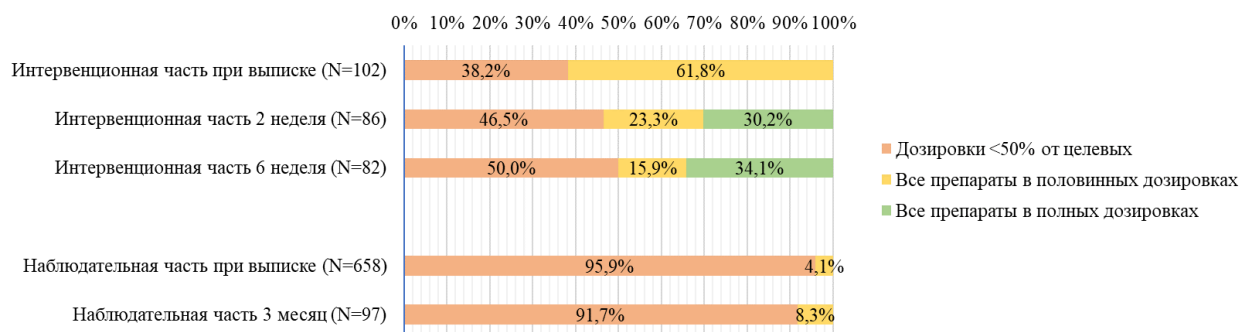


Рисунок 22 - Частота назначения половинных и полных дозировок квадротерапии в интервенционном и наблюдательном исследовании

3.3. Барьеры к назначению и титрации базисной терапии ХСН в наблюдательной части исследования

3.2.1. Индивидуальные противопоказания и ограничения для применения базисной терапии ХСН

Индивидуальные ограничения и противопоказания для групп препаратов базисной терапии СН встречались редко: 0,2–5,9% (Таблица 25). Самым частым ограничением для применения терапии был синдром бронхообструкции, требовавший интенсификации бронходилатационной терапии. В некоторых случаях у одного пациента было сочетание индивидуальных противопоказаний: у пациента с СД 1 типа в анамнезе был диабетический кетоацидоз. Такое ограничение как эпизоды гипогликемии в стационаре было зафиксировано у одного пациента с терапией иНГЛТ2 при практически полного отказа от пищи в течение нескольких дней на фоне выраженных явлений застоя. Непосредственно за время лечения не было зафиксировано аллергических реакций связанных с приемом препаратов базисной терапии.

Таблица 25 – индивидуальные ограничения и противопоказания для групп препаратов базисной терапии СН

Индивидуальные противопоказания и ограничения	N (%)
Ангioneвротический отек на иАПФ/АРНИ	1 (0,2%)
Кашель на иАПФ	6 (0,9%)
Синдром бронхообструкции	39 (5,9%)
Гипогликемия на фоне иНГЛТ2	1 (0,2%)
СД 1 типа	2 (0,3%)
Диабетический кетоацидоз	1 (0,2%)

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СД – сахарный диабет.

3.2.2. Барьеры, связанные с гемодинамикой и почечной функцией, на стационарном этапе: частота встречаемости

За время госпитализации уменьшалось количество пациентов с гипертоническим профилем, увеличивалось число пациентов с гипотонией ($P < 0,001$), достоверно снижалась частота ФП при регистрации по ЭКГ ($P < 0,001$), увеличилось число пациентов с умеренно и выражено сниженной почечной функцией ($P < 0,001$), но при этом снижалось число пациентов с гиперкалиемией ($P = 0,001$). Профили ЧСС достоверно не менялись за время госпитализации ($P = 0,840$) (Рисунок 23).

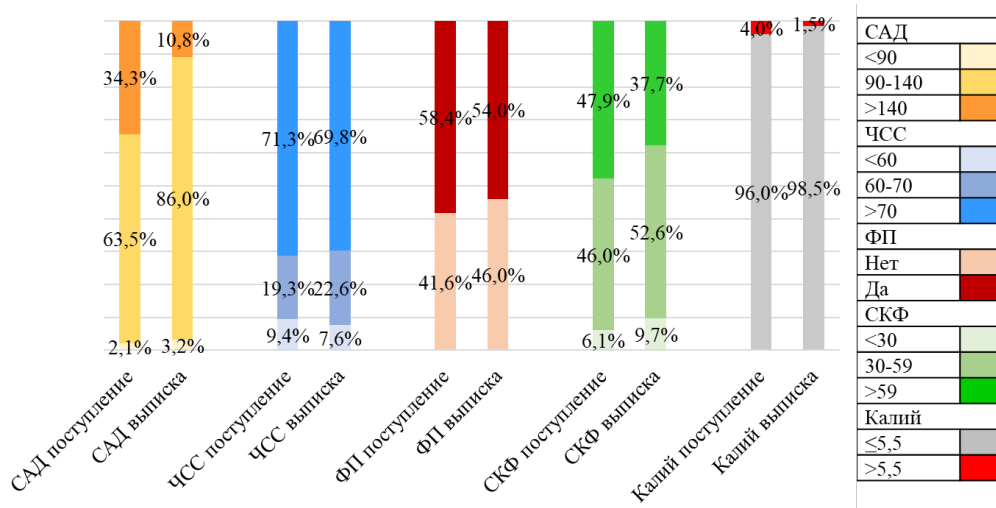
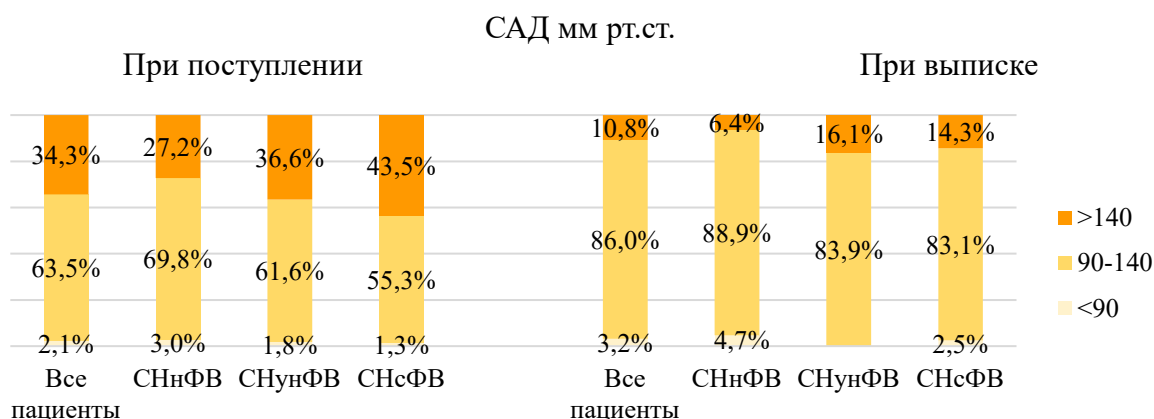


Рисунок 23 – Частота основных профилей по отдельным показателям гемодинамики и функции почек на этапах госпитализации

При поступлении статистически значимо более часто встречалась гипотония при ХСНнФВ и гипертония при ХСНсФВ (P для всех групп = 0,002, P для ХСНнФВ vs ХСНсФВ

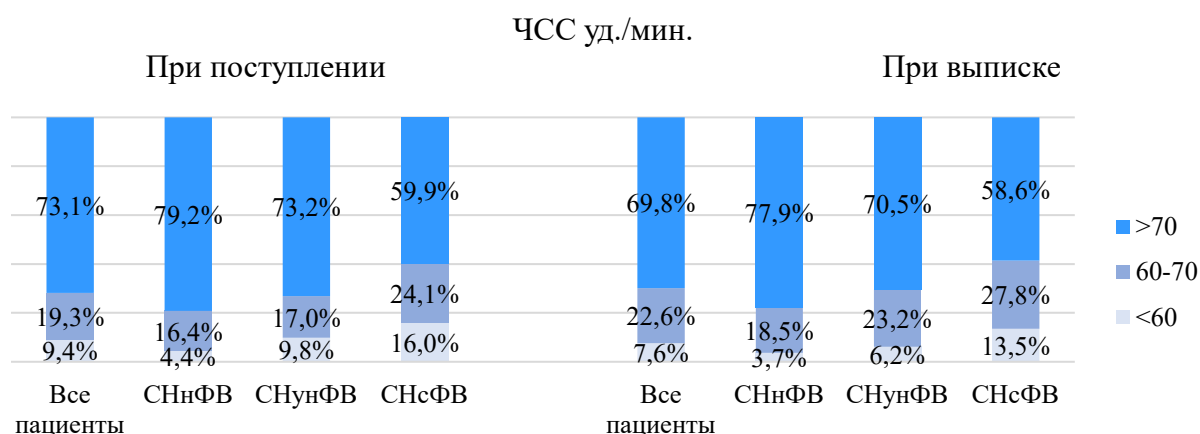


<0,001). ХСНунФВ занимала промежуточное положение. При выписке сохранялась прежняя картина, однако ХСНунФВ по характеристике была ближе к ХСНсФВ (Р для всех групп = 0,001, Р для ХСНнФВ vs ХСНсФВ = 0,010, Р для ХСНнФВ vs ХСНунФВ = 0,003) (Рисунок 24).

Рисунок 24 – Профили САД на этапах госпитализации в зависимости от ФВ ЛЖ

ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ характеризовалась более частым профилем как брадикардии, так и тахикардии при поступлении и при выписке (Р для всех групп <0,001, Р для ХСНнФВ vs ХСНсФВ <0,001) (Рисунок 25).

Рисунок 25 – Профили ЧСС на этапах госпитализации в зависимости от ФВ ЛЖ



ФП при поступлении (р для всех групп <0,001, ХСНунФВ vs ХСНнФВ <0,001, ХСНунФВ vs ХСНсФВ <0,001) и при выписке (р для всех групп <0,001, р для ХСНунФВ vs ХСНнФВ = 0,002, р для ХСНунФВ vs ХСНсФВ <0,001) была реже в группе ХСНунФВ (Рисунок 26).

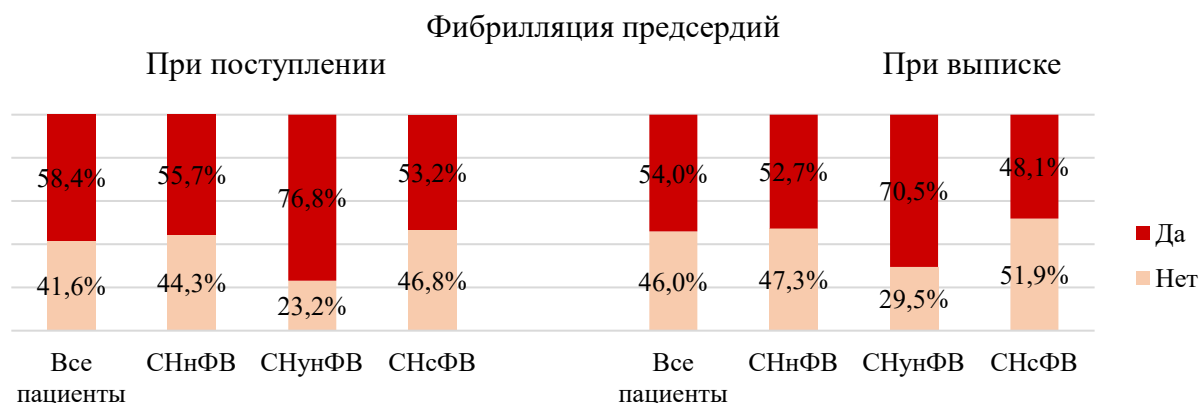


Рисунок 26 – Профили ФП по ЭКГ на этапах госпитализации в зависимости от ФВ ЛЖ

Не было статистической разницы по основным группам функции почек в зависимости от ФВ ЛЖ как при поступлении ($p = 0,855$), так и при выписке ($p = 0,638$) (Рисунок 27).

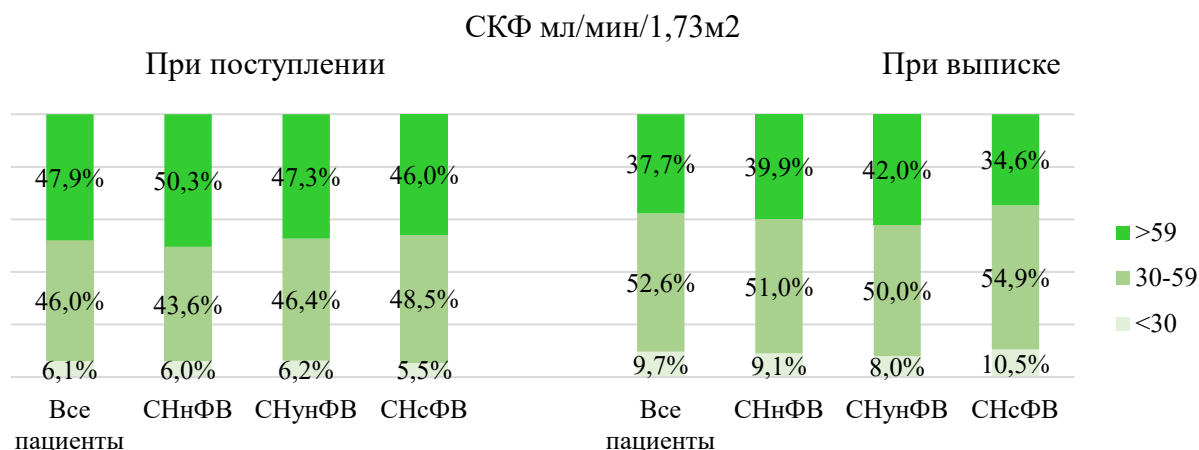


Рисунок 27 – Профили СКФ на этапах госпитализации в зависимости от ФВ ЛЖ

Аналогично не было разницы по частоте гиперкалиемии в зависимости от групп ФВ ЛЖ при поступлении ($p = 0,543$), при выписке ($p = 0,925$) (Рисунок 28).

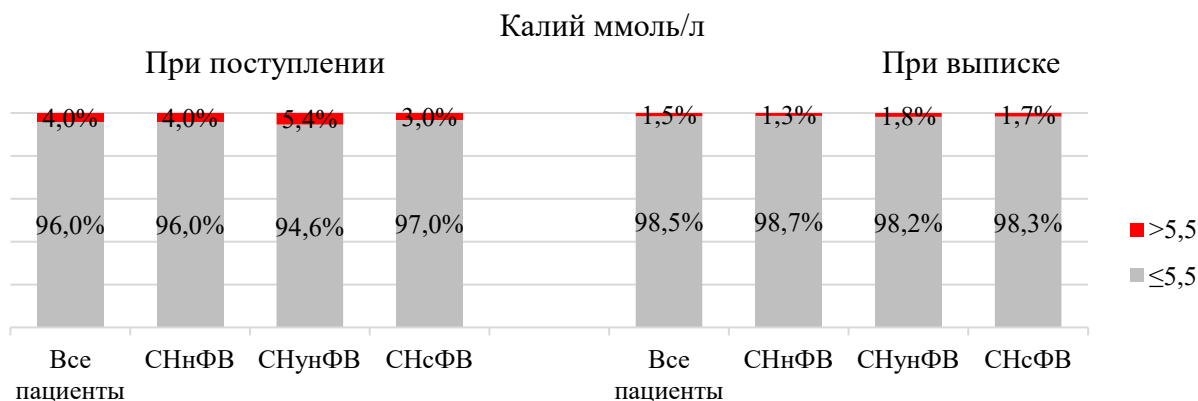


Рисунок 28 – Профили гиперкалиемии на этапах госпитализации в зависимости от ФВ ЛЖ

Профили нормального АД и ЧСС, функции почек и уровня калия не однородны и могут различаться в зависимости от выбранных критериев. Например, 5,8% пациентов при поступлении и 6,4% при выписке имеют пограничное с профилем гипотонии САД (90–99 мм рт.ст.), а 10,9% при поступлении и 9,9% пациентов при выписке имеют уровень калия

от 5,00 до 5,49 ммоль/л. Эти особенности могут быть также важны в выявлении противопоказаний к назначению терапии (Рисунок 29).

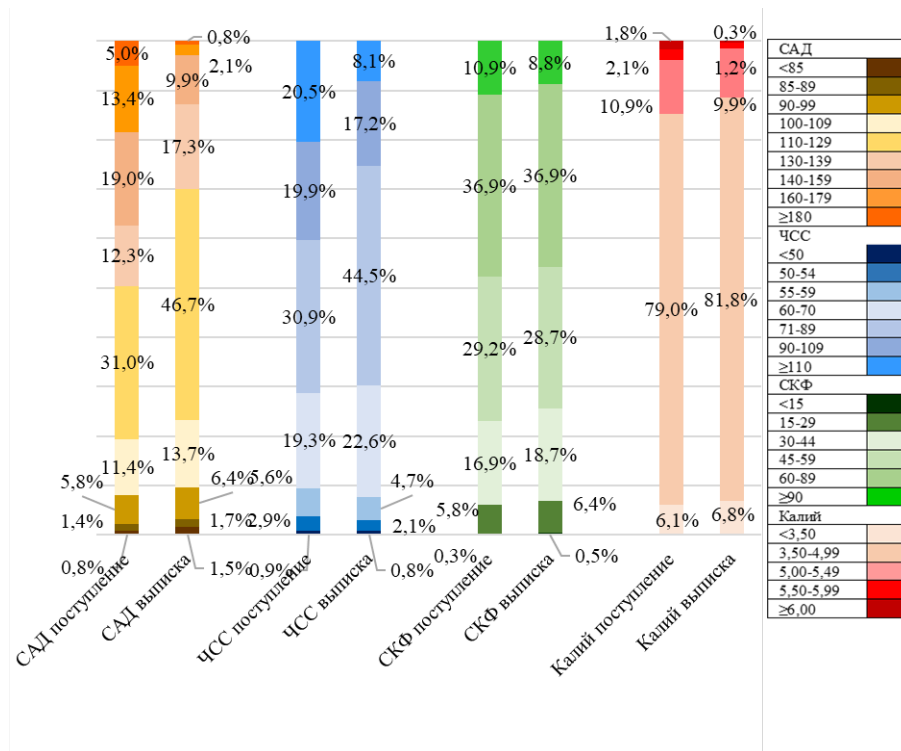


Рисунок 29 – Частота детализированных профилей гемодинамики и функции почек при поступлении и выписке

При оценке профилей противопоказаний и ограничений больше половины пациентов не имели ни одного противопоказания или ограничения (55,6%), самым частым был профиль наличия только гиперкалиемии (9,6%) (Рисунок 30).

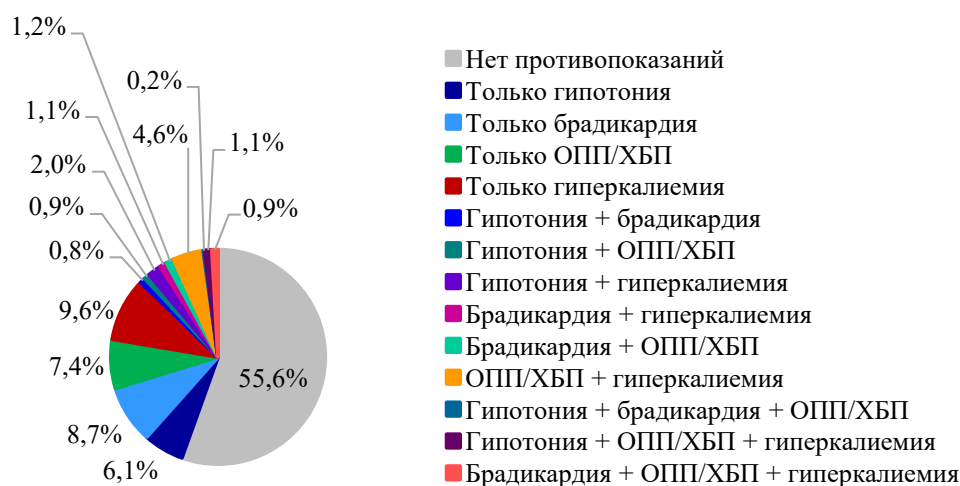


Рисунок 30 – Профили противопоказаний и ограничений для терапии по гемодинамике и функции почек за все время стационарного пребывания

В большинстве случаев противопоказания и ограничения за время стационарного пребывания были в единичном виде, только у 10,5% пациентов присутствовало два ограничения и у 2,1% пациентов три ограничения. Все 4 ограничения не встречались ни одного из пациентов (Рисунок 30).

Если оценивать противопоказания и ограничения непосредственно на момент выписки, то они присутствовали только у 26,0% пациентов (Рисунок 31).

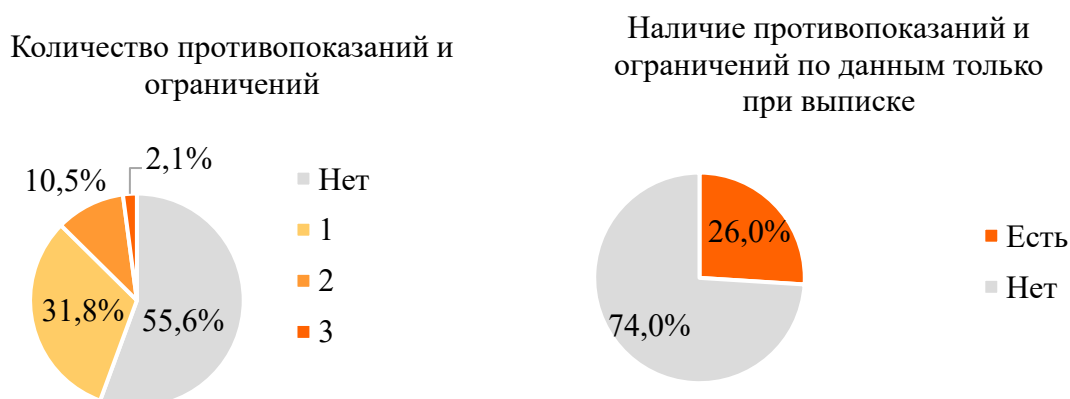


Рисунок 31 – Количество ограничений и противопоказаний с учетом гемодинамики и функции почек за все время пребывания в стационаре, наличие ограничений и противопоказаний по данным только при выписке

3.2.3. Профили ограничений и противопоказаний по группам препаратов

Самым частым был профиль с ограничением к титрации и назначению ИРАС и АМКР (17,8%). Профиль с ограничением всех 4 групп препаратов был только у одного пациента. 57,0% пациентов не имели на момент выписки противопоказаний к назначению или ограничения для дальнейшей титрации препаратов базисной терапии (Рисунок 32).

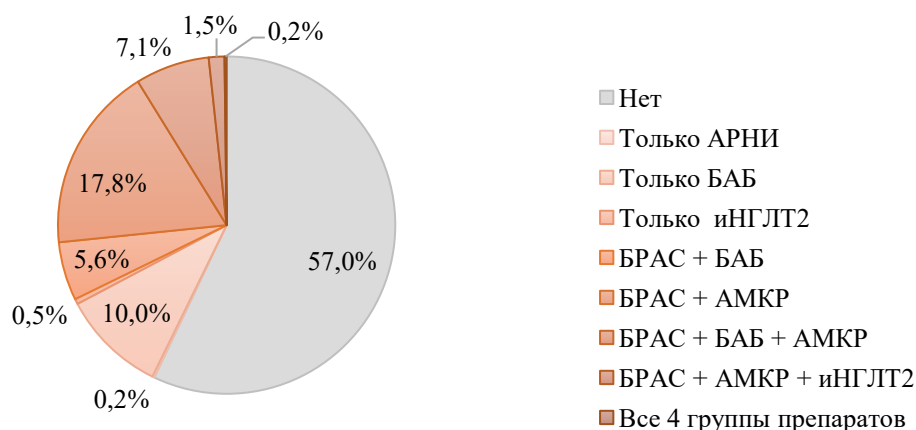


Рисунок 32 – профиль ограничений для титрации терапии СН по группам препаратов

При оценке только противопоказаний к назначению препаратов 85,6% не имели таковых ни к одной из групп базисной терапии. Самым частым был профиль противопоказаний для назначения АРНИ и АМКР (4,6%) (Рисунок 33).

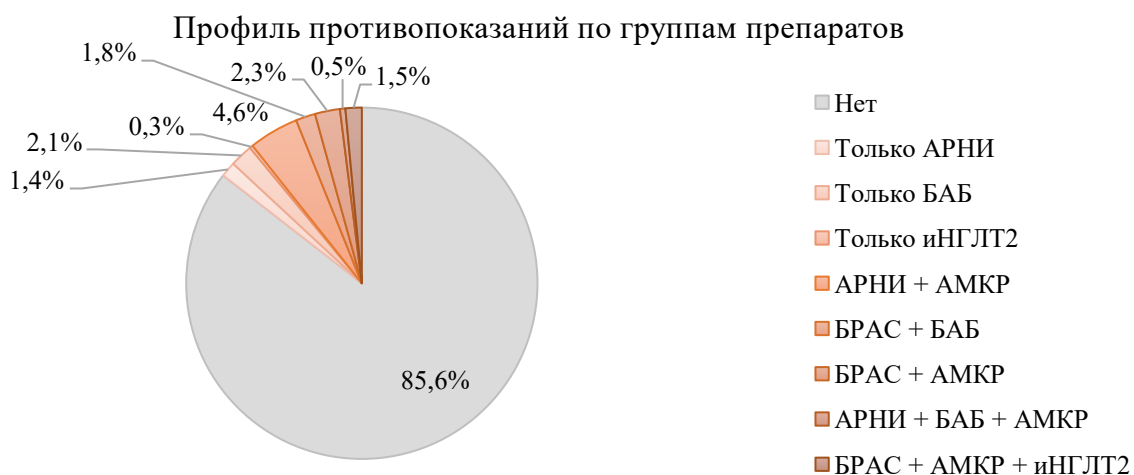


Рисунок 33 – профиль противопоказаний по терапии СН по группам препаратов

При оценке фактического назначения препарата при выписке и наличия противопоказания или ограничения остается видна возможность оптимизации терапии у

большинства пациентов за счет назначения АРНИ и иНГЛТ2 и за счет титрации терапии иАПФ/БРА, БАБ, АМКР. Следует отметить, что в 2,1-2,9% пациенту был назначен прием препарата при наличии формального противопоказания для применения препарата (по данным гемодинамики и функции почек, не было назначений препаратов в случае индивидуальной непереносимости) (Рисунок 34).

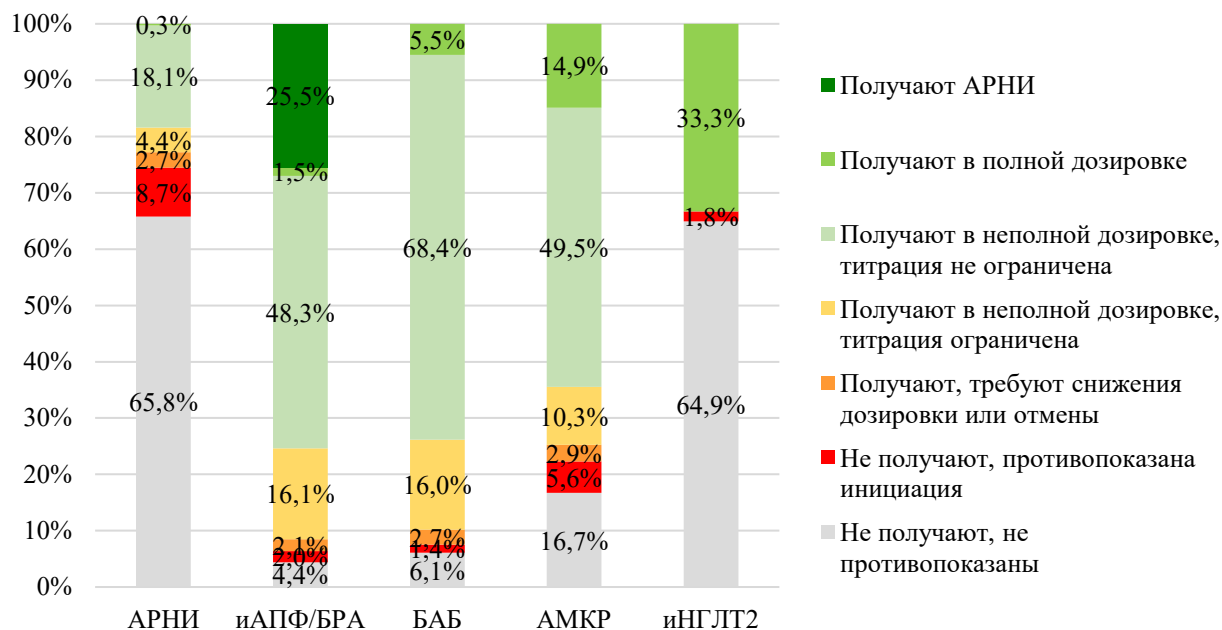


Рисунок 34 – частота назначения препарата при выписке в зависимости от наличия ограничений или противопоказаний к его применению

3.2.4. Неприверженность пациентов к терапии СН: частота встречаемости, клинические ассоциации, прогностическая роль

В опросе по приверженности приняли участие 151 пациент – 6 из них ответили, что им никогда не прописывали постоянную медикаментозную терапию, в связи с чем дальнейшая оценка приверженности у них не производилась. 143 пациента дали ответ по Шкале приверженности НОДФ (модифицированный вариант) «Общая фактическая приверженность», из них 60 отметили причины прекращения/отказа от приема лекарств. 130 пациентов отметили свою приверженность по шкале MARS-5 (128 пациентов прошли опрос по обеим шкалам). Также 132 пациента прошли опрос по оценке своего знания своей терапии, 118 пациентов ответили о наличии/отсутствии зависимости от сожителей или иных лиц в приеме терапии.

По шкале НОДФ полная приверженность была только у 49,7% пациентов. Полная неприверженность, когда пациент не стал принимать назначенную терапию была у 8,4% пациентов (Рисунок 35).

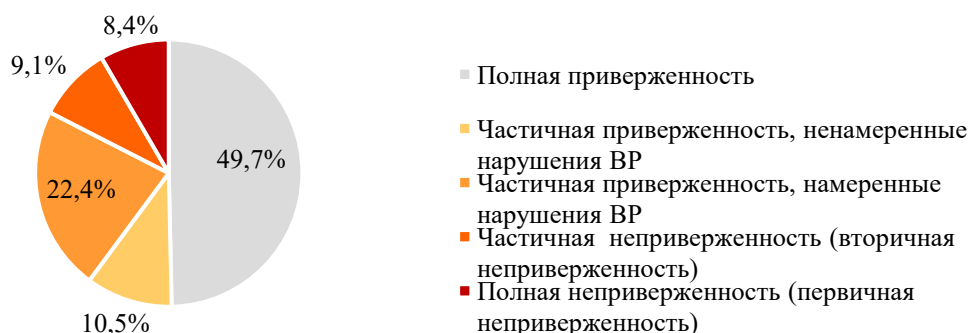


Рисунок 35 – частота и типы приверженности к терапии по Шкале приверженности НОДФ

Самой частой причиной неприверженности была забывчивость пациентов: 41,7% причин неприверженности, второй по распространенности причиной был прием большого количества лекарств: 20,0%. Побочные эффекты лекарств в качестве причины неприверженности были редки: 8,3%. Почти четверть пациентов указали более одной причины (23,3%) (Рисунок 36).



Рисунок 36 – частота причин неприверженности при опросе по Шкале приверженности НОДФ

Выраженность неприверженности по шкале НОДФ была достоверно выше у пациентов с большим баллом по шкале HADS (раздел оценки Тревоги) ($P = 0,036$), была тенденция к большей неприверженности у пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголя ($P = 0,080$), однако в обоих случаях пациенты с полной неприверженностью нарушали общую закономерность (Таблица 26).

Пациенты с неприверженностью по шкале НОДФ имели достоверно меньшую интенсивность терапии СН на ДГЭ ($P = 0,008$), при этом чем более выражена неприверженность к терапии, тем меньше пациент ее принимал. Аналогичная связь прослеживается и при анализе общего количества принимаемых препаратов на ДГЭ ($P < 0,001$). Не было связи неприверженности с интенсивностью терапии СН при выписке.

Таблица 26 – факторы ассоциированные с приверженностью по Шкале приверженности НОДФ

Параметр	Полная приверженность	Частичная приверженность, ненамеренные нарушения ВР	Частичная приверженность, намеренные нарушения ВР	Частичная неприверженность	Полная неприверженность	Значение Р
Хроническое употребление алкоголя	1,4%	6,7%	12,5%	15,4%	0,0%	0,080
Баллы HADS тревога В1	3 (2; 5)	5 (2; 7)	4 (3; 7)	7 (5; 8)	4 (4; 9)	0,036
sGDMT score ДГЭ, баллы	4 (3; 6)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (0; 4)	0 (0; 0)	0,008
Общее количество препаратов ДГЭ	5 (4; 7)	5 (3; 6)	4 (3; 8)	4 (1; 5)	0 (0; 3)	<0,001

Примечание: В1 – визит при поступлении, ДГЭ – догоспитальный этап, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, sGDMT score – simple GDMT score.

По шкале MARS-5 медиана балла составила 23 (IQR 18-25). Была достоверная связь ($P < 0,001$) баллов по шкале MARS-5 и выраженности неприверженности по шкале НОДФ: при полной неприверженности медиана балла по шкале MARS-5 составила 7, тогда как при полной приверженности 25 (Таблица 27).

Таблица 27 – баллы по шкале MARS-5 в зависимости от типа неприверженности по шкале НОДФ

Параметр	Полная приверженность	Частичная приверженность, ненамеренные нарушения ВР	Частичная приверженность, намеренные нарушения ВР	Частичная неприверженность	Полная неприверженность	Значение Р
MARS-5, баллы	25 (25; 25)	23 (23; 24)	19 (17; 21)	17 (13; 19)	7 (5; 12)	<0,001

Примечание: MARS-5 – Medication Adherence Report Scale

Наличие имплантированного сердечного устройства у пациентов с СН было ассоциировано с большей приверженностью по шкале MARS-5 ($P = 0,019$). Большой балл тревоги, оцененный по шкале HADS, имел достоверную отрицательную слабую связь с приверженностью ($r = -0,184$, $P = 0,040$). Также наблюдалась тенденция к большей приверженности у пациентов с недавней госпитализацией с СН ($P = 0,079$) и у пациентов без анамнеза злоупотреблением алкоголем ($P = 0,087$) (Таблица 28).

Таблица 28 – ассоциация приверженности по MARS-5 с категориальными параметрами

Параметр	Баллы MARS-5 при наличии параметра Me (IQR)	Баллы MARS-5 при отсутствии параметра Me (IQR)	Значение Р
Имплантируемые сердечные устройства	25 (23; 25)	22 (18; 25)	0,019
Хроническое употребление алкоголя	21 (18; 21)	24 (18; 25)	0,087
Госпитализация с СН в предыдущие полгода	25 (19; 25)	22 (18; 25)	0,079

Примечание: MARS-5 – Medication Adherence Report Scale, СН – сердечная недостаточность, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

Закономерно большая приверженность имела достоверную положительную корреляцию с интенсивностью базисной терапии СН на ДГЭ ($r = 0,327$, $P < 0,001$) и количеством ЛС ($r = 0,349$, $P < 0,001$) (Таблица 29). Однако рекомендуемая терапия при выписке не зависела от приверженности пациентов.

Таблица 29 – корреляция приверженности по MARS-5 с количественными параметрами

Параметр при поступлении	Коэффициент корреляции (r) с MARS-5	Теснота связи по шкале Чеддока	Значение Р
Баллы HADS тревога B1	-0,184	Слабая	0,040
sGDMT score ДГЭ, баллы	0,327	Умеренная	<0,001
Общее количество препаратов ДГЭ	0,349	Умеренная	<0,001

Примечание: MARS-5 – Medication Adherence Report Scale, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, sGDMT score – simple GDMT score, ДГЭ – догоспитальный этап.

Не было выявлено связи приверженности терапии по шкале MARS-5 с коморбидностью, демографическими показателями, показателями гемодинамики или выраженностью застоя при поступлении.

Таким образом, приверженность к терапии, оцененная обеими шкалами, была связана с интенсивностью терапии на ДГЭ и была обусловлена больше некоторыми психосоциальными факторами (выраженностью тревоги, тенденция к связи с хроническим злоупотреблением алкоголя).

Связь неприверженности с нежелательными исходами

С учетом ограниченности количества наблюдений пациенты были разделены по шкале НОДФ на две группы: полную приверженность и любой вариант неприверженности. При анализе выживаемости не было выявлено связи ни с одним типом основных исходов ($P > 0,05$), хотя и имелась тенденция к лучшим краткосрочным исходам у пациентов с полной приверженностью (Таблица 30).

Таблица 30 – риск нежелательных исходов при неприверженности по шкале НОДФ

Тип исхода	ОР	95% ДИ	Значение Р
Смерть по всем причинам 180 дней	2,69	0,87; 8,34	0,087
Госпитализации с СН 180 дней	1,95	0,94; 4,04	0,073
Комбинированный исход 180 дней	1,88	0,96; 3,68	0,067
Смерть по всем причинам 1 год	1,10	0,50; 2,40	0,817
Госпитализации с СН 1 год	1,47	0,83; 2,61	0,187
Комбинированный исход 1 год	1,33	0,80; 2,22	0,266

Примечание: ОР – отношение рисков, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал, СН – сердечная недостаточность.

После проведения ROC-анализа и разделения пациентов на приверженных (20–25 баллов по шкале MARS-5) и неприверженных (0–19 баллов) однофакторный анализ Кокса позволил определить достоверно больший риск краткосрочных исходов у неприверженных пациентов (Рисунок 37). Риск смерти от всех причин в первые полгода у неприверженных пациентов был выше в 4,45 раз, риск госпитализаций был выше в 2,73 раз, а риск комбинированного исхода был выше в 2,69 раз. Риск госпитализаций с СН в течение года также был достоверно выше в 2,47 раз у неприверженных пациентов, а риск комбинированного исхода в течение года был в 2,22 раза выше.

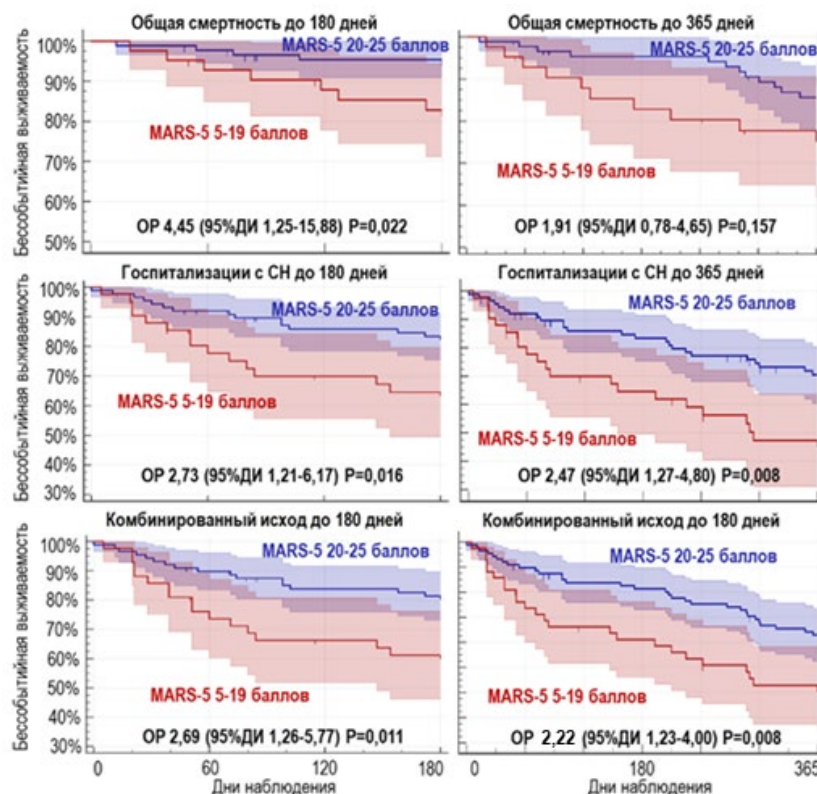


Рисунок 37 – Кривые Каплана-Майера с результатами однофакторного анализа Кокса для основных нежелательных исходов в зависимости от приверженности по шкале MARS-5

При использовании полученного отрезного значения в 19 баллов неприверженность по шкале MARS-5 определялась в 32,3% случаев (Рисунок 37). При сопоставлении шкал – четверть пациентов (23,4%) имели дискондартный результат, треть пациентов (30,5%) были непривержены по обеим шкалам (Рисунок 38).

Таким образом, неприверженность среди пациентов, госпитализированных с СН, встречается у 32,3%–50,3% пациентов, а при использовании двух шкал неприверженность встречается у 58,4%.



Рисунок 38 – Неприверженность по шкале НОДФ (А), MARS-5 (Б), обеим шкалам (В)

Оценка знания своей терапии пациентом и зависимости в приеме терапии от окружающих.

Только 19,7% пациентов оценивали свое знание терапии как полное, и примерно такое же количество пациентов (18,2%) отметили, что не могут рассказать о своей терапии и не имеют при себе ее перечня (Рисунок 38). При этом до четверти пациентов (24,6%) зависят от помощи окружающих в приеме терапии (Рисунок 39).

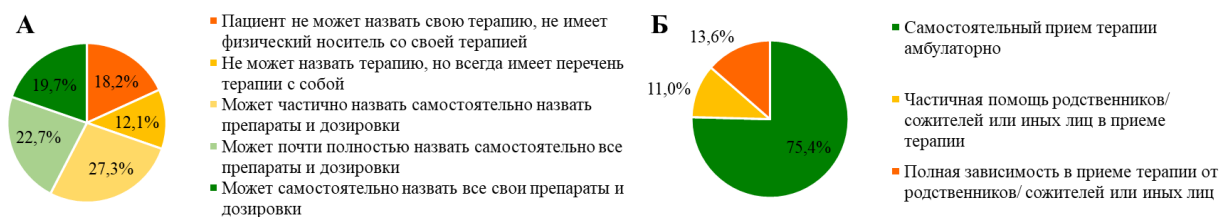


Рисунок 39 – Оценка пациентами знания своей терапии (А) и зависимость пациентов в приеме терапии амбулаторно от окружающих (Б)

3.3. Барьеры при протоколированной терапии СН на амбулаторном этапе

Среди 51 пациента, которым была запланирована протоколированная терапия СН, все 4 визита в течение 1-1,5 месяцев смогли выполнить лишь 66,7% пациентов (Рисунок 39)

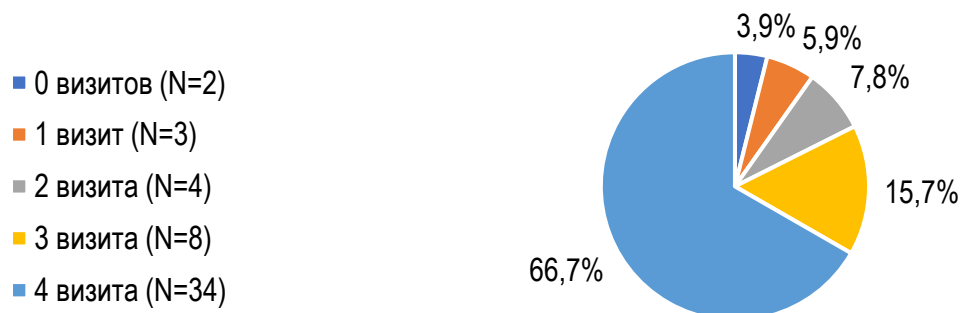


Рисунок 39 – Количество визитов пациентов для титрации терапии на амбулаторном этапе

Основной причиной неявки было по личному нежеланию пациентов и реже из-за госпитализации или летального исхода (1 пациент).

Среди predetermined критериев для остановки титрации терапии или ее деэскалации наиболее частым было повышение NT-proBNP >10% (Рисунок 41). Однако клинически более важным критерием безопасности была гипотония, в т. ч. симптомная гипотония с пограничным значением САД, формально превышающим predetermined критерий безопасности (Рисунок 42).

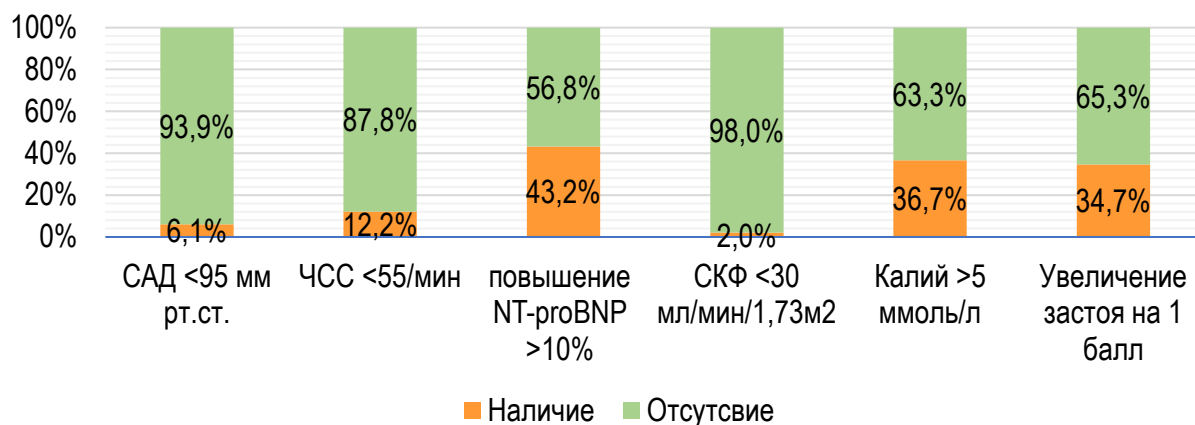


Рисунок 41 – Частота встречаемости predetermined протоколом критериев безопасности во время титрации терапии на амбулаторном этапе

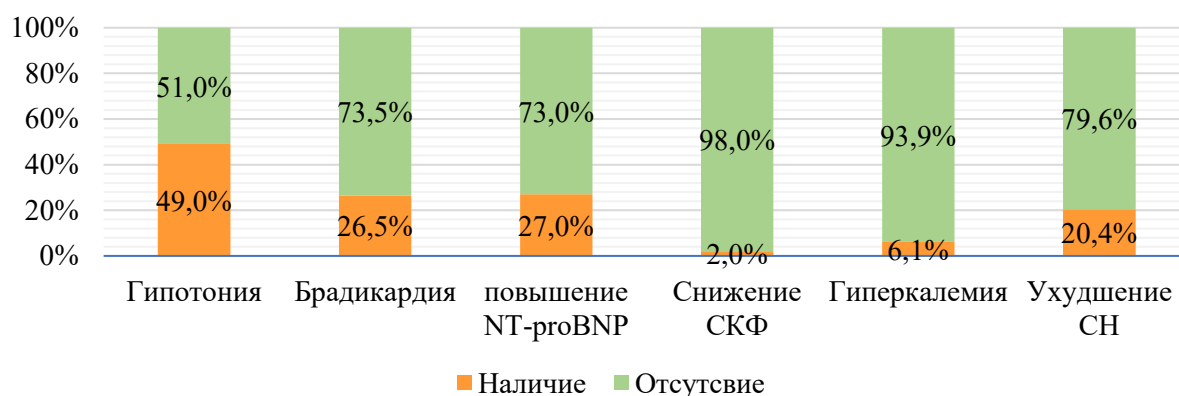


Рисунок 42 – Частота встречаемости клинических барьеров для интенсификации терапии на амбулаторном этапе

Среди пациентов, прошедших хотя бы одно наблюдение, только у 10 из 49 (20,4%) не было клинических барьеров ни на одном визите и только у 12 из 49 (24,5%) не было predetermined жестких критериев безопасности. У 32,7% пациентов клинически было более 1 барьера, а у 28,6% было более 1 predetermined жесткого критерия безопасности. Клинические барьеры и жесткие критерии безопасности полностью не совпадали у 57,1% пациентов.

3.4. Фенотипы гемодинамики и почечной функции у пациентов с ОДСН

3.4.1. Фенотипирование по АСН ЕОК.

Среди оригинальных 7 фенотипов (Таблица 31) и при поступлении, и при выписке превалировал фенотип ФП с нормальным-высоким АД и составлял чуть меньше половины всех пациентов. Фенотип Низкой ЧСС и низкой АД не был выявлен ни при поступлении, ни при выписке. При этом выделение пациентов с застоем перед выпиской в отдельный фенотип не представляется возможным – большинство пациентов имеют хотя бы один клинический и субклинический признак сохраняющегося застоя при выписке (86,8%). Напротив, пациенты с высоким АД, несмотря на ОМТ не встречаются в связи с практически полным отсутствием пациентов на госпитальном этапе с 100% дозировками всех четырёх препаратов базисной терапии, хотя при выписке 3,2% пациентов имеют повышенное АД на фоне квадротерапии СН.

Таблица 31 – Частота оригинальных 7 фенотипов по АСН ЕОК на этапах госпитализации

Фенотип	Поступление	Выписка
Высокая-нормальная ЧСС/ Низкое АД	6 (0,9%)	10 (1,5%)
Низкая ЧСС/ Низкое АД	-	-
Низкая ЧСС/ Нормальное-Высокое АД	1 (0,2%)	2 (0,3%)
Нормальная-Высокая ЧСС/ Нормальное-Высокое АД	218 (33,1%)	236 (35,9%)
ФП / Нормальное-Высокое АД	307 (46,7%)	288 (43,8%)
ФП / Низкое АД	5 (0,8%)	9 (1,4%)
Почечная дисфункция/ Высокий калий	121 (18,4%)	113 (17,2%)

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, низкая ЧСС: <50 уд/мин, низкое АД: <90/60 мм рт.ст., почечная дисфункция при СКФ <30 мл/мин/1,73м² и высокий калий: >5,0 ммоль/л. ФП – регистрация по ЭКГ в соответствующий период госпитализации.

При использовании 11 модифицированных фенотипов по АСН ЕОК ведущим профилем как при поступлении, так и при выписке является профиль с нормальным/высоким АД с нормальной/высокой ЧСС и ФП, сохранной функцией почек и без гиперкалиемии – практически 1/5 всех пациентов. Вторым по распространенности является профиль нормального/высокого АД, тахикардии без ФП с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. При использовании 11 профилей G.Rosano более половины пациентов (54,7 при поступлении и 54,4% при выписке) оказываются не отнесенными ни к одному из профилей (Рисунок 43).

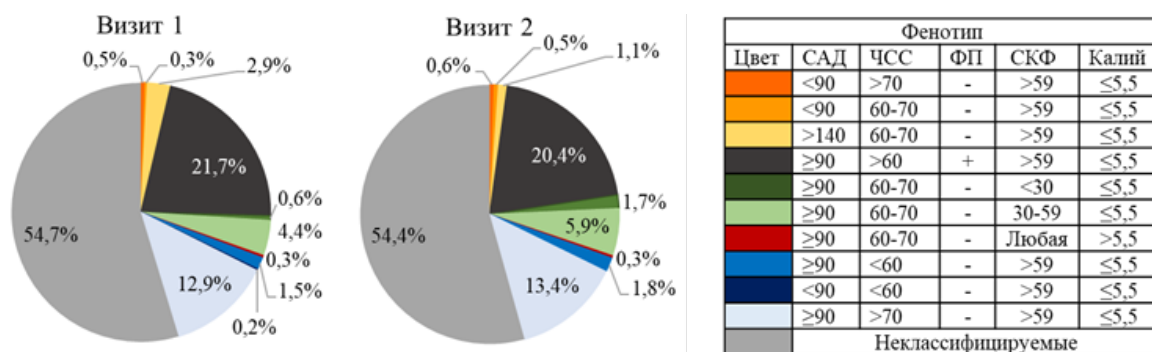


Рисунок 43 – Частота встречаемости 11 модифицированных фенотипов АСН ЕОК

3.4.2. Полное профилирование по гемодинамике и почечной функции

При учете ФП любой формы, независимо от ее наличия на ЭКГ на момент определения профиля (Таблица 32), из 108 профилей выявляется 55 при поступлении и 47 при выписке. Среди них 11 профилей представлены хотя бы 3% пациентов при поступлении или при выписке. Профиль нормотонии, тахикардии с ФП и умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии является ведущим при таком методе выделения профилей (17,3% пациентов при поступлении и 25,5% при выписке). Профили с гиперкалиемией или выраженным снижением функции почек, за исключением одного, не достигали 3%. Оставшиеся профили суммарно представляют 28,3% пациентов при поступлении и 22,0% при выписке.

Таблица 32 – Наиболее часто встречающиеся профили гемодинамики и почечной функции из 108 профилей, с учетом ФП любой формы

Фенотип						Поступление, n (%)	Выписка, n (%)
№	САД	ЧСС	ФП	СКФ	Калий		
22110	90-140	60-70	-	>59	≤5,5	20 (3,0%)	22 (3,3%)
22210	90-140	60-70	+	>59	≤5,5	17 (2,6%)	31 (4,7%)
22220	90-140	60-70	+	30-59	≤5,5	20 (3,0%)	35 (5,3%)
23110	90-140	>70	-	>59	≤5,5	51 (7,8%)	52 (7,9%)
23120	90-140	>70	-	30-59	≤5,5	32 (4,9%)	50 (7,6%)
23210	90-140	>70	+	>59	≤5,5	90 (13,7%)	96 (14,6%)
23220	90-140	>70	+	30-59	≤5,5	114 (17,3%)	168 (25,5%)
23230	90-140	>70	+	<30	≤5,5	9 (1,4%)	28 (4,3%)
33110	>140	>70	-	>59	≤5,5	21 (3,2%)	10 (1,5%)
33210	>140	>70	+	>59	≤5,5	49 (7,4%)	5 (0,8%)
33220	>140	>70	+	30-59	≤5,5	49 (7,4%)	16 (2,4%)
Некласифицируемые						186 (28,3%)	145 (22,0%)

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При учете ФП только по ЭКГ на момент поступления и выписке было выявлено 52 профиля из 108 при поступлении и 49 при выписке. 12 профилей представляли хотя бы 3% пациентов или при поступлении или при выписке. Значение каждого профиля относительно других при таком подходе не изменилось значительно по сравнению с учетом ФП любой формы. Дополнительным стал профиль нормотонии с нормальной ЧСС без ФП с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. За время госпитализации частота профилей с гипертонией уменьшилась, самый часто встречающийся профиль (нормотония, тахикардия с ФП, умеренно сниженная функция почек без гиперкалиемии) вырос по частоте с 15,8% до 22,0%, однако в целом не было отмечено статистически значимой динамики профилей за время госпитализации ($p=0,871$) (Рисунок 44).

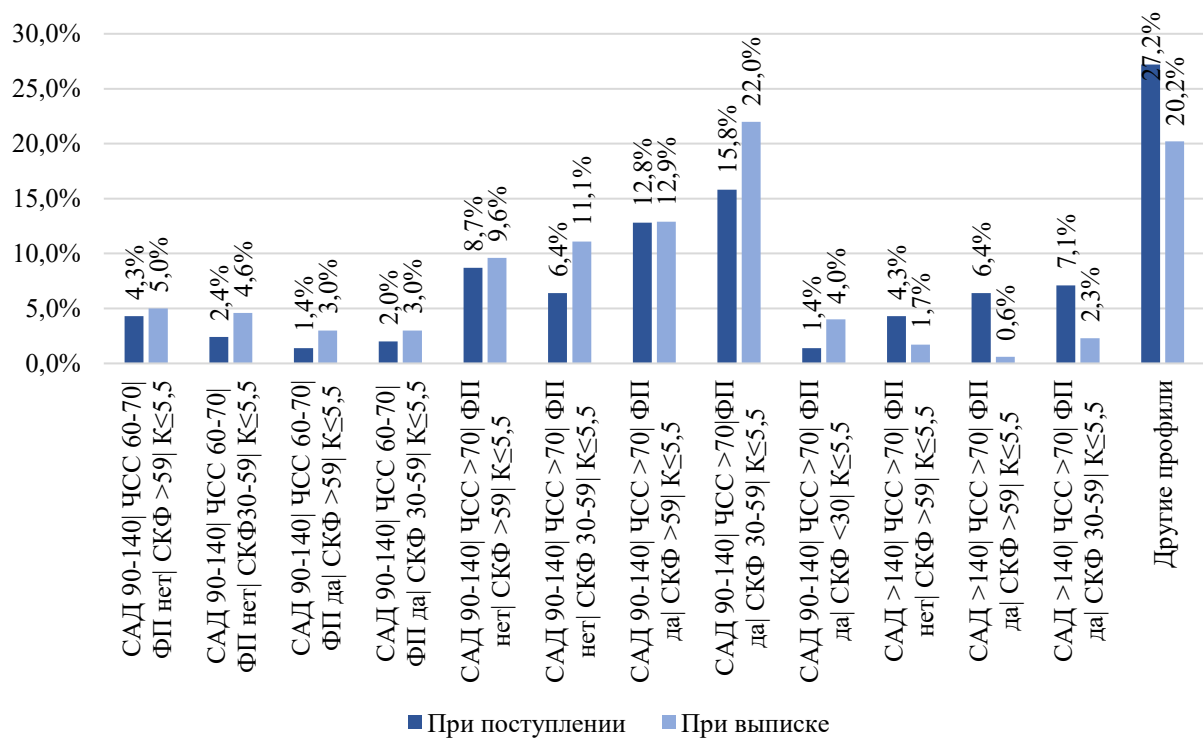


Рисунок 44 – Наиболее часто встречающиеся профили гемодинамики и почечной функции из 108 профилей, с учетом ФП по данным ЭКГ

Следует отметить, что экстремальные профили, сочетавшие несколько выраженных отклонений в гемодинамике и функции почек, встречались редко:

- гипотония с брадикардией при поступлении 1 (0,2%), при выписке 2 (0,3%)
- брадикардия с СКФ <30 мл/мин/1,73м² при поступлении 4 (0,6%) при выписке 8 (1,2%)

- брадикардия с СКФ <30 мл/мин/1,73м² и калием >5,5 ммоль/л при поступлении 3 (0,5%) при выписке 0 (0,0%)
- СКФ <30 мл/мин/1,73м² и калием >5,5 ммоль/л при поступлении 5 (0,8%) при выписке 2 (0,3%)

Распространенность профилей статистически значимо различалась в зависимости от ФВ ЛЖ ($p=0,004$ при поступлении, $p=0,002$ при выписке). Самыми распространенными профилями при поступлении как в общей группе, так в подгруппах СН по ФВ ЛЖ были профили нормотонии с тахикардией ФП и умеренно сниженной и реже сохранной функцией почек без гиперкалиемии. При этом третьим по распространенности профилем при ХСНнФВ был, как и в общей группе, профиль нормотонии с тахикардией без ФП и с сохранной функцией почек без гиперкалиемии. При ХСНсФВ третьим по распространенности был профиль гипертонии с тахикардией ФП и умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии, а при ХСНунФВ этот профиль делил третье место с профилем гипертонии с тахикардией ФП и сохранной функцией почек без гиперкалиемии. При ХСНсФВ чаще встречались профили с гипертонией и с брадикардией (Рисунок 45).

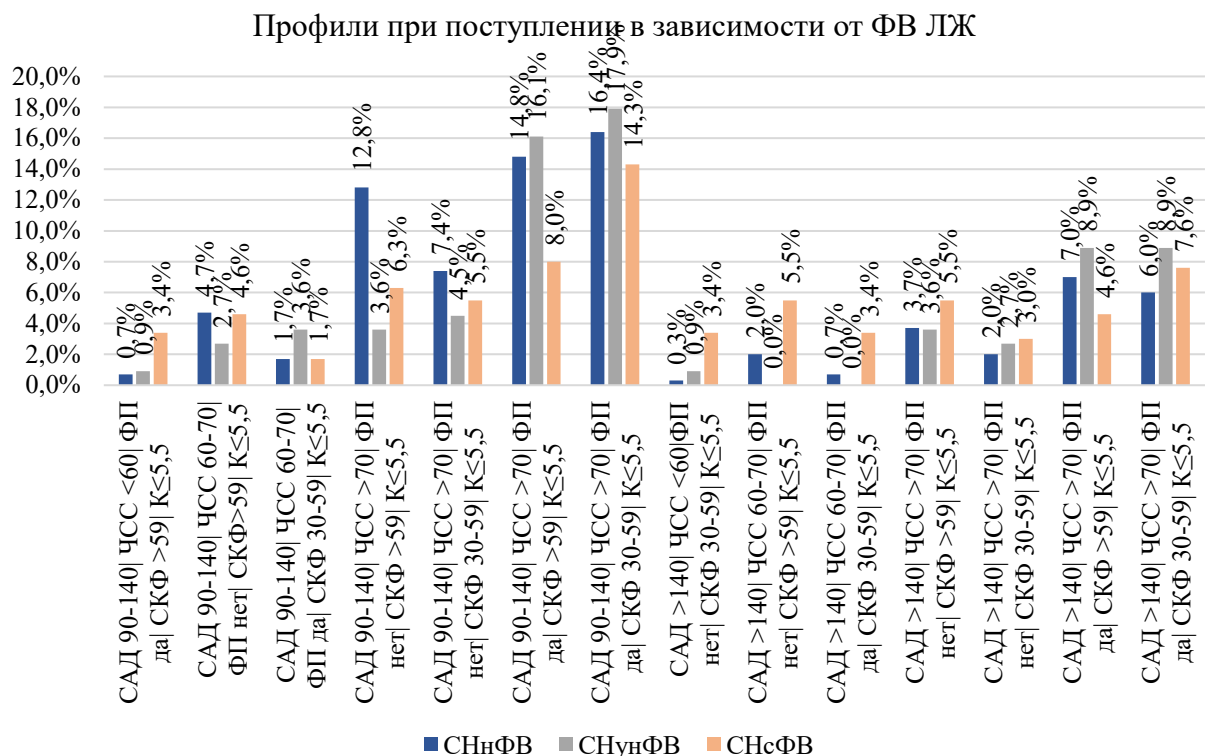


Рисунок 45 - Наиболее часто встречающиеся при поступлении профили гемодинамики и почечной функции из 108 профилей в зависимости от ФВ ЛЖ

При выписке аналогично ситуации при поступлении доминировали профили нормотонии с тахикардией ФП и умеренно сниженной или реже сохранной функцией почек без гиперкалиемии. Профиль нормотонии тахикардии без ФП и умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии был третьим по распространенности в общей группе и для ХСНнФВ, ХСНсФВ. Однако для ХСНунФВ более часто встречался профиль нормотонии тахикардии без ФП и умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии. Более часто при ХСНсФВ и ХСНунФВ встречались профили с брадикардией (Рисунок 46).

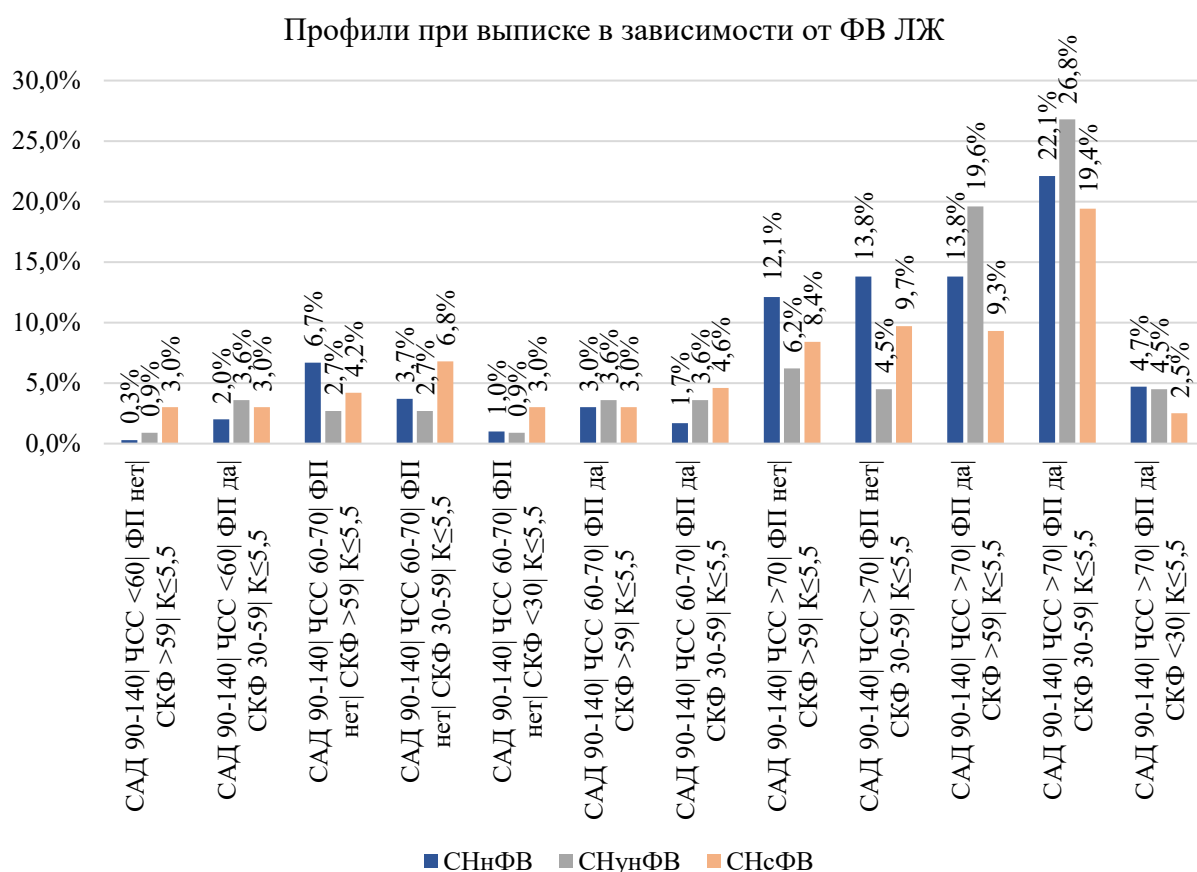


Рисунок 46 - Наиболее часто встречающиеся при выписке профили гемодинамики и почечной функции из 108 профилей в зависимости от ФВ ЛЖ

19,1–76,6% пациентов в зависимости от профиля остаются в его рамках к моменту выписки. В среднем 44,4% пациентов переходят в новый профиль при выписке (Рисунок 47).

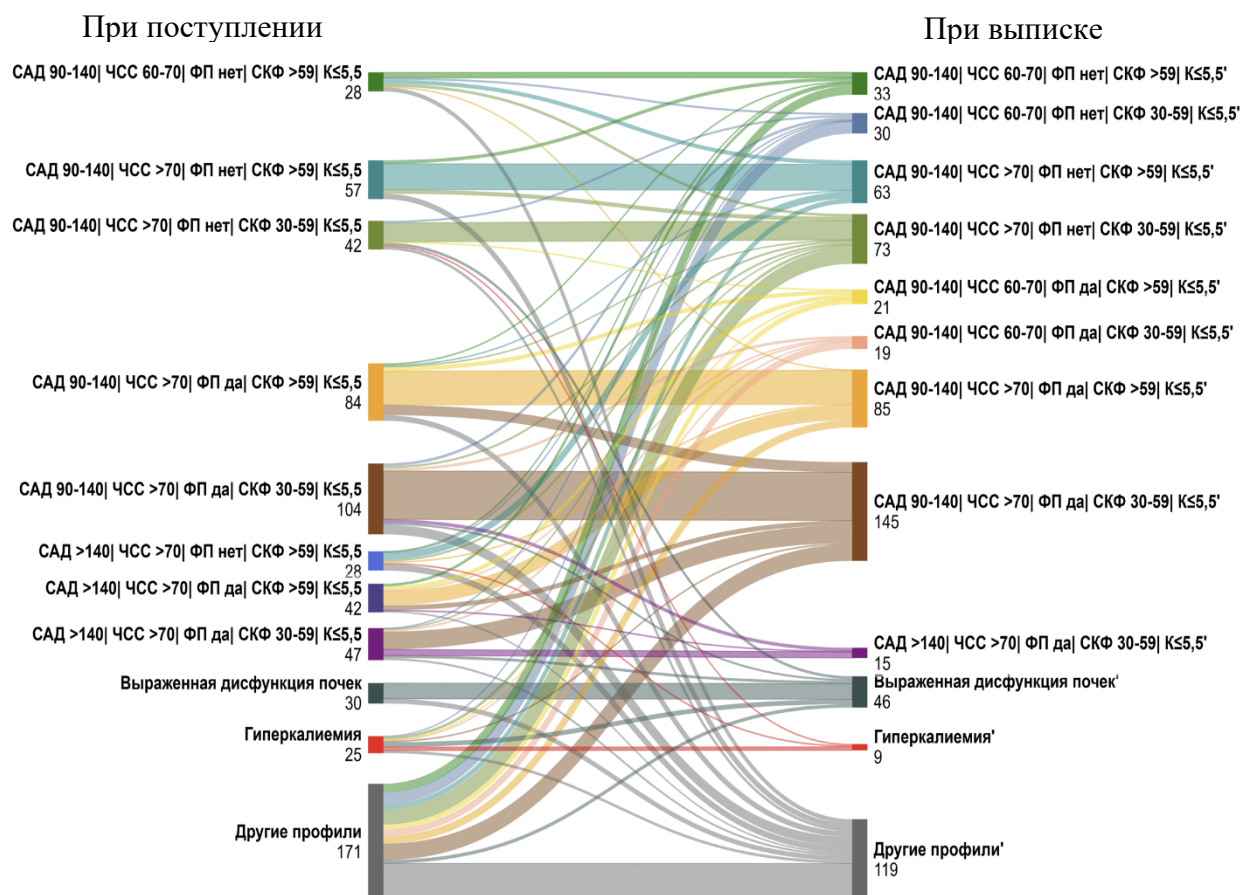


Рисунок 47 – Диаграмма Сэнки с отображением динамики основных профилей гемодинамики и функции почек за время госпитализации

3.4.3. Характеристика основных профилей гемодинамики и функции почек

Для выявления особенностей были проанализированы ассоциации профилей, составлявших $\geq 3\%$ пациентов при поступлении и при выписке, с клинико-демографическими показателями, показателями застоя и показателями терапии на соответствующих этапах госпитализации. С учетом важности профилей с гиперкалиемией и с выраженным снижением функции почек, они были добавлены в виде объединенных профилей (все профили с Калием крови $>5,5$ ммоль/л были объединены в один, все профили с СКФ <30 мл/мин/1,73м² также объединены в другой профиль). Полная характеристика профилей при поступлении представлена в Приложении 1 и Приложении 2. При выписке объединенный профиль с выраженным снижением функции почек был заменой профилю нормотонии с тахикардией ФП, выраженным снижением функции почек и без гиперкалиемии. Также при выписке был дополнительно проанализирован наиболее распространенный профиль с гипертонией (составивший 2,4% пациентов при выписке). Характеристика выраженности застоя и терапии профилей при выписке представлена в Приложении 3 и Приложении 4. Остальные профили в связи с малым количеством

пациентов были отнесены в группу «Другие профили» и им приведена единая характеристика.

Клинико-демографическая и лабораторная характеристика профилей при поступлении

Профиль нормотонии, нормальной ЧСС без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Для профиля характерно преобладание мужского пола (71,4%). Значима частота ИБС (67,9%) и ПИКС (53,6%), при относительно небольшом анамнезе ЧКВ (17,9%). Частота имплантируемых сердечных устройств максимальная среди основных профилей (14,3%), как и ЗПА (35,7%), хотя последнее и незначимо статистически. Отсутствие онкологии в анамнезе. Отмечался самый низкий уровень хлора крови в этом профиле (медиана 101,5 ммоль/л).

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Самые молодые пациенты (медиана 57 лет). Как и для предыдущего профиля преобладали пациенты мужского пола (84,2%). Наибольшая частота пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголя (23,2%), при этом индекс коморбидности Charlson наименьший среди профилей (медиана 4 балла).

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Наибольшее преобладание женского пола (57,1%). Анамнез госпитализаций с СН в предыдущие полгода наименьшая (19,0%), хотя и статистически не значимо. Профиль отличается самым высоким уровнем воспаления в крови (медиана СРБ 51,7 ммоль/л).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Профиль не отличался выраженными отклонениями. Возраст пациентов был средним среди всех профилей (медиана 68 лет). Преимущественно профиль представлен мужчинами (66,7%), половина пациентов имеют в анамнезе ИБС, более трети (36,1%) ПИКС, а частота ЧКВ в анамнезе была относительно не велика (14,3%). Четверть пациентов имела ХОБЛ/БА в анамнезе. Индекс Charlson был относительно невелик (медиана 5 баллов). Уровень Хс-ЛНП был относительно низким (медиана 1,9 ммоль/л).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Высокая распространенность нарушений углеводного обмена (43,3%), анамнеза недавних госпитализаций с СН (39,4%) и длительности СН более года (65,7%). Хотя значения не являются максимальными среди профилей. Индекс коморбидности Charlson высокий (медиана 7 баллов) и уступает только профилям выраженного снижения функции почек и гиперкалиемии. Уровень альбумина выше чем у остальных профилей (медиана 37,6 г/л).

Профиль гипертонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Наименьшая распространенность ИБС (32,1%), ПИКС (25,0%). Тенденция к наименьшей частоте ЧКВ в анамнезе (10,7%). Самая большая распространенность ХОБЛ/БА (32,1%) без статистической значимости. Половина пациентов курят или курили ранее, что является самой высокой частотой анамнеза курения среди профилей. Уровень мочевой кислоты наименьший среди профилей (медиана 376,5 ммоль/л), как и уровень СРБ (медиана 7,8 ммоль/л). Уровень холестерина и Хс-ЛНП наивысший среди всех профилей (медиана 4,5 ммоль/л и 2,5 ммоль/л соответственно).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Пациенты без имплантируемых сердечных устройств. Минимальная частота, хотя и статистически незначимо ЗПА (9,5%), ОНМК (7,1%) и ХОБЛ/БА (9,5%). Уровень гемоглобина и гематокрита наибольшие среди профилей (медиана 138 г/л и 41,2% соответственно), как и уровень натрия крови (медиана 142,5 ммоль/л). Уровень мочевины, наоборот, наименьший (медиана 6,0 ммоль/л).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функции почек и без гиперкалиемии. Аналогично предыдущему профилю у пациентов нет имплантируемых сердечных устройств. Наименьшая частота нарушения углеводного обмена (27,7%) и ХАИ (2,2%), но $P > 0,05$. Высокая распространенность анамнеза ОНМК (27,7%) и ХОБЛ/БА (25,0%). При этом частота курения в анамнезе всего у 16,3%, что ниже, чем в остальных профилях. СН de novo более половины случаев (51,9%), а анамнез СН более года всего у 32,1%.

Объединенный профиль выраженного снижения функции почек. Возраст лишь немногим уступает пациентам с гиперкалиемией (медиана 78 лет). Преобладает женский пол (56,7%). Каждый десятый пациент имеет имплантируемое сердечное устройство. Высокая частота сахарного диабета (46,7%). Анамнез злоупотреблением алкоголем редок (3,3%), а анамнез онкологии самый частый (20,0%), хотя и не достигает статистической значимости. Индекс коморбидности Charlson уступает лишь пациентам с гиперкалиемией (медиана 7 баллов). Высокая частота госпитализаций в предыдущие полгода (41,4%) и длительности СН более года (65,5%). Уровень гемоглобина наименьший среди всех профилей, как и гематокрита (116 г/л и 36,3% соответственно). Выраженное повышение мочевины и мочевой кислоты (медиана 13,5 ммоль/л и 577,4 ммоль/л). Профиль отличается сниженным уровнем альбумина (медиана 34,2 г/л).

Объединенный профиль с гиперкалиемией. Самые пожилые пациенты (медиана 79 лет). Наибольшее число пациентов с ИБС (68,0%) и ПИКС (60,0%), тенденция к более частому анамнезу ЧКВ (32,0%). Наибольшее число пациентов с сахарным диабетом (56,0%)

и ОНМК (28,0%), хотя и без статистической значимости. Индекс Charlson был наибольший (медиана 8 баллов). Наибольшая частота анамнеза госпитализации в предыдущие полгода (44,0%), длительности СН более года (69,9%), медиана анамнеза СН 5 лет, а частота СН *de novo* минимальна (4,5%). Уровень гемоглобина и гематокрита лишь немногим выше, чем у пациентов с выраженной дисфункцией почек (медиана 119 г/л и 36,1% соответственно). Мочевина и мочевая кислота повышены, но уступают профилю с выраженным снижением функции почек (медиана 12,4 ммоль/л и 557,8 ммоль/л соответственно). Уровень натрия наименьший (медиана 138,3 ммоль/л), а уровень хлора крови наибольший (медиана 106,8 ммоль/л). Как среди пациентов с выраженным снижением функции почек уровень альбумина крови снижен (медиана 34,2 г/л). Уровень общего холестерина и Хс-ЛНП наименьший у пациентов этого профиля (медиана 3,3 ммоль/л и 1,7 ммоль/л соответственно).

Выраженность застоя среди профилей при поступлении

Профиль нормотонии, нормальной ЧСС без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Пациенты профиля характеризуются IV ФК по NYHA в 48,1% случаев, однако достаточно высока частота и II ФК (14,8%). Оценка клинического застоя по ШОКС дает относительно невысокие значения по сравнению с остальными профилями (медиана, 7 баллов). Аналогично меньше расширение НПВ (медиана диаметра 2,0 см), а застой в системе нижней полой вены чаще отсутствует (GRADE 0–47,8%, GRADE 4: 8,7%). Достаточно высокое значение фазового угла по БИА (медиана 5,1).

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Более характерна сниженная ФВ ЛЖ (медиана 34%), NT-proBNP второй по уровню среди профилей (медиана 2393 пг/мл). Отмечается выраженная дилатация НПВ (медиана диаметра 2,4 см).

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Менее выраженный легочный застой по сравнению с остальными профилями при оценке УЗИ легких (медиана V-линий 23, $p = 0,094$), по застою в системе НПВ превалируют легкие классы (VExUS GRADE 0 44,4%, GRADE 3 всего 13,9%). Значение Z при БИА имеет тенденцию к большим значениям, чем в остальных профилях (медиана 446,3).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Встречаемость IV ФК по NYHA меньше, чем при других профилях (34,9%), превалирует III ФК (54,2%). Диаметр нижней полой вены максимален (медиана 2,4 см). Застой в НПВ по VExUS часто достигает GRADE 3 (41,0%). Выраженное повышение жесткости печени при НЭМ (медиана 18,2 кПА).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функции почек и без гиперкалиемии. Абсолютное превалирование III ФК по NYHA среди пациентов профиля (59,8%). Отмечается расширение НПВ (медиана диаметра 2,4 см)

Профиль гипертонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Среди остальных основных профилей отмечаются наибольшие значения ФВ ЛЖ (медиана 47%) и наименьшие значения NT-proBNP (медиана 1150 пг/мл), жесткости печени при НЭМ (медиана 7,9 кПа).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Отмечается расширение НПВ (медиана диаметра 2,4 см), а жесткость печени при НЭМ довольно повышена (медиана 15,9 кПа), но при этом максимальное значение CAP score (среднее 294,2 дБ/м).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функции почек и без гиперкалиемии. Отмечается тенденция к худшему застою по БИА (медиана Z 50 Ом 359,3, фазового угла 50 Ом 4,3).

Объединенный профиль выраженного снижения функции почек. Отмечается отсутствие пациентов со II ФК по NYHA, все пациенты III–IV ФК. Уровень В-линий максимальный среди профилей (медиана 38), как и жесткость печени при НЭМ (18,5 кПа). Тенденция к меньшему уровню CAP score при НЭМ (среднее значение 212,5 дБ/м). Частота выраженного застоя по VExUS максимальна (GRADE 3 42,1%).

Объединенный профиль с гиперкалиемией. Более половины пациентов (54,2%) при поступлении характеризуются IV ФК по NYHA. Оценка клинического застоя по ШОКС дает наибольший балл среди основных профилей (медиана 9 баллов), значение NT-proBNP также максимально (медиана, 2577 пг/мл).

Характеристика терапии профилей при поступлении.

Профиль нормотонии, нормальной ЧСС без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Самая высокая распространенность ИРАС на ДГЭ среди профилей (61,9%) с наибольшими дозировками (медиана 25% от целевой). и тенденция к наибольшему охвату терапией АМКР (45,8%). Высокая частота использования петлевых диуретиков (52,2%) в умеренных дозировках (медиана 5 мг экв. Фуросемида). Пациенты профиля получают большее количество базисных препаратов (медиана 2) и имеют тенденцию к большему баллу по шкале simple GDMT (медиана 3 балла) и большей средней дозировке базисных препаратов (медиана 22%). Наибольшее общее количество препаратов по медиане (6).

При В1 этот профиль характеризуется большими дозировками АМКР (медиана 50%). Отмечается достижение довольно высокой средней дозировки препаратов (медиана 30%).

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Наименьшие дозировки ИРАС на ДГЭ (медиана 0%). Малая частота использования диуретиков и их низкие дозировки, петлевые диуретики используются только в 3,8%. Аналогично БКК только в 6,4% случаев. Количество базисных препаратов СН минимально (медиана 1), как и их средняя дозировка (медиана 6%). Аналогично для общего количества всех препаратов (медиана 3).

На В1 отмечалась большая дозировка АМКР (медиана 50%). По динамике средней дозировки этот профиль превосходил остальные (медиана 16%), хотя и не достоверно.

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Петлевые диуретики используются в малых дозировках (медиана 0 мг) на ДГЭ.

На В1 этот профиль характеризуется меньшими дозировками БАБ (медиана 25%).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Малая частота использования диуретиков на ДГЭ, петлевые диуретики используются только в 3,8%. Аналогично БКК только в 6,6% случаев. Количество базисных препаратов СН минимально (медиана 1).

На В1 отмечалась высокая частота назначения дигоксина (34,5%).

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Терапия на ДГЭ не имеет характерных особенностей. Однако на В1 этот профиль характеризуется наибольшими дозировками БАБ (медиана 25%), высокой частотой дигоксина (32,4%).

Профиль гипертонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Частота БАБ на ДГЭ наименьшая (33,3%), хотя и без статистической значимости, довольно низкий уровень использования АМКР (20,0%). Хотя профиль не отличается высоким охватом ИРАС, их дозировки одни из самых больших (медиана 25%). Петлевые и петлевые диуретики используются примерно у одинакового количества пациентов (29,2% и 26,9% соответственно). Дигоксин и антиаритмики не используются у пациентов этого профиля, а БКК, наоборот, имеют тенденцию к наибольшей частоте назначения (28,0%). Минимальный балл по шкале simple GDMT (медиана 2 балла), при этом средняя дозировка не является самой низкой среди профилей (медиана 19%).

На В1 у этих пациентов отмечались уже наибольший охват ИРАС (100,0%) наибольшие дозировки ИРАС (медиана 25%) и наибольший прирост дозировок по

сравнению с ДГЭ (медиана 12%). Частота назначения и дозировки АМКР также были высокими (82,1%, медиана 50% соответственно). Профиль характеризуется наибольшим баллом по шкале simple GDMT (медиана 5 баллов, медиана динамики 2 балла) и наибольшей средней дозировкой базисной терапии (медиана 31%).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Тенденция к самому низкому уровню использования АМКР на ДГЭ (12,5%), и самая низкая частота применения петлевых диуретиков (15,8%). Самая высокая частота использования дигоксина (17,1%). Минимальный балл по шкале simple GDMT (медиана 2 балла), при этом средняя дозировка не является самой низкой среди профилей (медиана 12%).

На В1 этот профиль также отличается большими дозировками БАБ (медиана 25%).

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функции почек и без гиперкалиемии. Профиль характеризуется промежуточной интенсивностью терапия по сравнению с остальными. Можно отметить на ДГЭ высокую частоту БКК (25,6%) (тенденция к статистической значимости). Хотя и не было статистической значимости пациенты этого профиля не получали иНГЛТ2.

На В1 отмечается высокий охват ИРАС (95,7%), высокие дозы АМКР (медиана 50%). 25,5% получали дигоксин.

Объединенный профиль выраженного снижения функции почек. На догоспитальном этапе отмечается низкий уровень использования ИРАС (34,8%) в низких дозировках (медиана 0%), при этом АМКР используются нередко (36,4%), а БАБ получают 61,9%. Максимальное число пациентов, получающих петлевые диуретики (55,0%), а уровень дозировок больше, чем у остальных (медиана 10 мг экв. Фуросемида). Хотя отмечается высокая медиана общего количества препаратов (5), отсутствует чрезмерная полипрагмазия.

На В1 профиль отличался низкой частотой назначения ИРАС и АМКР, малыми дозировками АМКР (хотя и больше, чем при гиперкалиемии (76,7%, 50,0% и медиана 25% соответственно).

Объединенный профиль с гиперкалиемией. Высокий уровень применения ИРАС на догоспитальном этапе (61,1%) в умеренных дозировках (медиана 15%), треть пациентов используют АМКР. Самая высокая частота использования БАБ среди профилей (68,4%), хотя и без статистической значимости. Тенденция к высокой частоте использования дигоксина (14,3%) и самая высокая частота назначения антиаритмиков (20,8%). Тенденция к самому высокому баллу по шкале simple GDMT (медиана 3 балла) и довольно высокой средней дозировке базисных препаратов СН (медиана 21%). В целом в этом профиле

присутствует самая высокая частота чрезмерной полипрагмазии (15,0%), хотя медиана общего количества препаратов 5.

На В1 у пациентов этого профиля уже отмечались наиболее низкие дозировки ИРАС (медиана 12%) с наибольшим их снижением по сравнению с ДГЭ (медиана динамики 0%). Охват пациентов терапией ИРАС хотя и был самым низким все равно составил 75,0%. Частота назначения и дозы АМКР были наименьшими (медиана 33,3% и 0% соответственно), как и количество интенсивность базисной терапии (медиана базисных препаратов 2, медиана шкалы simple GDMT 2 балла, медиана её динамики 0 баллов, медиана средней дозировки 10%, медиана динамики средней дозировки 1%).

Обобщенная характеристика профилей при поступлении.

Профиль нормотонии, нормальной ЧСС без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Преимущественно мужчины с ИБС и ПИКС без ЧКВ, часто ЗПА. Возможно наличие гипохлоремии. Клинический и венозный застой не выражены. Высокий охват базисной терапией на ДГЭ, особенно иРАС. Чаще пациенты принимают более 5 ЛС. На В1 пациенты отличаются высокими дозировками АМКР и высокой средней дозировкой базисной терапии СН.

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Мужчины среднего возраста с низкой коморбидностью и частым употреблением алкоголя. В основном ХСНнФВ с высоким уровнем NT-proBNP и выраженной дилатацией НПВ. Низкая интенсивность терапии на ДГЭ: базисная терапия в целом, количество всех ЛС, ИРАС и диуретики. На В1 у таких пациентов отмечается положительная динамика применения АМКР.

Профиль нормотонии, тахикардии без ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Женщины с выраженным воспалением и редкими госпитализациями ранее. Легочный и венозный застой меньше, чем у остальных пациентов, как и застой по БИА. Низкоинтенсивная диуретикотерапия на ДГЭ и низкоинтенсивная терапия БАБ на В1.

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Мужчины пожилого возраста с умеренной распространенностью ИБС, низким Хс-ЛНП, средней коморбидностью среди которой отмечается ХОБЛ/БА. Выраженный венозный и печеночный застой. На ДГЭ малая частота использования диуретиков, базисной терапии. Высокая частота назначения дигоксина на В1.

Профиль нормотонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Пациенты с длительным анамнезом СН и частыми госпитализациями, высокая коморбидность, часто СД. Сохранный уровень альбумина.

НУНА III ФК и выраженная дилатация НПВ. При В1 наибольшие дозировки БАБ и частота назначения дигоксина.

Профиль гипертонии, тахикардии без ФП, с сохранной функцией почек и без гиперкалиемии. Преимущественно курильщики с гиперхолестеринемией и ХОБЛ/БА, но без диагностированной ИБС. Наименьшая активность воспаления и нормальный уровень мочевой кислоты. Преимущественно ХСНсФВ или ХСНунФВ, с наименьшими значениями NT-proBNP и жесткости печени. Низкая частота использования БАБ и АМКР на ДГЭ, высокие дозировки ИРАС - в целом интенсивность базисной терапии низкая. Непетлевые диуретики равнозначны петлевым по частоте назначения на ДГЭ. Характерно отсутствие дигоксина и антиаритмиков, но назначение БКК. Однако резко возрастает интенсивность базисной терапии на В1 (за счет ИРАС и АМКР) – профиль быстрой титрации.

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, сохранной функции почек и без гиперкалиемии. Низкая коморбидность, особенно связанная с периферическим атеросклерозом, анемией, ХОБЛ/БА, анамнезом ОНМК. Мочевина в нормальном диапазоне, сохраненный уровень натрия. Часто жировой гепатоз, хотя одновременно имеется повышение жесткости печени и расширение НПВ. Редкое применение АМКР и петлевых диуретиков на ДГЭ, но частое применение дигоксина. В целом низкая интенсивность базисной терапии. На В1 большие дозировки БАБ.

Профиль гипертонии, тахикардии с ФП, с умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии. Пациенты после ОНМК, с ХОБЛ/БА без вредных привычек или СД. СН чаще de novo или длительность СН менее года. Наихудшие показатели БИА. На ДГЭ промежуточная интенсивность базисной терапии, хотя полностью отсутствует назначение иНГЛТ2. Часто назначение БКК. На В1 высокий охват ИРАС и дигоксином, высокие дозировки АМКР.

Объединенный профиль выраженного снижения функции почек. Пожилые женщины, с высокой коморбидностью: часто с СД, сердечными имплантируемыми устройствами или после перенесенного онкозаболевания. Длительный стаж СН и анамнез недавних госпитализаций. Характерна сопутствующая анемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия. Высокий ФК по НУНА и максимальный легочный застой по УЗИ легких и венозный застой по VExUS. Выраженное повышение жесткости печени при низком уровне стеатоза. Никзоинтенсивная терапия ИРАС на ДГЭ и высокая частота назначения диуретиков в больших дозах. Полипрагмазия умеренная. На В1 интенсивность терапии ИРАС и АМКР низкая.

Объединенный профиль с гиперкалиемией. Самые пожилые пациенты с ИБС и ПИКС, ЧКВ в анамнезе, но без гиперхолестеринемии. Коморбидность самая высокая,

особенно СД, ОНМК. Максимальный стаж СН и частота госпитализаций с СН. Характерна сопутствующая анемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия при сохранном/повышенном уровне хлора крови. Клинический застой по ШОКС и NT-proBNP максимальны, как и частота IV ФК по NYHA. Высокая интенсивность ИРАС на ДГЭ и большая частота назначения АМКР и БАБ – в целом профиль с интенсивной базисной терапией. Часта и чрезмерная полипрагмазия. На В1 закономерно снижение интенсивности терапии, особенно дозировок АМКР.

Характеристика терапии и выраженности застоя профилей при выписке

Профиль нормотонии с нормальной ЧСС без ФП, сохранной функцией почек без гиперкалиемии.

При выписке наименьший уровень NT-proBNP без статистической значимости (медиана 990 пг/мл). Наибольшая частота назначения АМКР (87,9%) на В2. При выписке наибольшие дозировки ИРАС (медиана 25%), их получают все пациенты. Высокая динамика дозировки БАБ за время госпитализации (медиана 25%). Высокая частота назначения АМКР при выписке (93,9%). Самый высокий балл терапии по шкале simple GDMT (медиана 6 баллов), но не самая высокая средняя дозировка (медиана 38%).

Профиль нормотонии с нормальной ЧСС без ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии.

Тенденция к наименьшему застою по УЗИ легких при выписке (медиана 5 В-линий) и наименьшее расширение НПВ (медиана 1,7 см). Этому же соответствовала невысокая жесткость печени (медиана 6,4 кПа), хотя и без статистической значимости.

Профиль не отличался интенсивностью терапии при выписке, особенно по частоте назначения АМКР (73,3%), довольно высокая частота назначения БКК (17,2%) и низкая частота назначения препаратов железа (6,9%) хотя и без статистической значимости.

Профиль нормотонии с нормальной ЧСС с ФП, сохранной функцией почек без гиперкалиемии.

При выписке профиль отличается наибольшим расширением НПВ (медиана 2,4 см), жесткость печени хотя и без статистической значимости была одной из наибольших (медиана 11,2 кПа). При этом Фазовый угол является одним из самых больших (медиана 6,0), как и значение Z (медиана 506), но $p > 0,05$. Есть тенденция к наибольшей положительной динамике ШОКС (медиана -5 баллов) и жесткости печени (медиана -7,3 кПа).

На В2 самая низкая частота назначения БАБ (70,0%), хотя и не значимо. Высокая частота назначения дигоксина (35%). Средняя дозировка базисной терапии при этом уступает лишь одному профилю (медиана 38%).

При выписке высокая частота назначения дигоксина (30,0%). Профиль с наититрацией терапии СН за время госпитализации (медиана динамики 0,5 баллов по шкале simple GDMT).

Профиль нормотонии с нормальной ЧСС с ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии.

При выписке отмечалась наибольшая жесткость печени (медиана 11,8 кПА), хотя и без статистической значимости. Наибольшие дозировки АМКР на В2 (медиана 50%). Высокая частота комбинированной диуретической терапии на В2 (30%), хотя $p > 0,05$.

Титрация терапии СН за время госпитализации наибольшая среди профилей (медиана динамики 4 баллов по шкале simple GDMT).

Профиль нормотонии с тахикардией без ФП, сохранной функцией почек без гиперкалиемии. Наиболее частое назначение антиаритмиков (11,5%) при выписке.

Профиль нормотонии с тахикардией без ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии.

Тенденция к наибольшему застою по В-линиям при выписке (медиана 15).

Профиль характеризуется интенсивной базисной терапией при выписке, однако значения не являются максимальными по сравнению с другими профилями.

Профиль нормотонии с тахикардией с ФП, сохранной функцией почек без гиперкалиемии. Наибольшая дозировка БАБ на В2 (медиана 50%) и частота назначения дигоксина (42,4%). Тенденция к высокой динамике дозировок БАБ за время госпитализации (медиана прироста 25%).

При выписке частота назначения дигоксина самая большая (40,0%). Наибольшая положительная динамика средней дозировки за время госпитализации (медиана 25%).

Профиль нормотонии с тахикардией с ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии. Высокая частота назначения дигоксина (38,2%) на В2.

При выписке самые высокие дозировки БАБ (медиана 50%). Тенденция к высокой динамике дозировок БАБ за время госпитализации (медиана прироста 25%).

Профиль гипертонии с тахикардией с ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии.

Профиль отличался наибольшими значениями САР при выписке (медиана 299 дБ/м). Динамика ШОКС имела тенденцию быть наименьшей среди профилей (медиана -2 балла).

Самая высокая средняя дозировка базисной терапии (медиана 44%), балл по шкале simple GDMT (медиана 5 баллов), количество базисных препаратов (медиана 3 балла) на В2.

При выписке 100,0% получают БАБ и ИРАС, но АМКР только 66,7%. Средняя дозировка базисной терапии самая высокая (медиана 50%), чему соответствует высокий балл по шкале simple GDMT (медиана 6).

Профиль выраженного снижения функции почек.

Профиль отличается наибольшими значениями NT-proBNP при выписке, хотя и без статистической значимости (медиана 2390 пг/мл). Значения САР были наименьшими у пациентов этого профиля (медиана 198 дБ/м). Тенденция к наименьшей динамике жесткости печени за время госпитализации (-0,6 кПА).

Самая низкая частота назначения и дозировка ИРАС на В2 (56,7% и медиана 12% соответственно). АРНИ назначаются реже чем при других профилях (10,9%), но без статистической значимости. Частота назначения БАБ на В2 самая высокая (95,7%), хотя и не достигает статистической значимости. Наименьшие дозировки АМКР (медиана 0%), частота назначения низкая (47,8%). Средняя дозировка базисной терапии немного выше, чем при профиле гиперкалиемии (21%), однако медианный балл по simple GDMT меньше (медиана 3). Дозировка фуросемида наибольшая среди профилей на В2 (медиана 80 мг).

При выписке дозировки ИРАС минимальны (медиана 12%), как и частота назначения (63,0%). Дозировки АМКР лишь немного выше дозировок профиля гиперкалиемии (медиана 0%), при этом динамика дозировок по сравнению с ДГЭ наихудшая (медиана 0%). При интегральной оценке по шкале simple GDMT наименьший балл (медиана 3), чему соответствует наименьшая средняя дозировка (медиана 21%). Наименьшее число базисных препаратов у пациентов профиля (медиана 2). Дозировки фуросемида при выписке наибольшие (медиана 80 мг). Часто назначение БКК (22,7%) и препаратов железа (40,9%), но без статистической значимости.

Профиль гиперкалиемии.

Тенденция к более выраженному застою по УЗИ легких (медиана В-линий 14) при выписке. Хотя статистически не значимо, но отмечается наибольшая частота тяжелого венозного застоя (GRADE 3 25%) при выписке, при этом жесткость печени наименьшая (медиана 5,0 кПА). Этот профиль характеризуется наименьшей динамикой НПВ за время госпитализации (медиана 0,0 см) и тенденцией к отрицательной динамике Z по БИА (медиана -32,4).

Частота назначения и дозировка ИРАС лишь немного выше профиля выраженного снижения функции почек (медиана 12%) на В2. Довольно низкая частота назначения БАБ (77,8%), но $p > 0,05$. Наименьшие частота назначения и дозировки АМКР (33,3% и медиана 0% соответственно). иНГЛТ2 хотя и без статистической значимости назначаются реже, чем при остальных профилях (11,1%). Наименьшая средняя дозировка базисной терапии

(медиана 16%) и количество базисных препаратов (медиана 2). Дозировка фуросемида наименьшая среди профилей на В2 (медиана 40 мг).

При выписке небольшая частота назначения ИРАС (77,8%), БАБ (77,8%), наименьшая частота назначения АМКР (22,2%), но самая высокая частота назначения иНГЛТ2 (55,6%), хотя последнее и не значимо статистически. Дозировки АМКР также самые низкие (медиана 0%). Фуросемид при выписке в относительно небольших дозировках (медиана 40 мг). Часто назначение БКК (22,2%), как и других типов гипотензивных (11,1%), но без статистической значимости.

Частота нежелательных исходов в зависимости от профиля гемодинамики и почечной функции при выписке

Проанализирована частота нежелательных исходов для основных профилей гемодинамики и функции почек при выписке (Рисунок) и в дополнение объединенного профиля выраженной дисфункции почек и объединенного профиля гиперкалиемии (Рисунок).

Наибольшей частотой общей смерти характеризовался профиль нормотонии с тахикардией ФП и выраженным снижением функции почек и без гиперкалиемии (38,5%). Аналогичный результат был получен при анализе объединенного профиля выраженной почечной дисфункции (смертность 43,5%). Наименьшей смертностью характеризовался профиль нормотонии с нормальной ЧСС с ФП, умеренно сниженной функцией почек и без гиперкалиемии (10,0%). Парадоксально профиль гиперкалиемии также характеризовался низкой смертностью (11,1%), хотя это может быть обусловлено небольшим количеством пациентов в этом профиле.

Частота госпитализаций с СН (55,0%) была наибольшей в профиле с наименьшей частотой смертей: профиль нормотонии с нормальной ЧСС с ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии. Наименьшая частота госпитализаций была у пациентов с профилем нормотонии с тахикардией без ФП, с нормальной функцией почек и без гиперкалиемии (25,4%).

Частота комбинированного исхода была наибольшей у пациентов с профилем нормотонии с тахикардией и ФП, с выраженным снижением функции почек без гиперкалиемии (65,4%). При альтернативном анализе профилей аналогично пациенты с выраженным снижением функции почек характеризовались наибольшей частотой комбинированного исхода (60,9%). Профиль нормотонии с нормальной ЧСС с ФП, умеренно сниженной функцией почек без гиперкалиемии был вторым по частоте комбинированного исхода (60,0%). Пациенты с нормотонией, тахикардией без ФП, с

нормальной функцией почек и без гиперкалиемии имели наименьшую частоту комбинированного исхода (39,7%).

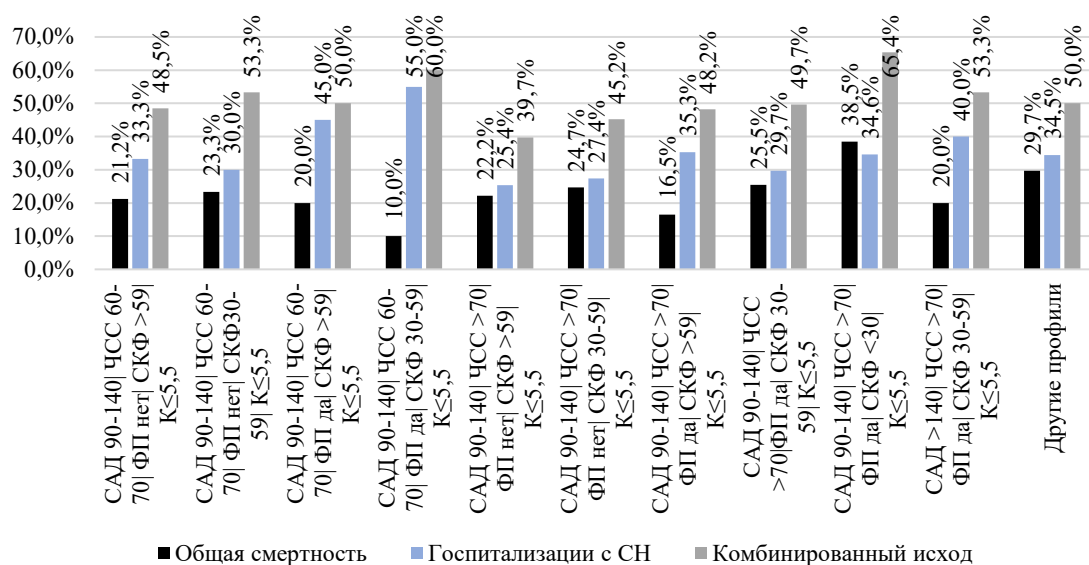


Рисунок - частота нежелательных исходов для основных профилей гемодинамики и функции почек при выписке

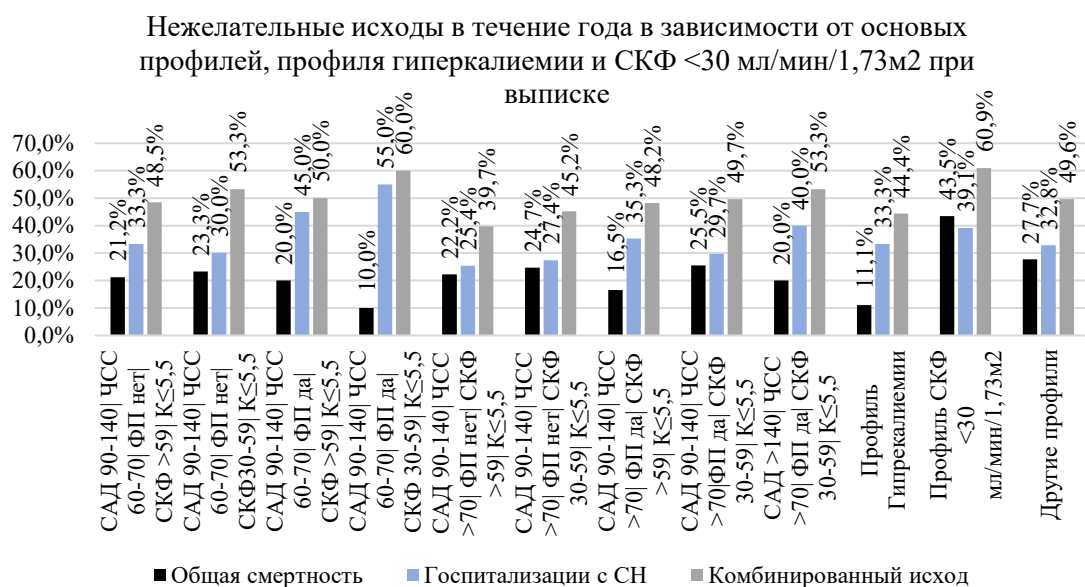


Рисунок - частота нежелательных исходов для основных профилей гемодинамики и функции почек при выписке с учетом объединенного профиля гиперкалиемии и выраженного снижения функции почек

3.5. Профилирование по медианным показателям гемодинамики

Не было выявлено разницы в исходах между профилями гемодинамики, выделенных по медианным значениям АД и ЧСС при выписке среди всех пациентов (Рисунок 48).

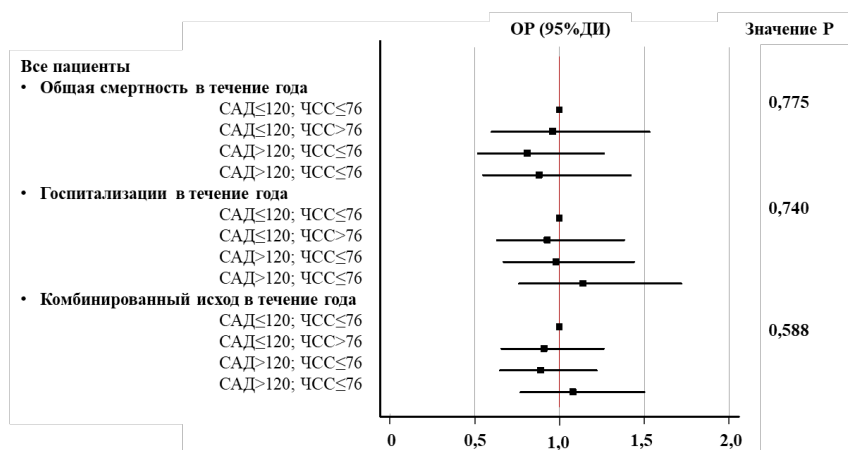


Рисунок 48 – Риск нежелательных исходов по профилям с учетом медианных значений гемодинамики в общей группе пациентов

При анализе комбинированного исхода пациентов только с ФП при выписке была выявлена достоверная разница ($P = 0,020$): наибольшим риском обладал профиль САД > 120 мм рт.ст. и ЧСС > 84 уд/мин, наименьшим САД > 120 мм рт.ст. и ЧСС ≤ 84 уд/мин. Была тенденция к большему риску госпитализаций с СН в течение года у пациентов с ФВ ЛЖ < 50% и профилем САД > 119 мм рт.ст. и ЧСС > 80 ($P = 0,097$). Пациенты только с ФВ ЛЖ ≥ 50% САД > 123 и ЧСС ≤ 74 имели тенденцию к меньшему риску смерти ($P = 0,091$) (Рисунок 49).

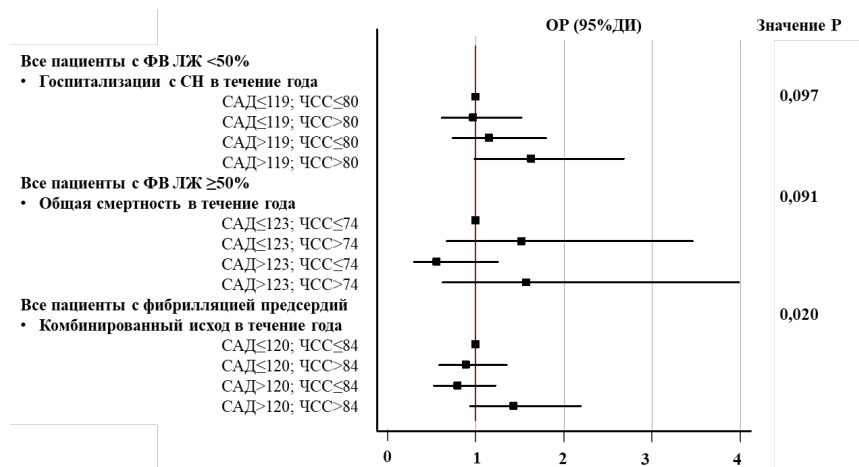


Рисунок 49 – Риск нежелательных исходов по профилям с учетом медианных значений гемодинамики в подгруппах пациентов по ФВ ЛЖ и по ФП (приведены результаты с $P < 0,100$)

При более детальной оценке пациенты с ФВ ЛЖ < 50%, синусовым ритмом и профилем САД ≤ 120 и ЧСС > 75 имели тенденцию к меньшему риску комбинированного

исхода ($P = 0,094$). Пациенты с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, синусовым ритмом, САД ≤ 128 и ЧСС > 68 напротив имели тенденцию к наибольшей общей смертности ($P = 0,085$). Среди пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$ и ФП профиль САД > 118 и ЧСС > 85 имел тенденцию к большей частоте комбинированного исхода ($P = 0,056$) и достоверно характеризовался большим риском госпитализаций с СН ($P = 0,005$) (Рисунок 50).

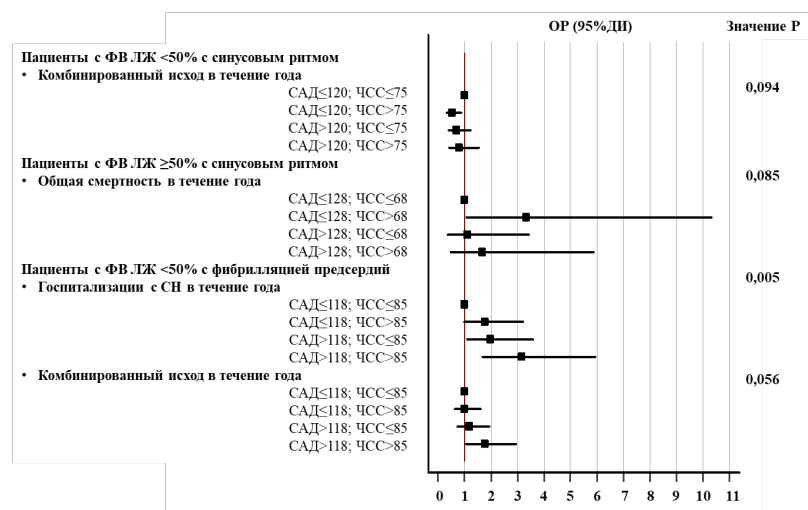


Рисунок 50 – Риск нежелательных исходов по профилям с учетом медианных значений гемодинамики в подгруппах пациентов по ФВ ЛЖ и с учетом ритма (приведены результаты с $P < 0,100$)

3.6. Прогностическое значение базисной терапии при ОДХСН в наблюдательной части исследования

3.6.1. Сравнение прогностических возможностей интегральных шкал базисной терапии ХСН

Первоначально был проведен однофакторный анализ Кокса интегральных шкал терапии СН в качестве количественных показателей и стандартного показателя средней дозировки препаратов (Таблица 33). Большая интенсивность всех 5 интегральных показателей терапии была достоверно ассоциирована со снижением 180-дневного риска смерти. Однако при анализе общей смертности в течение 1 года ее достоверное снижение было только при оценке интенсивности терапии по шкалам KCMO, Simple GDMT и QUAD. Для остальных же шкал сохранялась лишь тенденция к связи с риском исхода. Ни одна из шкал не могла быть использована для прогнозирования риска госпитализации с СН, хотя в краткосрочном периоде была тенденция к меньшему риску госпитализации при большей интенсивности терапии СН по шкале Simple GDMT ($P = 0,063$). Риск комбинированного исхода в течение 180 дней был достоверно ниже при более интенсивной терапии по шкалам

Simple GDMT и QUAD, интенсивность по шкалам OPT и КСМО имела лишь тенденцию к снижению риска, а средняя дозировка не имела достоверной связи с риском этого исхода. Риск комбинированного исхода в течение года имел лишь тенденция к снижению на фоне большего балла терапии СН по шкалам Simple GDMT и QUAD ($P=0,099$ и $P=0,078$ соответственно). Таким образом стоит отметить ограниченность шкал в прогнозировании риска исходов связанных с госпитализацией СН, но на общем фоне выделяются шкалы Simple GDMT и QUAD.

Таблица 33 - Однофакторный анализ Кокса интегральных шкал терапии СН (количественные значения шкал) в отношении риска исходов

Шкала	ОР для увеличения на 1 балл или %	95%ДИ	Значение Р
Смерть по всем причинам 365 дней			
Simple GDMT	0,898	0,832; 0,969	0,006
КСМО	0,992	0,984; 1,000	0,038
OPT	0,913	0,822; 1,014	0,088
QUAD	0,965	0,941; 0,990	0,007
Средняя дозировка	0,992	0,983; 1,000	0,064
Смерть по всем причинам 180 дней			
Simple GDMT	0,854	0,775; 0,940	0,001
КСМО	0,987	0,977; 0,996	0,007
OPT	0,823	0,719; 0,942	0,005
QUAD	0,945	0,914; 0,979	0,001
Средняя дозировка	0,981	0,970; 0,993	0,002
Госпитализация с СН 365 дней			
Simple GDMT	0,985	0,923; 1,052	0,657
КСМО	1,003	0,996; 1,010	0,349
OPT	1,027	0,927; 1,105	0,787
QUAD	0,994	0,974; 1,015	0,578
Средняя дозировка	1,004	0,996; 1,011	0,339
Госпитализация с СН 180 дней			
Simple GDMT	0,931	0,863; 1,004	0,063
КСМО	0,998	0,990; 1,006	0,647
OPT	0,945	0,853; 1,048	0,286
QUAD	0,976	0,950; 1,004	0,089
Средняя дозировка	0,999	0,991; 1,008	0,891
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 365 дней			
Simple GDMT	0,956	0,906; 1,008	0,099
КСМО	0,998	0,993; 1,004	0,546
OPT	0,980	0,912; 1,053	0,583
QUAD	0,985	0,968; 1,002	0,078
Средняя дозировка	0,999	0,993; 1,005	0,760
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 180 дней			
Simple GDMT	0,914	0,858; 0,974	0,005
КСМО	0,994	0,988; 1,001	0,072
OPT	0,922	0,846; 1,005	0,066
QUAD	0,972	0,952; 0,993	0,008

Средняя дозировка	0,995	0,988; 1,002	0,163
-------------------	-------	--------------	-------

Примечание: GDMT - Goal-Directed Medical Therapy, КСМО – Kansas City Medical Optimization score, OPT – Optimization Potential Score, QUAD – Heart failure therapeutic score, СН – сердечная недостаточность, ОР – отношение рисков, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

Шкала IMPLEMENT-HF в связи со своей динамической природой (учитывает терапию на догоспитальном этапе и при выписке) была сравнена с динамикой шкалы simple GDMT и динамикой средней дозировки (Таблица 34). Не было выявлено достоверного влияния этих показателей на риски исходов, кроме снижения риска комбинированного 180-дневного исхода СН (ОР при увеличении на 1 балл 0,940 (95%ДИ 0,886; 0,998), $P=0,042$) и тенденции к снижению риска госпитализации с СН в течение 180 дней ($P=0,062$) при большей положительной динамике simple GDMT. Таким образом дальнейшая оценка шкалы IMPLEMENT-HF не производилась.

Таблица 34 - Однофакторный анализ Кокса динамической шкалы IMPLEMENT-HF и динамики баллов по шкале simple GDMT и средней дозировки в отношении риска исходов

Шкала	ОР для увеличения на 1 балл или 1%	95%ДИ	Значение Р
Смерть по всем причинам 365 дней			
IMPLEMENT-HF	0,990	0,875; 1,120	0,876
Динамика Simple GDMT	0,947	0,882; 1,017	0,136
Динамика ср. дозировки	0,561	0,248; 1,271	0,166
Смерть по всем причинам 180 дней			
IMPLEMENT-HF	0,991	0,845; 1,163	0,914
Динамика Simple GDMT	0,951	0,868; 1,042	0,279
Динамика ср. дозировки	0,483	0,177; 1,323	0,157
Госпитализация с СН 365 дней			
IMPLEMENT-HF	0,992	0,895; 1,099	0,873
Динамика Simple GDMT	0,979	0,922; 1,040	0,489
Динамика ср. дозировки	0,795	0,396; 1,597	0,520
Госпитализация с СН 180 дней			
IMPLEMENT-HF	0,947	0,840; 1,068	0,375
Динамика Simple GDMT	0,934	0,869; 1,003	0,062
Динамика ср. дозировки	0,696	0,313; 1,547	0,374
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 365 дней			
IMPLEMENT-HF	0,985	0,905; 1,072	0,720
Динамика Simple GDMT	0,969	0,922; 1,018	0,207
Динамика ср. дозировки	0,727	0,411; 1,288	0,275
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 180 дней			
IMPLEMENT-HF	0,958	0,866; 1,058	0,396
Динамика Simple GDMT	0,940	0,886; 0,998	0,042
Динамика ср. дозировки	0,678	0,349; 1,318	0,252

Примечание: GDMT - Goal-Directed Medical Therapy, ОР – отношение рисков, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал, СН – сердечная недостаточность.

Для более точного анализа следующим шагом стало проведение ROC-анализа с поиском оптимальных отрезных значений и их прогностической оценкой (Таблица 35).

Таблица 35 - ROC-анализ интегральных шкал базисной терапии СН в отношении риска исходов

Шкала	AUC (95%ДИ); Значение Р для модели	Отрезное значение (>)	Специфичность	Чувствительность
Смерть по всем причинам 365 дней				
GDMT	0,573 (0,521; 0,624); 0,006	4	0,475	0,667
KCMO	0,550 (0,499; 0,602); 0,057	53	0,392	0,719
OPT	0,536 (0,486; 0,587); 0,160	4	0,353	0,756
QUAD	0,571 (0,521; 0,622); 0,006	8	0,620	0,494
Средняя дозировка	0,552 (0,500; 0,605); 0,052	22,5%	0,781	0,319
Смерть по всем причинам 180 дней				
GDMT	0,601 (0,539; 0,662); 0,001	5	0,461	0,733
KCMO	0,579 (0,518; 0,640); 0,012	41	0,591	0,554
OPT	0,583 (0,523; 0,642); 0,007	4	0,352	0,812
QUAD	0,601 (0,543; 0,659); 0,007	9	0,384	0,782
Средняя дозировка	0,602 (0,541; 0,663); 0,001	28,6%	0,664	0,515
Госпитализация с СН 365				
GDMT	0,489 (0,442; 0,535); 0,639	6	0,300	0,730
KCMO	0,459 (0,413; 0,505); 0,081	59	0,314	0,712
OPT	0,472 (0,426; 0,517); 0,225	1	0,959	0,051
QUAD	0,484 (0,437; 0,530); 0,488	2	0,923	0,093
Средняя дозировка	0,463 (0,416; 0,510); 0,120	8,0%	0,968	0,047
Госпитализация с СН 180 дней				
GDMT	0,535 (0,486; 0,584); 0,163	6	0,314	0,783
KCMO	0,503 (0,453; 0,552); 0,915	59	0,322	0,745
OPT	0,513 (0,464; 0,562); 0,605	4	0,336	0,702
QUAD	0,523 (0,473; 0,572); 0,371	15	0,288	0,776
Средняя дозировка	0,501 (0,450; 0,553); 0,956	41,6%	0,398	0,640
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 365 дней				
GDMT	0,526 (0,482; 0,570); 0,241	5	0,467	0,605
KCMO	0,500 (0,456; 0,545); 0,983	59	0,329	0,719
OPT	0,496 (0,453; 0,539); 0,865	4	0,347	0,694
QUAD	0,523 (0,479; 0,567); 0,303	10	0,380	0,664
Средняя дозировка	0,498 (0,454; 0,543); 0,939	18,5%	0,907	0,133
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 180 дней				
GDMT	0,561 (0,516; 0,606); 0,008	5	0,476	0,650
KCMO	0,536 (0,491; 0,582); 0,117	55	0,377	0,705
OPT	0,536 (0,491; 0,580); 0,120	4	0,354	0,722
QUAD	0,551 (0,506; 0,596); 0,027	10	0,389	0,697
Средняя дозировка	0,535 (0,488; 0,581); 0,145	27,0%	0,689	0,376

Примечание: GDMT – Goal-Directed Medical Therapy, KCMO – Kansas City Medical Optimization score, OPT – Optimization Potential Score, QUAD – Heart failure therapeutic score, СН – сердечная недостаточность, AUC – площадь под ROC-кривой, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал.

При однофакторном анализе Кокса после ROC-анализа (Таблица 36) большая интенсивность терапии по всем шкалам была ассоциирована со снижением риска смерти в

краткосрочном и долгосрочном периоде. Риск госпитализации достоверно не снижался в течение года в зависимости от интенсивности терапии, но был ниже в течение 180 дней среди пациентов с 7–9 баллами по шкале simple GDMT. Частота комбинированного исхода в течение полугода была достоверно ниже у пациентов с интенсивной терапией по любой шкале, но частота комбинированного исхода в течение года после выписке была ниже только среди пациентов с 6–9 баллами по шкале simple GDMT при выписке.

Дополнительно был проведен анализ взаимодействия интенсивности терапии по шкалам и ФВ ЛЖ в отношении риска исходов (как количественного показателя, так и бинарного после проведения ROC анализа для соответствующего типа исхода). Значимое взаимодействие с ФВ ЛЖ было обнаружено только для средней дозировки в отношении риска госпитализации в течение года. В остальном интенсивная терапия СН была ассоциирована с меньшим риском нежелательных исходов независимо от ФВ ЛЖ.

Таблица 36 - Однофакторный анализ Кокса для шкал терапии после ROC анализа в отношении исходов

Шкала	ОР	Отрезное значение (>)	95%ДИ	Значение Р	Значение Р для взаим. с ФВ ЛЖ %	Значение Р для взаим с ФВ ЛЖ бинарное значение
Смерть по всем причинам 365 дней						
GDMT	0,596	4	0,437; 0,813	0,001	0,577	0,613
KCMO	0,636	53	0,450; 0,897	0,010	0,418	0,314
OPT	0,615	4	0,429; 0,883	0,008	0,739	0,822
QUAD	0,661	8	0,485; 0,901	0,009	0,726	0,644
Средняя дозировка	0,632	22,5%	0,453; 0,881	0,007	0,653	0,659
Смерть по всем причинам 180 дней						
GDMT	0,451	5	0,290; 0,700	<0,001	0,448	0,100
KCMO	0,573	41	0,387; 0,848	0,005	0,169	0,345
OPT	0,450	4	0,273; 0,742	0,002	0,293	0,719
QUAD	0,470	9	0,293; 0,753	0,002	0,126	0,158
Средняя дозировка	0,499	28,6%	0,338; 0,737	<0,001	0,359	0,736
Госпитализация с СН 365						
GDMT	0,813	6	0,601; 1,098	0,176	0,927	0,218
KCMO	0,829	59	0,617; 1,113	0,212	0,617	0,954
OPT	0,656	1	0,357; 1,203	0,173	0,942	0,466
QUAD	0,757	2	0,478; 1,199	0,236	0,268	0,095
Средняя дозировка	0,576	8,0%	0,305; 1,087	0,089	0,075	<0,001
Госпитализация с СН 180 дней						
GDMT	0,620	6	0,426; 0,901	0,012	0,860	0,412
KCMO	0,706	59	0,496; 1,007	0,055	0,282	0,503
OPT	0,818	4	0,583; 1,146	0,242	0,428	0,988
QUAD	0,707	15	0,488; 1,024	0,066	0,505	0,965
Средняя дозировка	0,815	41,6%	0,591; 1,124	0,212	0,934	0,514

Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 365 дней						
GDMT	0,763	5	0,611; 0,954	0,017	0,405	0,224
KCMO	0,802	59	0,630; 1,022	0,075	0,450	0,939
OPT	0,843	4	0,666; 1,068	0,157	0,782	0,461
QUAD	0,819	10	0,650; 1,031	0,089	0,959	0,459
Средняя дозировка	0,730	18,5%	0,530; 1,007	0,055	0,698	0,928
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 180 дней						
GDMT	0,640	5	0,489; 0,837	0,001	0,976	0,800
KCMO	0,723	55	0,546; 0,958	0,024	0,321	0,343
OPT	0,744	4	0,559; 0,990	0,043	0,250	0,384
QUAD	0,708	10	0,536; 0,935	0,015	0,586	0,940
Средняя дозировка	0,759	27,0%	0,582; 0,988	0,041	0,725	0,926

Примечание: GDMT – Goal-Directed Medical Therapy, KCMO – Kansas City Medical Optimization score, OPT – Optimization Potential Score, QUAD – Heart failure therapeutic score, СН – сердечная недостаточность, ОР – отношение рисков, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Дополнительно произведен ROC-анализ шкал и последующий анализ Кокса только среди пациентов с ХСНнФВ (Таблица 37). В отношении смертности как на краткосрочном, так и на долгосрочном этапе наблюдения, было продемонстрировано влияние интенсивной терапии по шкалам simple GDMT и QUAD. В отношении риска госпитализаций с СН интенсивная терапия по этим шкалам имела тенденцию к влиянию в долгосрочном периоде, в краткосрочном периоде имела значение интенсивность терапии по шкале simple GDMT и по средней дозировке базисной терапии СН, шкала QUAD имела лишь тенденцию к влиянию на этот тип исхода. Комбинированный исход в течение 180 дней случался реже при более интенсивной терапии по любой из шкал, однако в период 1 года значимость сохранялась лишь для шкал simple GDMT, QUAD и для средней дозировки препаратов для СН.

Таблица 37 - Однофакторный анализ Кокса для шкал терапии после ROC анализа в отношении исходов среди пациентов ХСНнФВ

Шкала	Отрезное значение (>) для ХСНнФВ	ОР	95%ДИ	Значение Р
Смерть по всем причинам 365 дней				
GDMT	5	0,535	0,345; 0,829	0,005
KCMO	53	0,742	0,479; 1,150	0,182
OPT	4	0,616	0,392; 0,967	0,035
QUAD	8	0,567	0,363; 0,886	0,013
Средняя дозировка	46,9%	0,641	0,404; 1,018	0,059
Смерть по всем причинам 180 дней				
GDMT	5	0,505	0,288; 0,886	0,017
KCMO	41	0,674	0,381; 1,193	0,176
OPT	7	4,477	0,617; 32,480	0,138
QUAD	8	0,570	0,324; 1,004	0,052

Средняя дозировка	28	0,537	0,303; 0,950	0,033
Госпитализация с СН 365				
GDMT	6	0,695	0,470; 1,026	0,067
KCMO	58	0,845	0,577; 1,235	0,384
OPT	6	0,609	0,248; 1,493	0,278
QUAD	4	0,533	0,259; 1,095	0,087
Средняя дозировка	12,5%	0,609	0,283; 1,310	0,205
Госпитализация с СН 180 дней				
GDMT	6	0,534	0,331; 0,862	0,010
KCMO	58	0,747	0,476; 1,171	0,203
OPT	3	0,668	0,428; 1,042	0,076
QUAD	9	0,659	0,422; 1,029	0,067
Средняя дозировка	29,2%	0,693	0,436; 1,102	0,121
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 365 дней				
GDMT	5	0,636	0,468; 0,864	0,004
KCMO	53	0,802	0,590; 1,089	0,157
OPT	4	0,762	0,559; 1,039	0,086
QUAD	8	0,706	0,510; 0,979	0,037
Средняя дозировка	22,9%	0,664	0,451; 0,978	0,038
Смерть по всем причинам и/или госпитализация с СН 180 дней				
GDMT	5	0,568	0,395; 0,815	0,002
KCMO	42	0,643	0,445; 0,928	0,018
OPT	3	0,671	0,465; 0,966	0,032
QUAD	8	0,631	0,434; 0,917	0,016
Средняя дозировка	29,2%	0,626	0,430; 0,910	0,014

Примечание: GDMT – Goal-Directed Medical Therapy, KCMO – Kansas City Medical Optimization score, OPT – Optimization Potential Score, QUAD – Heart failure therapeutic score, СН – сердечная недостаточность, ОР – отношение рисков, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса.

Для сравнения качества полученных прогностических моделей на основании шкале терапии было проведено сравнение их С-статистики (Harrell's С-индекс): оценивались модели после ROC-анализа для всех пациентов и для пациентов только с ХСНнФВ. Не оценивалось качество моделей для госпитализаций с СН в течение года в связи с отсутствием достоверного влияния на этот тип исхода любой из шкал. Следует отметить, что качество всех моделей в лучшем случае была удовлетворительной (максимальная С-статистика 0,592 (95%ДИ 0,549; 0,635) была выявлена шкалы simple GDMT при оценке общей смертности в течение 180 дней среди всех пациентов). Была тенденция к превосходству модели прогноза общей смертности в течение года на основе шкалы Simple GDMT над шкалой KCMO среди пациентов ХСНнФВ. Шкала OPT достоверно уступала Simple GDMT, QUAD и средней дозировке в прогнозировании смертности в течение полугода у пациентов с ХСНнФВ. В отношении комбинированного исхода в течение года шкала Simple GDMT обладала превосходством над шкалой OPT как в общей популяции, так и при ХСНнФВ, прослеживалась тенденция к превосходству этой шкалы над средней

дозировкой и шкалой КСМО среди пациентов с ХСНнФВ. Качество модели шкалы Simple GDMT была выше ОПТ в общей популяции и при оценке 180 дневного исхода.

Таким образом, шкала simple GDMT имеет преимущество над остальными в прогнозировании исходов у пациентов с ОДСН, хотя оно и ограничено качеством модели и возможностью прогнозировать отдельные типы исходов. Другой особенностью является взаимодействие со временем (P для взаим. $<0,05$) при анализе Кокса: эффективность терапии ослабевает со временем. Исключением была граница в 5 баллов в отношении общей смертности: P для взаим. – 0,244.

С целью оценки времени наступления эффекта были построены кривые Капалана-Майера (Рисунок 48). Расхождение кривых Каплана-Майера достоверно наблюдалось уже к 30-му при анализе общей смертности ($sGDMT \geq 5$ Log-Rank test=0,016, $sGDMT \geq 6$ Log-Rank test=0,024) и при анализе комбинированного исхода (Log-Rank test=0,013). Для госпитализаций с СН расхождение кривых наблюдается до 60-го дня наблюдений (Log-Rank test=0,016).

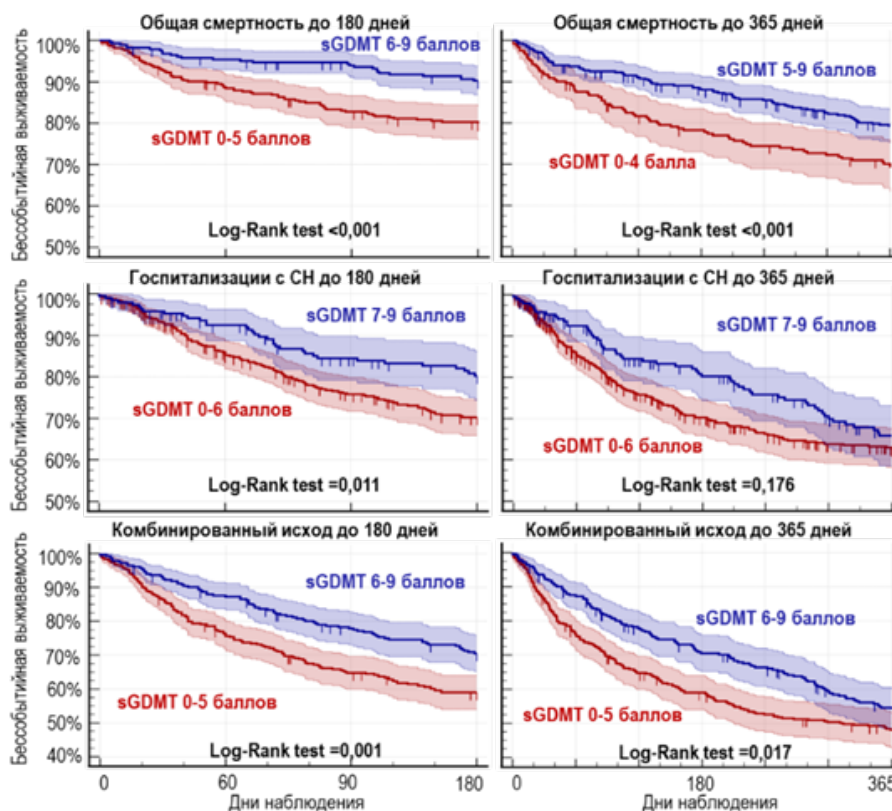


Рисунок 48 - Кривые Каплана-Майера для нежелательных исходов в зависимости от интенсивности терапии по sGDMT

При поиске оптимального значения также была использована функция сглаживания кривой отношения риска (Рисунок 49) в зависимости от шкалы simple GDMT. В большинстве случаев наименьшему риску соответствовало значение в 7 баллов, хотя риск

снижался и при ранее полученных отрезных значениях по ROC-анализу. Статистически значимой был результат проверки на нелинейность полученной зависимости в отношении общей смертности.

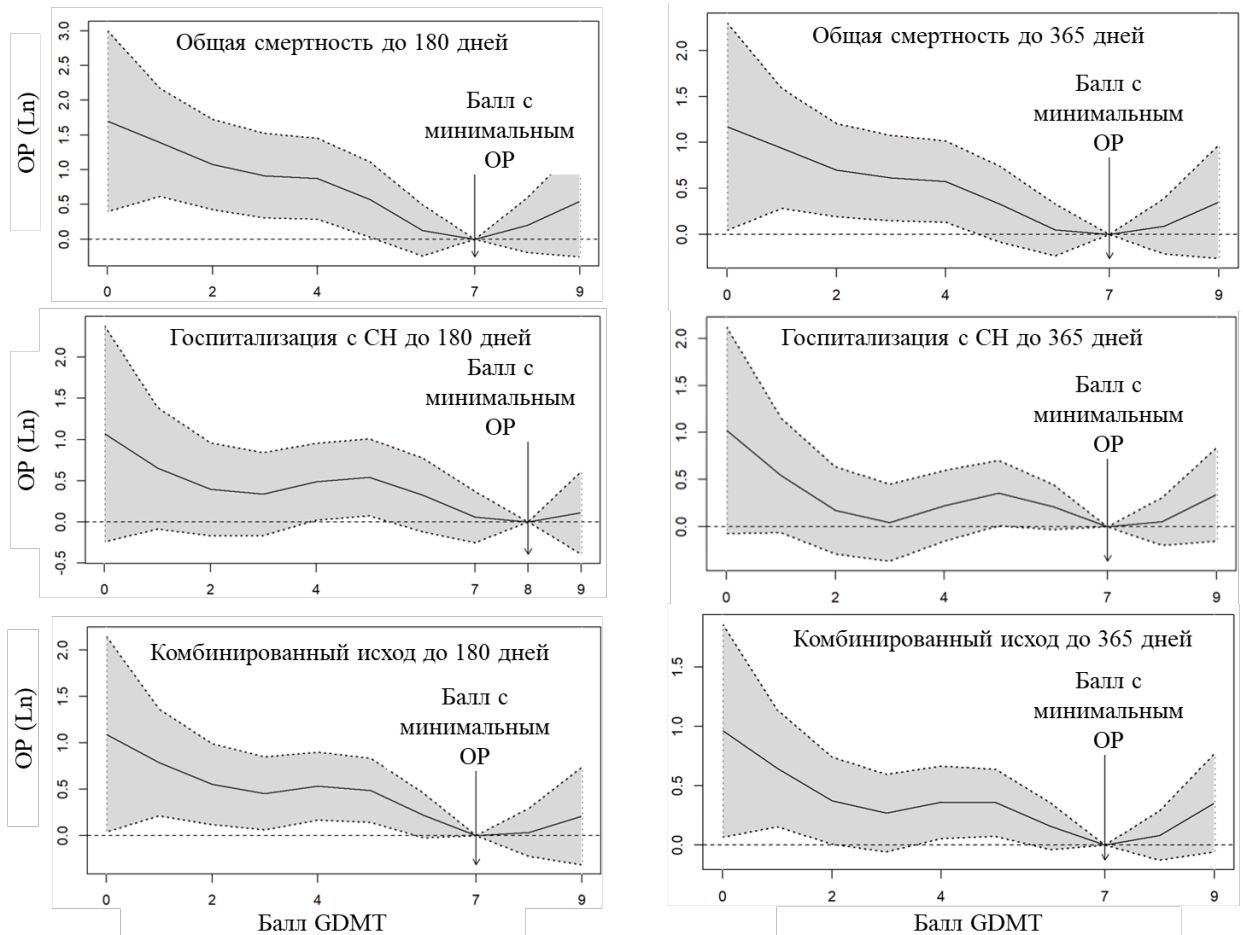


Рисунок 49 – Penalised splines отношения рисков исходов в зависимости от балла по шкале simple GDMT

3.6.2. Результаты многофакторного анализа

После проведения однофакторного анализа риска Кокса, факторы с значением $P < 0,10$ были включены в многофакторный анализ. Стоит отметить, что большие дозировки АМКР в однофакторном анализе были ассоциированы с худшим прогнозом, особенно при анализе комбинированного исхода, но связь не была достоверна после многофакторного анализа. Однако этот факт мог определить прогностическую значимость шкал в зависимости от удельного веса АМКР в них.

В результате проведенного анализа большая интенсивность терапии при выписке по шкале simple GDMT была независимым предиктором меньшего риска смерти от всех причин в течение года и комбинированного исхода смерти от всех причин и/или госпитализации с СН в течение года. В итоговую модель риска смерти от всех причин

(Таблица 38) кроме интенсивности терапии вошли: застой по УЗИ-легких при выписке, ФВ ЛЖ, СКФ при выписке, Хс-ЛНП. В модель риска комбинированного исхода (Таблица 38) вошли длительность анамнеза СН, застой по УЗИ-легких при выписке, ФВ ЛЖ и СДЛА, СКФ и калий при выписке.

Таблица 38 – Результаты многофакторного анализа для риска нежелательных исходов

Фактор	ОР	95%ДИ	Значение Р
Риск смерти по всем причинам в течение 365 дней			
УЗИ-легких В2, В-линии ≥ 14	2,059	1,324; 3,203	0,001
ФВ ЛЖ $>48\%$	0,539	0,354; 0,820	0,004
СКФ В2 >43 мл/мин/1,73м ²	0,562	0,379; 0,831	0,004
ОХС $\geq 3,4$ ммоль/л	0,546	0,376; 0,792	0,001
Балл sGDMT (выписка) ≥ 5	0,538	0,363; 0,796	0,002
Риск смерти по всем причинам и/или госпитализации с СН в течение 365 дней			
Длительность СН >1 года	1,818	1,289; 2,565	0,008
УЗИ-легких В2, В-линии ≥ 11	1,818	1,289; 2,564	$<0,001$
ФВ ЛЖ $>30\%$	0,430	0,302; 0,612	$<0,001$
СДЛА ≥ 59 мм рт.ст.	1,475	1,042; 2,087	0,028
СКФ В2 >43 мл/мин/1,73м ²	0,638	0,438; 0,929	0,019
Калий В2 $>4,0$ ммоль/л	0,573	0,396; 0,830	0,003
Балл sGDMT (выписка) ≥ 6	0,737	0,567; 0,958	0,022

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, В2 – визит при выписке, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОХС – общий холестерин, sGDMT – simple GDMT, СН – сердечная недостаточность, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ОР – отношение рисков, 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

3.6.3. Анализ в подгруппах

При анализе подгрупп (Рисунки 50-52) было выявлено значимое взаимодействие в отношении общей смертности в течение года интенсивности терапии по simple GDMT с уровнем калия и анамнезом госпитализации, имелась тенденция к взаимодействию с полом и уровнем мочевой кислоты. Важно отметить, что не было взаимодействия с ФВ ЛЖ, NT-proBNP, возрастом, СКФ, субклиническим застоем, определенным разными методами при выписке.

Для комбинированного исхода (Рисунки 53-55) эффективность интенсивной базисной терапии также не зависела от ФВ ЛЖ, клинических показателей застоя, другой терапии при выписке и коморбидности, однако была тенденция к большей эффективности терапии у пациентов с анамнезом онкопатологии. Значимое взаимодействие было с уровнем СКФ, с большей эффективностью терапии при более низких значениях показателя при выписке. Пациенты с большим калием при выписке имели больший риск исходов на фоне более интенсивной терапии. Данное взаимодействие было при делении калия на подуровни (Р для взаим. = 0,022), но не при количественной оценке калия (Р для взаим. =

0,106). Среди субклинических методов оценки застоя было взаимодействие только с показателем фазового угла БИА: большая эффективность терапии при меньшем фазовом угле.

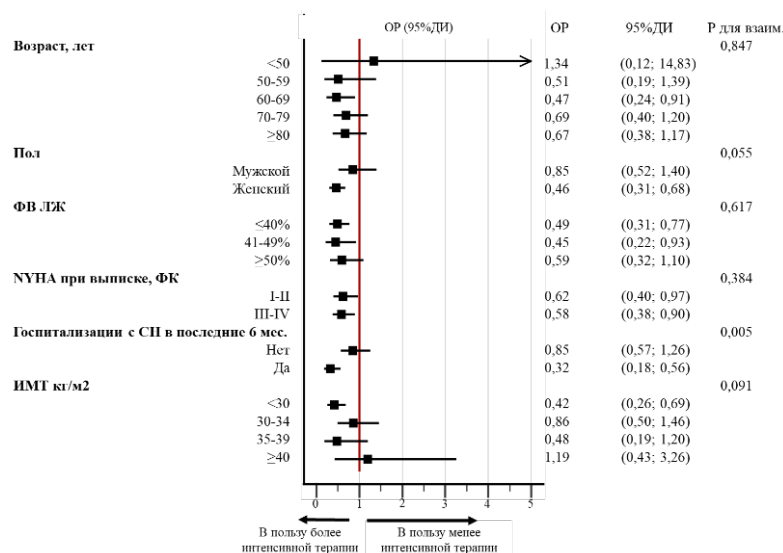


Рисунок 50 – Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на риск смерти по всем причинам в течение года в подгруппах пациентов по возрасту, полу, ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, анамнезу госпитализации и ИМТ.

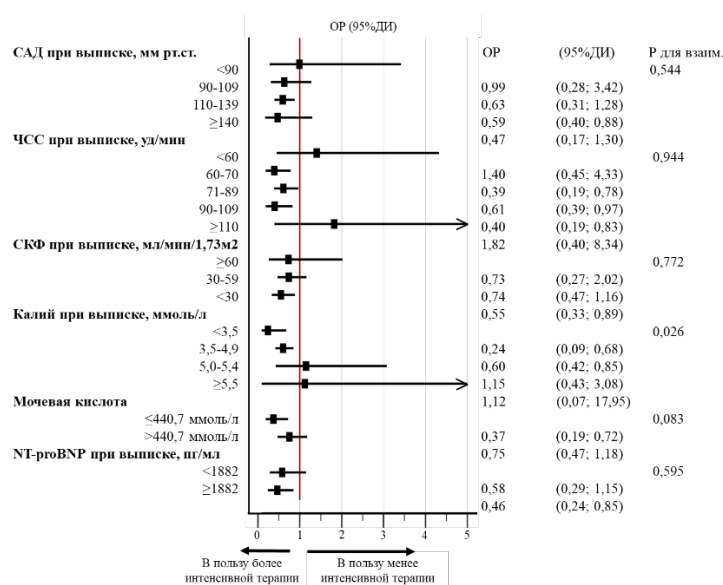


Рисунок 51– Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на риск смерти по всем причинам в течение года в подгруппах по гемодинамике и лабораторным показателям

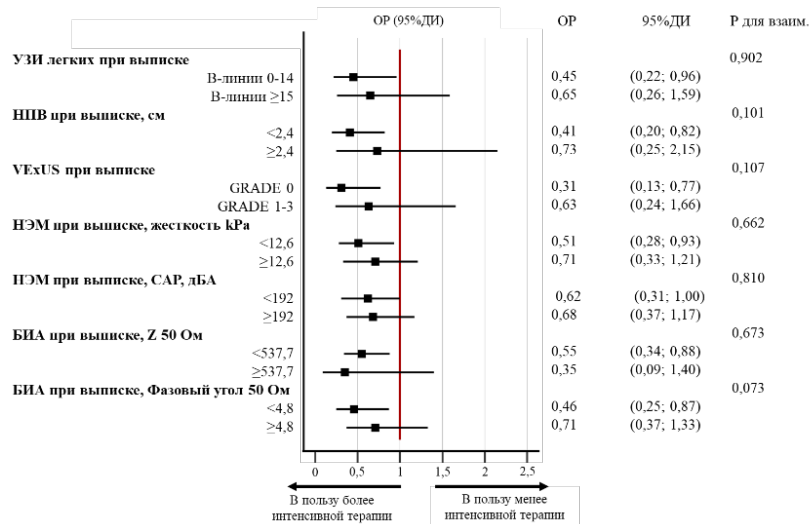


Рисунок 52 – Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на риск смерти по всем причинам в течение года в подгруппах пациентов по субклиническому застою

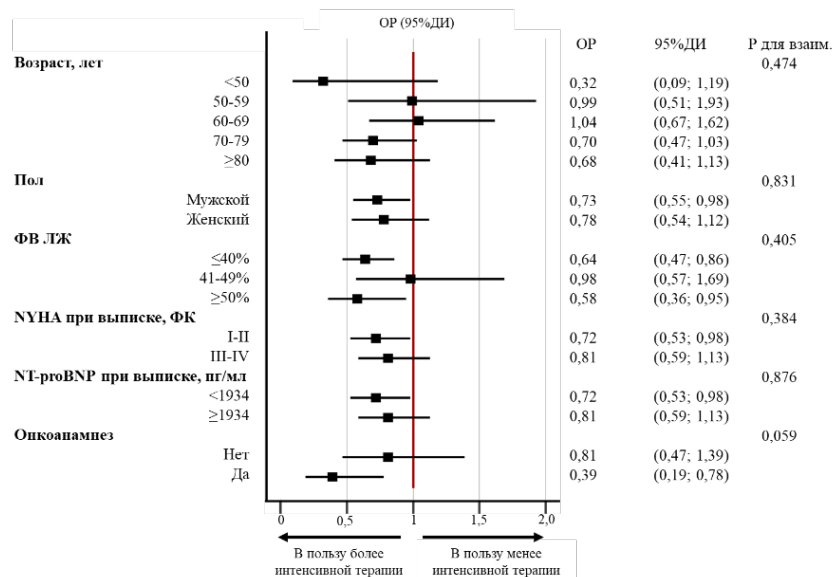


Рисунок 53 – Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на комбинированный исход в течение года в подгруппах пациентов по возрасту, полу, ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, NT-proBNP и онкоанамнезу.

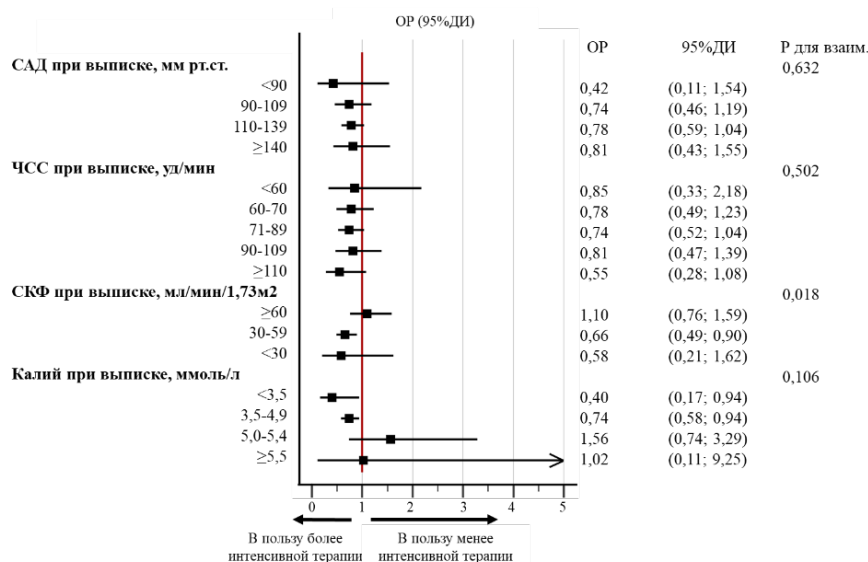


Рисунок 54 – Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на комбинированный исход в течение года в подгруппах пациентов по гемодинамике и функции почек

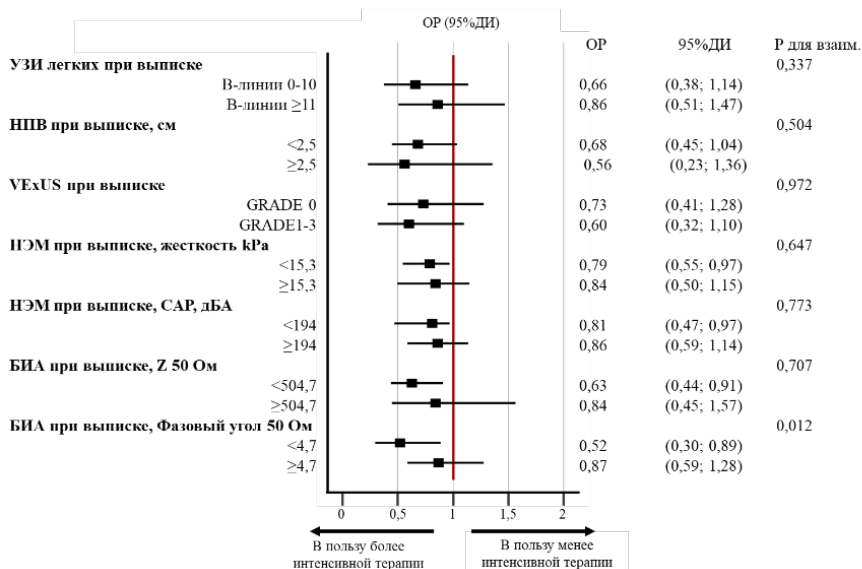


Рисунок 55 – Forest plot с оценкой влияния интенсивной терапии на комбинированный исход в течение года в подгруппах пациентов по субклиническому застою

3.7. Клинический пример ведения пациента с несоответствием клинических и предопределенных критериев безопасности в рамках протоколированного назначения терапии

Пациент 55 лет, мужчина, активный курильщик, с выраженной коморбидностью: гипертоническая болезнь, перенесенный ИМ со стентированием коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение (ИМТ 28,1 кг/м²), анамнез ХСНнФВ в течение 5 лет. Госпитализирован с нарастанием одышки и появлением отеков на нижних

конечностях в течение 2 недель. Терапия до госпитализации состояла из инсулина в базально-болюсной форме и фуросемида 40 мг. При обследовании ФВ ЛЖ по Симпсону 20%. NT-proBNP при поступлении 5340 пг/мл. В стационаре назначена терапия: эналаприл 5 мг 2 раза в день, спиронолактон 12,5 мг, фуросемид 80 мг внутривенно утром и в обед.

Состояние перед выпиской на 5 сутки пребывания: жалобы на головокружение при быстром переходе в вертикальное положение, одышка в пределах II ФК по NYHA, отеки не определяются, набухание шейных вен 8 см, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, вес снизился на 4,6 кг. АД при измерении сидя после 5 минут покоя (среднее значение последних двух измерений из трех проведенных) 112/80 мм рт.ст., ЧСС 72 удара в минуту, ритм правильный, СКФ по СКD-EPI (версия 2021 года) 74 мл/мин/1,73м², калий 4,4 ммоль/л, NT-proBNP 2650 пг/мл. Пациент формально подходит для протоколированного ведения, подписал согласие на участие в исследовании. Пациент включен в исследование, однако, в связи с жалобами была проведена ортостатическая проба: АД на 1 минуте 88/60 мм рт.ст., на 3 минуте 90/64 мм рт.ст., на 5 минуте 96/62 мм рт.ст. В связи с положительной ортопробой от титрации иРАС решено воздержаться, назначена низкая доза БАБ (бисопролол 2,5 мг), АМКР доведены до половинных дозировок (спиронолактон 25 мг), назначен дапаглифлозин 10 мг после консультации с эндокринологом, коррекции инсулинотерапии. С пациентом проведена беседа о водном режиме и методах профилактики падений в связи с ортостатической гипотонией. Доза фуросемида снижена до 20 мг.

На первой неделе после выписки клиническое состояние без динамики, продолжено наблюдение.

На второй неделе после выписки жалоб нет, клинически без увеличения застоя, АД 108/79 мм рт.ст., ЧСС 70 уд/мин, СКФ 70 мл/мин/1,73м², калий 4,6 ммоль/л, NT-proBNP вырос более, чем на 10% - 2937 пг/мл, однако в связи с отсутствием клинических признаков ухудшения и отрицательной ортопробой пациенту удвоены иАПФ, БАБ и АМКР.

На третьей неделе после выписки среди особенностей отмечено снижение NT-proBNP до 2468 пг/мл, АД при измерении 104/70 мм рт.ст., по дневнику пациент отмечает бессимптомные эпизоды снижения АД до 96/60 мм рт.ст., однако пациент выражает беспокойство. Принято решение воздержаться от титрации иАПФ и БАБ.

На шестой неделе после выписки признаков ухудшения СН нет, АД 118/88 мм рт.ст., ЧСС 63/мин, СКФ 74 мл/мин/1,73м², калий 5,0 ммоль/л, NT-proBNP 2240 пг/мл. С учетом пограничного повышения калия и нормализации АД решено провести титрацию иАПФ и БАБ до 100% дозировок, с пациентом оговорена необходимость контроля калия по месту жительства через неделю. Пациент достиг ОМТ.

При долгосрочном наблюдении вне рамок протокола у пациента не было событий до 286 дня после выписки, когда случился очередной эпизод госпитализации с ОДХСН.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе проведено исследование современной многокомпонентной базисной терапии у пациентов с ОДХСН на госпитальных этапах ведения и после перехода на амбулаторный этап, что подтвердило прогностическую пользу от оптимизации терапии ХСН в стационаре независимо от достижения эуволемии, позволило обратить внимание на критичность ранних этапов ведения, внедрения протоколированного назначения терапии и совершенствовании мер работы с пациентом для достижения ОМТ в условиях подтвержденной низкой частоты встречаемости объективных барьеров для назначения и титрации терапии ХСН.

Проведенное комплексное исследование применения базисной терапии показывает, что в реальной клинической практике период госпитализации с одной стороны является «окном возможностей» для оптимизации базисной терапии, но с другой стороны выявляет большой разрыв такой практики с клиническими рекомендациями. Хотя известно, что большое количество пациентов не получают базисную терапию в амбулаторных условиях, только в настоящем обсуждение этой проблемы развернулось в сторону упущенных возможностей во время госпитализаций с СН, с учетом клинических исследований и данных реальной практики, подчеркивающих пользу от инициации ОМТ как можно в более ранние сроки[25].

В исследовании повторяется тренд на увеличение частоты назначения препаратов базисной терапии с течением времени[54]. В противовес тренду в американской системе госпитализации где частота отмены препарата при выписке встречается с частотой 22-35%[54], частота отмены препаратов при выписке в нашем исследовании невелика и составляет 1,1-5,3% при выписке по сравнению с поздним этапом госпитализации и не превышает 11% по сравнению с использованием препарата на любом этапе госпитализации. При этом частота инициации терапии при выписке наоборот выше и составляет для разных групп препаратов 5,0–10,5%[54]. Назначение иНГЛТ2 обгоняет назначение АРНИ, оно удваивается за год[54, 55], что также соответствует полученным данным.

При сравнении с крупными современными регистрами можно заметить, что период госпитализации с СН по интенсивности назначения практически эквивалентен нескольким месяцам ведения пациента амбулаторно (Рисунок 56). По сравнению с исследованием ПРИОРИТЕТ-ХСН в стационар чаще попадают пациенты с неоптимизированной терапией, хотя могут играть роли особенности коморбидности, длительности СН и анамнеза госпитализаций ранее в амбулаторной группе, которые как показано в нашем исследовании ассоциированы с интенсивностью терапии до госпитализации. Треть наших пациентов

пациентов имели ХСН de novo, что могло сказаться на низкой частоте применения на ДГЭ препаратов. Тем не менее к моменту выписки терапия по количеству препаратов примерно соответствует Визиту 3 в амбулаторном регистре.

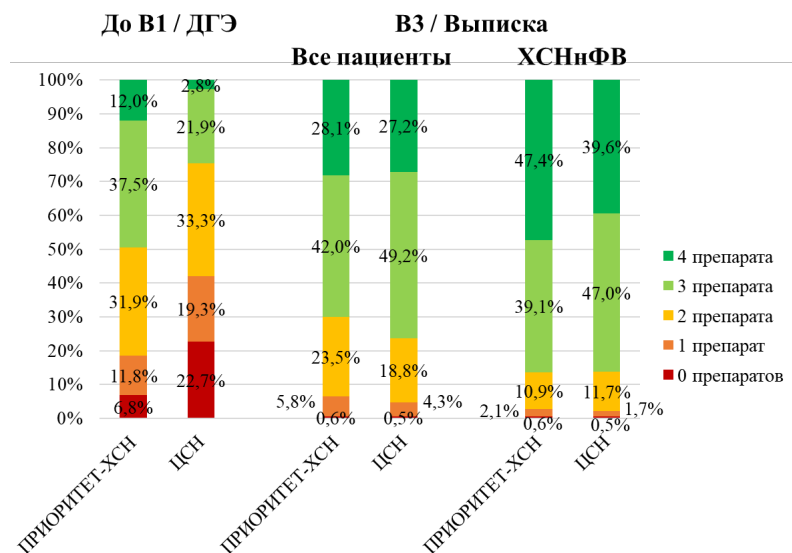


Рисунок 56 – сравнение динамики назначения базисной терапии за время исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН[4] и в ЦСН за время госпитализации.

Ожидаемо в стационаре ниже шанс за ограниченное время достигнуть 100% дозировок (Рисунок 57). Однако при этом частота назначения БАБ и АМКР в средних дозировках была выше среди госпитализированных пациентов.

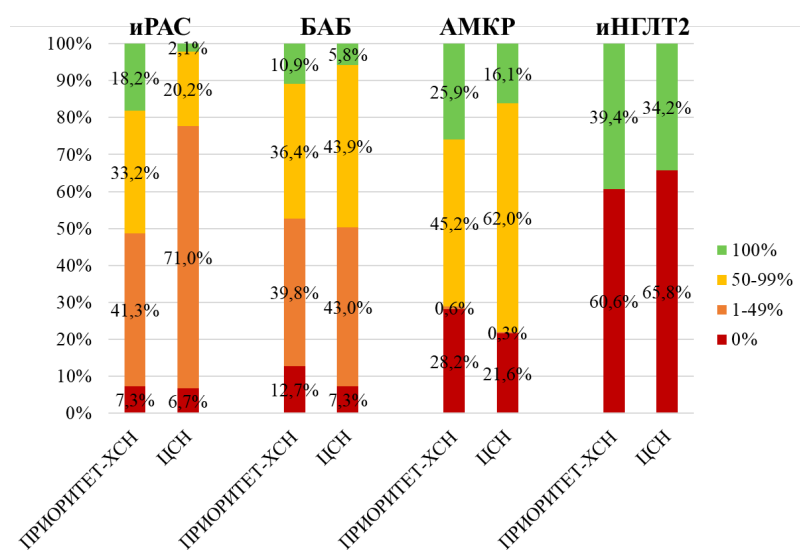


Рисунок 57 – сравнение достигнутых дозировок препаратов к третьему визиту в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН[4] и к моменту выписки в ЦСН (все пациенты независимо от ФВ ЛЖ)

При сравнении с пациентами датского регистра (только пациенты с ХСНнФВ de novo через 6 месяцев терапии) частота достижения средних дозировок БАБ и АМКР выше в нашем исследовании, как и в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН. Для нашего региона и ранее описывалось более активное назначение и титрация АМКР[122]. Выявленное в нашем исследовании более интенсивное назначение БАБ, чем иРАС в стационаре возможно является следствием высокой представленностью пациентов с ФП и высокой ЧСС. При оценке частоты назначения иНГЛТ2 стоит отметить, что это самый новый класс препаратов, начавших внедряться в практику в по ХСН после 2020 года. Нужно учесть, что регистр TITRATE-HF проводился с 2022 по 2024 годы, в то время как наше исследование с 2020 по 2023 гг, а ПРИОРИТЕТ с 2020 по 2022 годы. Второй временной период нашего исследования характеризовался более частым назначением иНГЛТ2 (55% среди пациентов всех ФВ ЛЖ и еще чаще среди пациентов с ХСНнФВ).

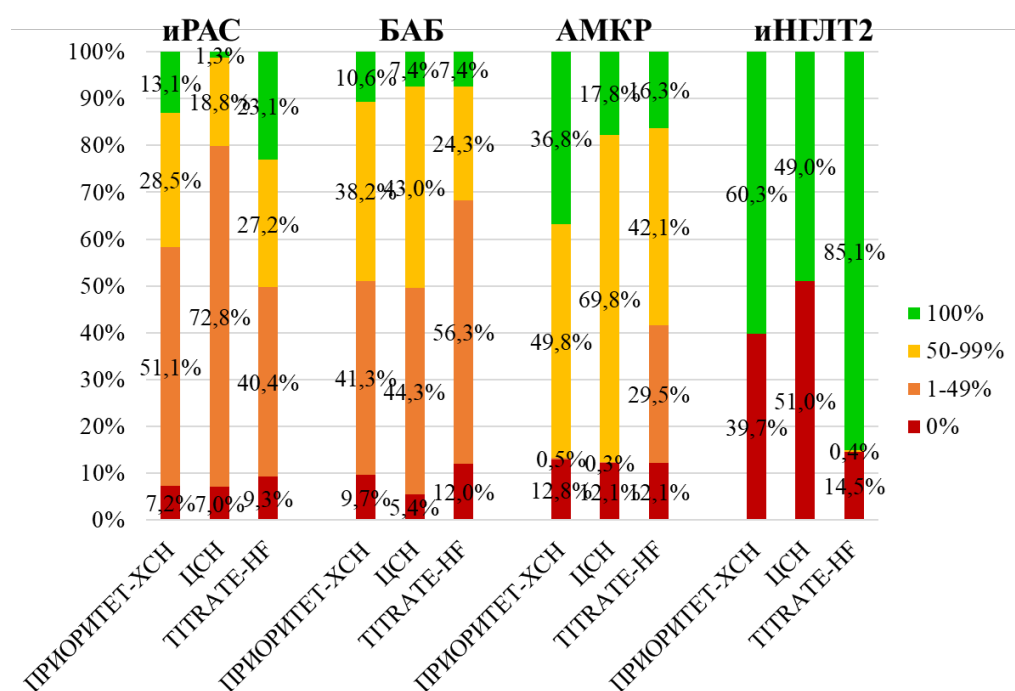


Рисунок 58 – сравнение достигнутых дозировок препаратов к третьему визиту среди пациентов с ХСНнФВ в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН[4], исследовании TITRATE-HF[3] (пациенты с СН de novo) и к моменту выписки в ЦСН

Время назначения интенсивной базисной терапии при ретроспективном исследовании ICARUS 2022–2024 гг. центра четвертого уровня в Колумбии показывает схожий паттерн раннего назначения базисной терапии: 43,8% пациентов получили квадротерапию в течение 48 часов от момента поступления, когда применение

квадротерапии составило всего 2%. При этом частота инициации терапии в этот период составила 34% для иРАС, 45% для БАБ, 36% для АМКР и 36% для иНГЛТ2. Такое раннее назначение после псевдорандомизации было ассоциировано с 30-дневным снижением риска 30-дневного комбинированного исхода, в 4 раза повышало шанс на интенсивную терапию при выписке и снижало внутригоспитальную смертность и длительность госпитализации[25]. Можно проследить что в нашем исследовании был схожий паттерн на раннюю инициацию иРАС и АМКР, менее агрессивный паттерн на раннюю инициацию БАБ и значительно меньшая интенсивность инициации иНГЛТ2 в ранние сроки госпитализации (Рисунок 59).

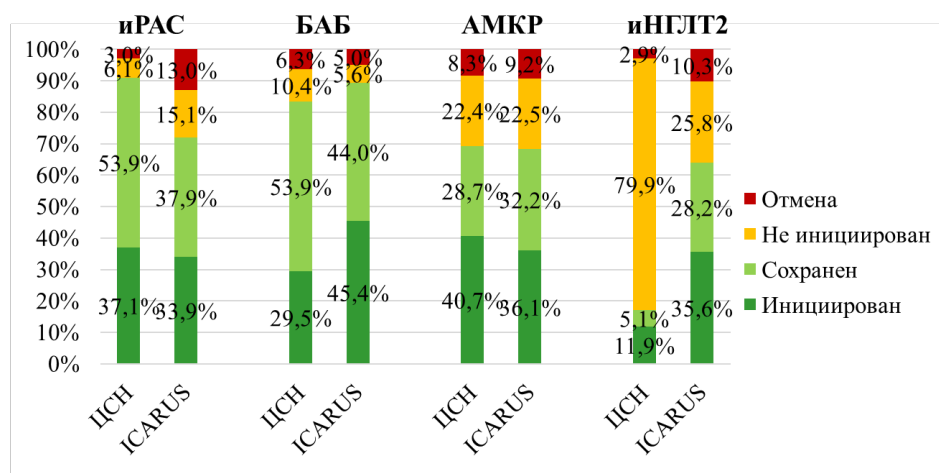


Рисунок 59 - Сравнение терапии в ранние сроки (48 часов от поступления) госпитализации при ОДХСН в ЦХН с регистром ICARUS[25]

Факторами ассоциированными с ранним назначением ОМТ в стационаре является более низкая ФВ ЛЖ, меньшая хрупкость, более высокая СКФ, качество жизни и раннее принимаемая более интенсивная терапия, особенно АМКР[25]. Однако при анализе разных классов препаратов были разные предикторы инициации терапии, иногда противоречащие друг другу, что отражает сложность процесса принятия решения о терапии в первые часы госпитализации. В нашем исследовании предикторы терапии к моменту выписки в большинстве своем были предсказуемыми: параметры гемодинамики и функции почек, ФВ ЛЖ являются критериями для назначения и коррекции доз базовой терапии. Коморбидность сама по себе может служить показанием для назначения препарата базиской терапии СН, ее связь с терапией СН хорошо известна[123]. Как и в исследовании ICARUS одним из главных предикторов, что в наблюдательной части, что в интервенционной была достигнута ранее терапия[25]. Это может быть вследствие того, что пациенты получившую терапию раньше не имели барьеров к ней, так и следствием

особенностей клинической инерции в связи с мнимой стабилизации состояния пациента[80]. Хорошо описан в исследовании TITRATE-HF эффект «плато», состоящий в изначально интенсивном назначении препаратов при выявлении ХСН, но отсутствии значимой динамики терапии спустя 1-2 месяца[3].

Новым предиктором интенсивности терапии в нашем исследовании стал застой по УЗИ легких. Объяснением является, то, что это мощный неблагоприятный предиктор нежелательных исходов, отображающий тяжесть СН. Хорошо описано, что тяжесть застоя и самой СН часто ассоциированы с барьерами к терапии или смещают акцент на лечении в сторону диуретической терапии и таким образом ограничивают назначение базисной терапии[124, 125]. При сравнении с исследованием ПРИОРИТЕТ-ХСН можно отметить, что многие предикторы терапии совпадают или имеют их аналоги (В-линии – тяжесть по NYHA; САД – анамнез ГБ и так далее[4].

В сравнении с GWTG-HF (хотя и с учетом несколько отличных противопоказаний) схожее число пациентов походят для назначения квадротерапии 85,6 vs 82% и тройной терапии 89,4% vs 93%[78]. При этом в нашем исследовании не обнаружены пациенты, у которых были противопоказания к абсолютно всем болезнь-модифицирующим препаратам, но это может быть следствием критериев отбора, хотя аналогичная ситуация была и в регистре GWTG-HF – только 0,1% пациентов имели противопоказания для назначения при выписке для всех препаратов[78]. В исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН доля пациентов без противопоказаний к квадротерапии была выше – 90,2%, что может быть следствием особенностей амбулаторных пациентов с ХСН. Следует отметить, что среди индивидуальных противопоказаний в нашем исследовании самым частым был синдром бронхообструкции на момент госпитализации, что перекликается с данными вышеуказанного исследования, когда основным противопоказанием для БАБ была бронхиальная астма[4]. Таким образом, барьеры и способы их преодоления крайне гетерогенны в кардиологическом сообществе[126], что также было проиллюстрировано в нашей работе и требуют дальнейшего изучения и стандартизации подходов.

Стоит отметить, что встречается ситуация, когда у пациентов назначается терапия, несмотря на наличие противопоказания, что встречается даже в хорошо спланированных РКИ. Например, в современном исследовании верицигуата (VICTORIA) при выписке из госпиталя частота такого назначения для иРАС была >2%, для АМКР практически 10%[127], в нашем исследовании была более равномерная частота таких пациентов (2-3%) для всех групп препаратов, кроме иНГЛТ2.

При проведении фенотипирования пациентов по уровню гемодинамики и функции почек в нашей работе, так же, как и в работах других авторов[29, 30, 79] отмечена

ограниченная возможность этого метода в классификации пациентов по первоначально предложенным профилям АСН ЕОК[7, 8], что видно по Рисунку 61. Большинство пациентов относятся или к профилям, практически не имеющих отличий в алгоритме терапии от стандартного или относятся к крайним профилям, сочетающим множество ограничений для терапии. В отличие от предыдущих работ в настоящую включены пациенты с ХСНсФВ, что показало возможность расширения применения этого метода. С одной стороны, основные профили при ХСНнФВ не отличаются значимо от профилей при ХСНсФВ по частоте, но с другой профили, имеющие в своем составе барьеры связанные с ЧСС чаще встречаются при сохранной ФВ ЛЖ, что может отражаться в приоритете назначения разных классов препаратов в зависимости от ФВ ЛЖ.

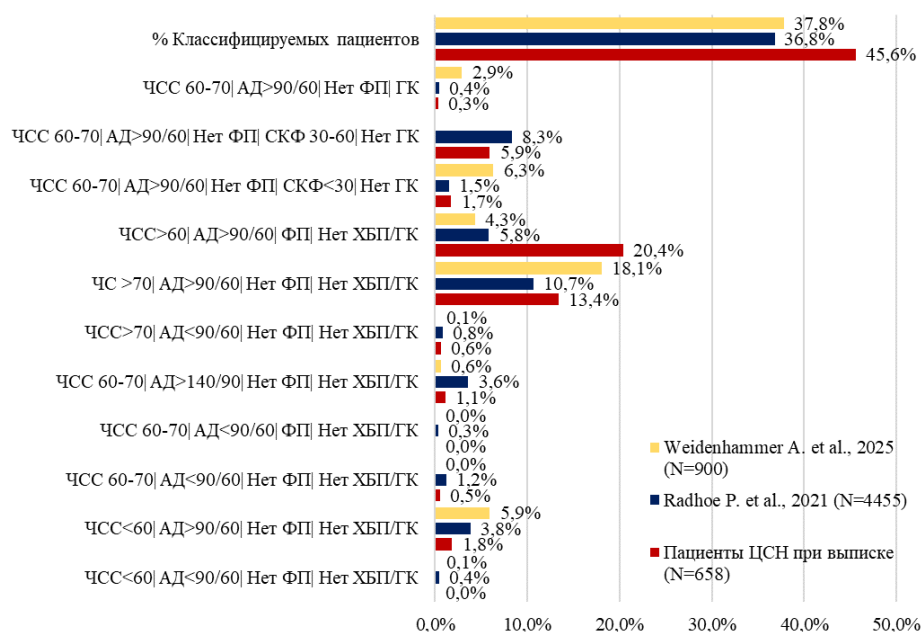


Рисунок 60 – Сравнение частоты встречаемости оригинальных профилей АСН ЕОК между работами

При сравнении основных параметров гемодинамики и функции почек в работах по фенотипированию пациентов наша работа схожа с данными SwedeHF[29] (Рисунок 61), когда включались пациенты и на амбулаторном, и на стационарных этапах. Однако из всех работ наши пациенты характеризовались наибольшей ЧСС, вероятно в результате нейрогуморальной активации на фоне застоя и низких доз БАБ. Также отмечается большее снижение СКФ, что с одной стороны могло быть триггером декомпенсации, а с другой являться ее следствием. Гиперкалиемия хотя и была редкой на момент выписки, встречалась несколько чаще, чем в приведенном регистре. Объяснение может быть

аналогичным почечной функции. Дополнительно выше описана характерная особенность для нашего региона больше назначать и титровать АМКР. Пациенты регистра СНЕСК-НФ [30] были только амбулаторными и отличились меньшим бременем ФП, частота ХБП и/или гиперкалиемии была промежуточной между нашим исследованием и SwedeHF (53%), однако интересной особенностью является как большая частота гипотонии, так и большая частота неконтролируемой АГ. Последнее соответствует актуальной проблеме выявленной в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН, где так же 24% пациентов с ХСНнФВ не достигают контроля АД, реже достигают квадротерапии СН, но при этом имеют меньше риск смерти[128], в связи с чем необходимо дальнейшее изучение этой группы пациентов.

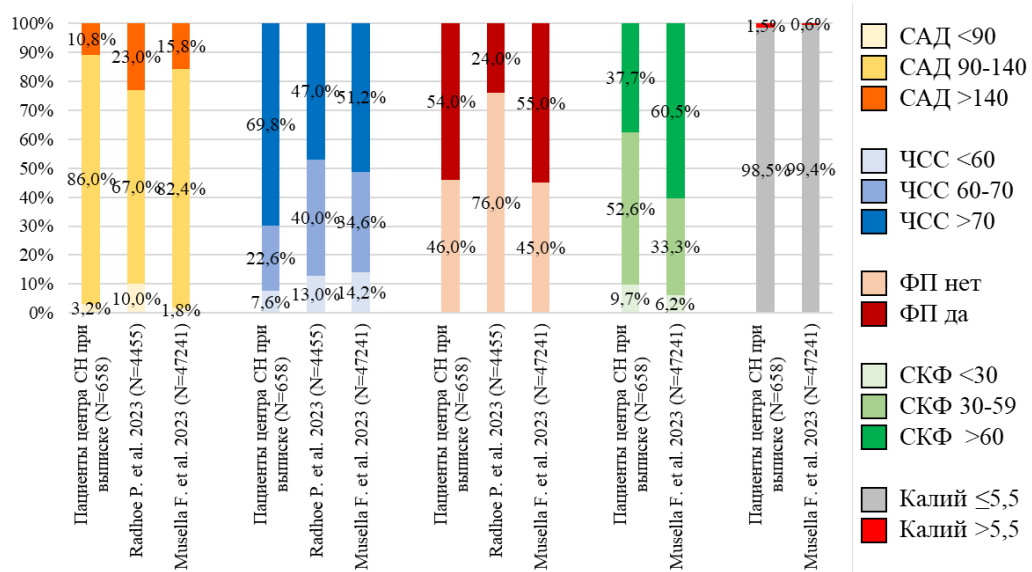


Рисунок 61 - Сравнение частоты встречаемости основных показателей гемодинамики и функции почек в работах по фенотипированию пациентов с ХСН.

Самые распространенные фенотипы в большинстве своем перекликаются между работами, что делает нашу работу репрезентативной по отношению к пациентам с ХСН в других странах. Как и в исследовании SwedeHF[29] профили с нормотонией, тахикардией с ФП и отсутствием гиперкалиемии были самыми распространенными из 108 возможных фенотипов, хотя в нашем исследовании превалировал профиль с умеренно сниженной функцией почек, а в SwedeHF он уступал профилю с сохраненной функцией. Также по количеству выявленных профилей наше исследование уступает SwedeHF, что закономерно связано с намного большим числом включенных пациентов в последнее исследование. В работах совпадает неблагоприятная прогностическая роль профилей с нарушенной функцией почек, особенно при СКФ <30 мл/мин/1,73м², которые в большинстве своем относятся к неклассифицируемым по изначальным 7 и 11-вариантным перечням

фенотипов[29, 79]. Действительно при проведении многофакторного анализа снижение СКФ, а не АД и ЧСС подтвердило свою независимую прогностическую ценность.

Анализ характеристик наиболее распространенных профилей позволил выявить некоторые клинические особенности, позволяющие связать полученные параметры гемодинамики и функции почек с предшествующим анамнезом, терапией, тяжестью застоя, но в настоящем требует дальнейшего изучения в связи с ограниченной статистической ценностью результатов. Часть из этих особенностей уже отмечены в работах ранее[29, 30]. Для всех основных профилей отмечается недостаточное назначение базисной терапии, а профили имеющие наихудшие параметры гемодинамики и функции почек обычно характеризуются большим бременем коморбидности и более тяжелым застоем.

При выделении профилей по медианным значениям АД и ЧСС не удалось повторить результаты, полученные в предыдущей аналогичной работе[99]. Однако это может быть связано с методологическими особенностями, такими как измерение АД и ЧСС в рамках посещения ЦСН, а не при длительном мониторинговании, включением пациентов с ОДХСН, ХСНсФВ и ФП. Можно отметить, что в гемодинамический профиль имеет высокую динамичность при использовании стандартных клинических измерений во время ОДХСН на фоне активной терапии.

В целом высокая частота перехода пациента из одного профиля в другой в нашей работе (44,4%) согласуется с тем, что барьеры для каждого отдельного пациента не являются статичными и предопределенными, а часто бывают преходящими, что также продемонстрировано ранее, но на пациентах с тяжелой амбулаторной ХСНсФВ[79]. Возможность оптимизации терапии остается, таким образом, и для пациентов с первоначальным выявлением барьеров к ней или при неблагоприятном фенотипе пациента. Требуется большее ориентирование на необходимость назначения и титрации терапии, чем ориентирование на выявленные барьеры, а их наличие требует регулярной переоценки.

Важным оцененным барьером является приверженность пациентов. Наша работа подтверждает ранее описанную связь неприверженности с прогнозом[91]. Однако также поднимается вопрос выбора метода оценки: у четверти пациентов неприверженность может быть пропущена или ошибочно выставлена при использовании неверного опросника. Наше исследование не может дать однозначный ответ, какой опросник выявляет реальную неприверженность в связи с отсутствием методов прямого ее определения. Тем не менее мы впервые на российской популяции с ХСН апробировали шкалу MARS-5, что открывает возможность внедрения ее в более широкую практику. По частоте неприверженности при использовании опросника НОДФ мы практически воспроизвели другое российское исследование на чуть меньшей выборке[97]. Для шкалы MARS-5 отмечается сильная

гетерогенность результатов исследования из-за разных отрезных значений между исследованиями для выявления неприверженности.

Как и в ранее проведенных исследования неприверженность чаще выявляется у пациентов в уязвимом психически и социальном положении[92]. Работа, направленная на эти факторы, должна быть частью ведения пациента с ХСН. Забывчивость является другим аспектом, часто приводящим к неполной приверженности как в нашем исследовании, так и в ряде ранее проведенных[97]. Поиск и применение способов улучшения когнитивной функции таким образом также актуальна в рамках комплексной борьбы с барьерами для применения ОМТ.

Проведенный анализ интегральных шкал медикаментозной терапии ХСН в нашей работе позволяет в дальнейшем их использовать для российской популяции пациентов, некоторые из шкал впервые применены для пациентов с ХСНсФВ и при ОДХСН.

Для анализа мы использовали только шкалы, включающие квадротерапию СН в связи с отсутствием или очень низкой частотой применения других классов препаратов (гидралазин, ивабрадин и другие). Среди всех шкал стоит отметить, что sGDMT сочетает оптимальный баланс простоты и дискриминационной способности в отношении прогнозирования исходов. Разная прогностическая ценность шкал является следствием разного бального веса отдельных классов препаратов или их дозировок в шкале, за счет применения дополнительных баллов за терапию. Шкалы, переоценивающие 100% дозировки препаратов, закономерно давали одинаково низкий балл для пациентов с неоптимальной терапией даже при большой разнице в достигнутых дозировках между пациентами. При этом пациентов, достигающих такие высокие дозировки на госпитальном этапе мало, что приводит к сложности их выделения при оценке прогноза. Указанные баллы для групп препаратов могут не соответствовать реальному влиянию на прогноз, известному из данных РКИ. Возможна неправильная оценка роли препаратов с недоказанным дозозависимым эффектом, например АМКР[32]. Наиболее близкой к sGDMT по прогностической ценности в нашей работе является шкала QUAD, в которой реализован принцип оценки суммационного эффекта – дополнительные 8 баллов при назначении квадротерапии. Это согласуется с данными о большей эффективности назначения нескольких классов препаратов одновременно по сравнению с титрацией отдельного класса препарата[111]. Вероятно, такой принцип необходимо предусмотреть при дальнейшем совершенствовании шкал интегральной оценки базисной терапии, которые в свою очередь должны быть инкорпорированы в комплексные калькуляторы риска по аналогии со шкалами MAGGIC[129] и Сиэттлской моделью СН[130], которые не включают современные препараты базисной терапии.

Как и в оригинальном исследовании мы получили отрезное значение в 5 баллов sGDMT[10], хотя оно совпало только для прогнозирования риска общей смертности в течение года после выписки. Госпитализации с СН значительно снижались в течение 180 дней на фоне более интенсивной базисной терапии, но утрачивали связь с интенсивностью терапии, определенной всеми рассматриваемыми метриками, при оценке прогноза в течение года после выписки. Схожее наблюдение было продемонстрировано при оценке sGDMT у пожилых в условиях высокой частоты нежелательных исходов[109]. В основополагающем исследовании STRONG-HF драйвером улучшения прогноза были именно госпитализации с СН, однако наблюдение было ограничено 180 днями[19]. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что роль играет неприверженность к лечению, эффект от которой больше проявлялся именно для госпитализаций с СН при наблюдении в течение года. Первоначально назначенная терапия при выписке за период в 30 дней снизила риск летального исхода, и это могло привести к большей относительной частоте госпитализаций СН в структуре исходов выживших пациентов. Отсутствие титрации до полноценной ОМТ могло снизить ее долгосрочную эффективность. Если визуально оценивать кривые Каплана-Майера, то при большей продолжительности наблюдения можно ожидать аналогичное исчезновение эффекта терапии на смертность, что закономерно в представленной группе пациентов с высокой частотой нежелательных исходов на фоне выраженной коморбидности и тяжести состояния. Этот же феномен можно увидеть в недавнем РКИ DIGIT-HF[47]. Дополнительно следует изучить триггеры госпитализаций с СН, когда интеркуррентные состояния, менее чувствительные к влиянию ОМТ, могут превалировать.

При использовании значения полученного в нашей работе отрезного значения по шкале sGDMT для оценки прогноза и качества помощи важно отметить, что оно соответствует баллу, оптимально дифференцирующему пациентов на группы по прогнозу по результатам ROC-анализа, и совпадает с медианным значением терапии. Однако при применении метода сглаживания кривых мы выявили, что 7 баллов чаще соответствуют минимальному риску нежелательных явлений. В логике применения базисной терапии СН наибольшее снижение риска должно происходить при полной имплементации терапии и при получении пациентом максимального балла терапии. Тем не менее в нашей работе количество таких пациентов ограничено и чаще они имели другие негативные прогностические факторы, что могло сместить результат в сторону более низкого балла. Полученное наблюдение согласуется с работами, показывающими непрерывное снижение риска при возрастании балла терапии[104], однако вероятно для шкалы sGDMT в связи с особенностями распределения баллов это снижение имеет нелинейный характер, что видно

по кривым сглаживания риска и по результатам оригинального исследования[10]. Таким образом, полученное значение в 5 баллов следует интерпретировать не как оптимальное значение терапии, а как критерий минимальной достаточности терапии при выписке.

Именно оценка терапии СН в интегральном виде позволила выявить факторы влияющие на общую интенсивность терапии и подчеркнуть, что достигнутая на более ранних этапах терапия является определяющей.

Эффективность базисной терапии при ОДХСН в нашей работе не зависит от ФВ ЛЖ, что согласуется с данными STRONG-HF и рядом нерандомизированных исследований этой популяции пациентов. По-видимому, играют роль качественные отличия пациентов с декомпенсацией от стабильной ХСН, например, повышенная нейрогуморальная активация[20]. В дополнение, в нашем исследовании хотя и в небольших количествах, применялись иНГЛТ2, которые доказали прогностическую ценность при ХСНсФВ и также вошли в учет интенсивности терапии. Но их назначение не может в полной мере объяснить полученный феномен в связи с более частым их назначением при ХСНнФВ и связи с тем, что по данным РКИ драйвером улучшения прогноза при ХСНсФВ на фоне иНГЛТ2 являются госпитализации с СН, а не смертность. Другим объяснением может быть суммационный эффект взаимодействия разных групп препаратов, что соответствует ранее проведенному анализу, показывающему прогрессивное снижение риска при возрастании числе компонентов из квадротерапии[45]. Обращает внимание, что фенотипы СН по ФВ ЛЖ имели чаще незначимые различия в структуре исходов, хотя в литературе отмечается превалирование Не-СС смертности для ХСНсФВ[13]. В дальнейшем необходимо проверить влияние интенсивности терапии на более конкретные типы исходов на большей выборке пациентов. Наконец, пациенты с ХСНсФВ могли включать также ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ, при которой ОМТ, вероятно, сохраняет свою прогностическую значимость[131].

Не менее важной выявленной особенностью является отсутствие влияние остаточного застоя на клиническую пользу от оптимизации терапии СН. Это согласуется с данными исследования АРНИ при ХСНнФВ (PARADIGM-HF)[132] и при ОДХСН (PIONEER-HF)[36]. В первом АРНИ были эффективны независимо от количества признаков застоя, а во втором при отсутствии взаимодействия тяжести застоя по шкале Composite Congestion Score с влиянием терапии на прогноз пациенты с более тяжелым застоем имели большее абсолютное снижение риска комбинированного исхода СС смерти и/или госпитализаций с СН. NT-proBNP как маркер тяжести застоя также не влиял на снижение рисков ни в обследованной популяции пациентов с СН, ни в исследовании STRONG-HF[133]. Хотя в нашей работе среди независимых предикторов нежелательных

исходов был застой по УЗИ легких, что указывает на ранее показанную важность оценки достижения эуволемии для оценки прогноза[17], тем не менее, даже пациенты с наличием умеренного или тяжелого застоя по В-линиям имели лучше прогноз при большем балле терапии по интегральной шкале при выписке. В представленной работе впервые показано отсутствие влияния субклинического застоя, определенного современными инструментальными методами, на эффекты терапии, что добавляет доказательную базу к тезису о необходимости интенсификации базисной терапии независимо от достижения эуволемии и как можно раньше. Хотя в нашей работе это не было исследовано, но по данным РКИ наблюдается обратный эффект, интенсивность терапии влияет на частоту достижения клинической эуволемии и снижает потребность в диуретиках[134, 135]. Дальнейшее развитие работы, вероятно, может продемонстрировать подобные связи и для субклинического застоя. Уже полученные результаты идут согласовано с обсуждаемым экспертами по СН смещением моделей ведения пациентов с ОДХСН с диуретикоцентрической на модель нейрогуморальной блокады[18, 21].

Полученные данные об эффективности интенсивной базисной терапии в ЦСН в ранние сроки после выписки (улучшение прогноза в течение 30 дней) согласуется с данными других работ[136], и еще раз подчеркивает необходимость быстрого полноценного внедрения ОМТ в практику.

Необычными было отсутствие однозначного снижения тяжести застоя (кроме В-линий и фазового угла по БИА) и повышения эффективности диуретикотерапии при поступлении с ОДХСН у пациентов с более интенсивной терапией на ДГЭ. Однако это может быть вследствие более продвинутой стадии СН у таких пациентов, что показано в факторах, ассоциированных с терапией на ДГЭ. Наличие декомпенсации на фоне применения квадротерапии СН отражает развитие толерантности и срыв нейрогуморальной блокады и требует дальнейшего совершенствования терапии и изучения триггеров декомпенсации.

Апробированная в настоящем исследовании протоколированная терапия позволила значительно повысить частоту достижения ОМТ по сравнению с рутинным методом ведения пациентов. Протокол был подобен исследованию STRONG-HF, но включал назначение всем пациентам иНГЛТ2. Тем не менее полнодозовую квадротерапию за 6 недель достигли смогли достичь только треть пациентов, а клинические барьеры, ограничивающие титрацию, часто не совпадали с предустановленными жесткими протокольными барьерами.

Post-hoc анализ STRONG-HF[137] также свидетельствует об отклонениях от протокола: ко второй недели после выписки 7,3% пациентов имеют средние дозировки трех

препаратов меньше 50% от целевых. В нашем исследовании 38,2% имели как минимум 1 препарат в дозировках менее 50% на второй неделе, что нельзя сравнить на прямую. Однако при оценке отдельных групп препаратов видно, что низкие дозировки встречались реже, чем у наших пациентов: иРАС - 12,0%, БАБ - 13,0%, АМКР - 3,5%. В нашем исследовании ведущей причиной неполной титрации были БАБ – на второй неделе низкие дозировки имели 41,3% пациентов. Сами авторы отмечают, что более высокие дозировки были характерны для пациентов из стран за пределами Европы. Следует критично отнестись к этому факту в связи с анализом пациентов из стран Африки, который показал отсутствие БАБ в крови у 44,4% пациентов и иРАС у 15,6% на последнем очном визите[83]. Это показывает необходимость выявления пациентов с неприверженностью даже в условиях применения протокола.

Также анализ[137] отмечал более быструю титрацию терапии у менее тяжелых пациентов. Для сравнения наши пациенты были немного старше (65 vs 63 года), чаще преобладали мужчины, ниже была средняя ФВ ЛЖ (28% vs 36,3%), чаще была ФП и ИБС в анамнезе, однако меньше был уровень NT-proBNP при выписке (3127 пг/мл vs 4026 пг/мл). Исследования не различаются по частоте фенотипов ФВ ЛЖ или другой коморбидности. Анализ дальнейшей динамики показывает отсутствие титрации в STRONG-HF препаратов до 100% дозировок после 2 недели и даже более частую деэскалацию БАБ и АМКР в эти периоды, что совпадает с нашими данными для этих групп препаратов (кроме АМКР, которые значимо возросли в дозировках уже на 3–4 визите). Таким образом, успех титрации во многом зависит от ранних ее этапов.

Однако в нашем исследовании более часто встречались критерии остановки титрации: как минимум 1 критерий встречался у 75,5% пациентов (в STRONG-HF у 57,7%)[138]. Как и в оригинальном исследовании у пациентов интервенционной части ведущим критерием было повышение NT-proBNP в динамике (43,2% vs 41,1%), второй по частоте была гиперкалиемия (36,7% vs 27,5%). Снижение СКФ было самым редким критерием как в нашей работе – всего 2 пациента, так и в РКИ (2,0% vs 5,2%), часто у пациентов сочетание нескольких критериев. Снижение СКФ $\geq 15\%$ в STRONG-HF хотя и не было предопределенным критерием, но тоже вело к меньшей частоте титрации терапии исследователями. Среди пациентов ЦСН более важным клинически являлась симптомная гипотония, даже в условиях АД выше предопределенного критерия. Таким образом, даже при протоколированной терапии решение о титрации остается за врачом и зависит от его опыта и представлений о ведении пациента с ХСН. Также не все пациенты готовы к частому посещению врача очно согласно протоколу – только 2/3 пациентов прошли все 4 визита после выписки. Таким образом, протоколированная терапия СН позволяет улучшить

внедрение полноценной ОМТ, осуществить модель «бесшовного» ведения у большинства пациентов[16], однако ограничения применимости такого подхода диктуют необходимость его дальнейшего совершенствования. Многогранность базисной терапии ХСН и барьеров к ней диктуют необходимость формирования многоуровневых тактик ее внедрения.

Ограничения – исследование имеет одноцентровой нерандомизированный дизайн, а эффективность влияния базисной терапии на прогноз оценивалась только в наблюдательной части. Не включались пациенты с иммобилизацией или когнитивным дефицитом, у которых могла назначаться менее интенсивная терапия, а пациенты, согласившиеся на наблюдение в ЦСН, могли быть более приверженными к следованию рекомендациям. Исключение пациентов с нестабильной гемодинамикой требующей инотропной и вазопрессорной поддержкой (в основном пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии) ограничивают генерализацию данных по частоте встречаемости барьеров. Амбулаторное наблюдение у большинства пациентов было ограничено прогностическими данными, что затрудняет возможность генерализации результатов оценки базисной терапии СН на всю популяцию включенных пациентов. Длительность наблюдения ограничена одним годом после выписки. Неприверженность пациентов оценивалась косвенными методами и не была подтверждена прямыми. Прогностическая ценность MARS-5 была оценена в рамках однофакторной модели в связи с ограниченным числом наблюдений.

Преимущества – в нашем исследовании проанализированы данные терапии и барьеров к ней на всех этапах ведения пациентов с ОДХСН. Данные получены проспективно на большой репрезентативной выборке пациентов из реальной клинической практики. Терапия и барьеры к ней изучены несколькими современными способами оценки, в том числе при прямом сопоставлении интегральных шкал базисной терапии СН и профилировании пациентов по гемодинамике и функции почек. Оценка барьеров была многоуровневой и затрагивала как физиологические ограничения к терапии, так и клиническую инерцию, неприверженность пациентов. Прогностическая роль терапии СН оценена изучена не только при многофакторном анализе, но и при анализе подгрупп пациентов, применении метода сглаживания кривой рисков нежелательных исходов, что позволило сделать клинически релевантные выводы и рекомендации. Наблюдательная часть сочеталась с интервенционной. Пациенты прошли полноценное клиническое обследование непосредственно в ЦСН с включением современных инструментальных методов оценки застоя. Протоколированная терапия велась согласно современному стандарту с включением иНГЛТ2.

ВЫВОДЫ

1. Период госпитализации характеризуется оптимизацией всех компонентов базисной терапии, с большей интенсификацией иАПФ/БРА, БАБ и АМКР в ранний период. Средняя дозировка четырех препаратов к выписке достигает 38% от целевой, а балл по шкале sGDMT – 5. Квадротерапию получают 27,2%. Амбулаторная терапия при наблюдении в течение года значимо не меняется.
2. Догоспитальная базисная терапия СН положительно ассоциирована с большей коморбидностью, длительностью ХСН и частотой госпитализаций, меньшей выраженностью застоя. Предикторами назначения более активной терапии при выписке были ее ранняя интенсификация, большие значения АД, ЧСС, СКФ, и меньшие значения калия крови и ФВ ЛЖ.
3. В период госпитализации барьеры для назначения или титрации базисной терапии СН, связанные с уровнем АД и ЧСС, показателями СКФ и калия крови, наблюдались в 44%. К моменту выписки 86% пациентов не имеют абсолютных противопоказаний для применения квадротерапии, 4,4–65,8% пациентов не получают определенную группу препаратов при отсутствии противопоказаний, а 18,1–68,4% получают в неполной дозировке с отсутствием ограничений к дальнейшей титрации. Неприверженность к терапии по данным опросников встречается в 32,3–50,3% пациентов, при этом неприверженность, выявленная по шкале MARS-5 имеет прогностическую ценность.
4. При протоколированной терапии ОДХСН назначение половинных дозировок всех групп препаратов было достигнуто у 38% пациентов при выписке, а полную ОМТ к концу исследования через 6 недель достигли 34% пациентов. Наиболее частым предопределенным ограничением для титрации терапии было повышение NT-proBNP >10% (42,3%), однако клинически самым частым ограничением была симптомная гипотония (49,0%). Снижение дозировок одного из препаратов потребовалось у 17,6% пациентов за время амбулаторной титрации, чаще ограничения были связаны с БАБ.
5. Наибольшую прогностическую ценность при интегральной оценке базисной терапии СН имела шкала simple GDMT. Наличие ≥ 5 баллов терапии при выписке было независимо ассоциировано со снижением ОР смерти от всех причин на 42% в течение года, а ≥ 6 баллов независимо ассоциировано со снижением комбинированного исхода на 23% в течение года.
6. Интенсивная медикаментозная терапия при выписке эффективно снижала риск смерти по всем причинам независимо от наличия остаточного и субклинического застоя.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать интегральную шкалы simple GDMT для оценки интенсивности базисной терапии и прогноза при ОДХСН. 5 баллов по шкале являются критерием минимальной достаточности терапии ХСН при выписке.
2. Интенсификация базисной терапии ХСН у пациентов с ОДХСН должна проводиться независимо от выраженности застоя, коморбидности или ФВ ЛЖ для улучшения прогноза.
3. С целью оценки приверженности к терапии и выявлении пациентов с высоким риском нежелательных исходов необходимо рассмотреть использование опросника MARS-5.
4. Для повышения частоты достижения ОМТ целесообразно использовать протоколизированный подход к назначению и титрации терапии у пациентов перед выпиской и в ранний период после нее.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление	РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
АКШ	Аорто-коронарное шунтирование	САД	Систолическое АД
АМКР	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
АРНИ	Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
АСН ЕОК	Ассоциация по Сердечной Недостаточности Европейского Общества Кардиологов	СМП	Скорая медицинская помощь
БАБ	Бета-адреноблокаторы	СН	Сердечная недостаточность
БИА	Биоимпедансный анализ	СС	Сердечно-сосудистый
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
В1, В2	Визит 1 и 2	ФК	Функциональный класс
ГБ	Гипертоническая болезнь	ФП	Фибрилляция предсердий
ГК	Гиперкалиемия	ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ДГЭ	Догоспитальный этап	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ДИ	Доверительный интервал	ХСНнФВ	Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЕМИАС	Единая медицинская информационно-аналитическая система Москвы	ХСНсФВ	Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ЕОК	Европейское Общество Кардиологов	ХСНунФВ	ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса
ЗПА	Заболевание периферических артерий	ЦСН	Центр сердечной недостаточности
иАПФ	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
иРАС	ингибиторы Ренин-Ангиотензиновой системы	ЧСС	Частота сердечных сокращений
иАПФ	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ЭКГ	Электрокардиограмма
иНГЛТ2	Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	ЭхоКГ	Эхокардиография
ИМТ	Индекс массы тела	GDMT	Goal-Directed Medical Therapy
НОДФ	Национальное общество доказательной фармакологии	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
НПВ	Нижняя полая вена	KCMO	Kansas City Medical Optimization score
НЭМ	Непрямая фиброэластометрия	MARS-5	Medication Adherence Report Scale
ОДХСН	Острая декомпенсация ХСН	NT-proBNP	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ОМТ	Оптимальная медикаментозная терапия	NYHA	New York Heart Association
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения	OPS	Optimization Potential Score
ОПП	Острое почечное повреждение	sGDMT	simple GDMT score
ОР	Относительный риск	QUAD	Heart failure therapeutic score
ОХС	Общий холестерин	ROC	Receiver Operator Characteristic
		VExUS	Venous Excess Ultrasound
		vs	versus (против)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поляков Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, и др. // Кардиология. - 2021. - Т. 61. - №4. - С. 4-14.
2. Vaduganathan M. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials / M. Vaduganathan, B. L. Claggett, P. S. Jhund, et al. // Lancet. - 2020. - Vol.396 -№10244. - P. 121-128.
3. Malgie J. Newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: timing, sequencing, and titration of guideline-recommended medical therapy / J. Malgie, M. I. Wilde, H. P. Brunner-La Rocca, et al. // Eur Heart J. - 2025. - Vol. 46 - №25. - P. 2394-2405.
4. Шляхто Е.В. Применение рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике: субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2025. - Т. 30. - №11S. - С. 28-41.
5. Cotter G. Effective medications can work only in patients who take them: Implications for post-acute heart failure care / G. Cotter, B. A. Davison, K. F. Adams, et al. // Eur J Heart Fail. - 2024. - Vol. 26 - №1. - P. 1-4.
6. Savarese G. How to tackle therapeutic inertia in heart failure with reduced ejection fraction. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC / G. Savarese, F. Lindberg, A. Cannata, et al. // Eur J Heart Fail. - 2024. - Vol. 26 - №6. - P. 1278-1297.
7. Rosano G.M.C. Drug Layering in Heart Failure: Phenotype-Guided Initiation / G. M. C. Rosano, L. A. Allen, A. Abdin, et al. // JACC Heart Fail. - 2021. - Vol. 9 - №11. - P. 775-783.
8. Rosano G.M.C. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / G. M. C. Rosano, B. Moura, M. Metra, et al. // Eur J Heart Fail. - 2021. - Vol. 23 - №6. - P. 872-881.
9. Abraham W.T. Standardized Definitions for Evaluation of Heart Failure Therapies: Scientific Expert Panel From the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium / W. T. Abraham, M. A. Psotka, M. Fiuzat, et al. // JACC Heart Fail. - 2020. - Vol. 8 - №12. - P. 961-972.
10. Matsukawa R. A scoring evaluation for the practical introduction of guideline-directed medical therapy in heart failure patients / R. Matsukawa, A. Okahara, M. Tokutome, et al. // ESC Heart Fail. - 2023. - Vol. 10 - №6. - P. 3352-3363.

11. Lee W.S. Impact of discharge checklist on guideline-directed medical therapy and mid-term prognosis in heart failure / W. S. Lee, K. S. Lee, H. Rismiati and H. Y. Lee // *Korean J Intern Med.* - 2024. - Vol. 39 - №6. - P. 945-956.
12. Tang A.B. Interventions for Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy: A Systematic Review / A. B. Tang, N. K. Brownell, J. S. Roberts, et al. // *JAMA Cardiol.* - 2024. - Vol. 9 - №4. - P. 397-404.
13. Savarese G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund, et al. // *Cardiovasc Res.* - 2023. - Vol. 118 - №17. - P. 3272-3287.
14. Osenenko K.M. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review / K. M. Osenenko, E. Kutu, A. M. Deighton, P. Pimple and S. M. Szabo // *J Manag Care Spec Pharm.* - 2022. - Vol. 28 - №2. - P. 157-167.
15. Deniau B. Acute heart failure: current pharmacological treatment and perspectives / B. Deniau, M. R. Costanzo, K. Sliwa, et al. // *Eur Heart J.* - 2023. - Vol. 44 - №44. - P. 4634-4649.
16. Виллевальде С.В. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в "уязвимый" период после выписки / С. В. Виллевальде, А. Е. Соловьева // *Кардиология.* - 2021. - Т. 61 - №12. - С. 82-93.
17. Вазик-Городецкая М.В. Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение / М. В. Вазик-Городецкая, В. В. Толкачева, Ф. Э. Кабельо Монтойа и др. // *Клиническая фармакология и терапия.* - 2023. - Т. 32 - №1. - С. 42-48.
18. Biegus J. Decongestion in acute heart failure: Is it time to change diuretic-centred paradigm? / J. Biegus, G. Cotter, M. Metra, P. Ponikowski // *Eur J Heart Fail.* - 2024. - Vol. 26 - №10. - P. 2094-2106.
19. Mebazaa A. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial / A. Mebazaa, B. Davison, O. Chioncel, et al. // *Lancet.* - 2022. - Vol. 400 - №10367. - P. 1938-1952.
20. Pagnesi M. Uptitrating Treatment After Heart Failure Hospitalization Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction / M. Pagnesi, M. Metra, A. Cohen-Solal, et al. // *J Am Coll Cardiol.* - 2023. - Vol. 81 - №22. - P. 2131-2144.
21. Čelutkienė J. Counteracting the Mechanisms of Heart Failure is the Most Effective Way to Decongest Patients while Improving Outcomes / J. Čelutkienė, A. Mebazaa, J. Biegus, et al. // *Card Fail Rev.* - 2025. - Vol. 11 - P. e02.

22. Shahid I. Greene Initiation and sequencing of guideline-directed medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum / I. Shahid, M. S. Khan, J. Butler, G. C. Fonarow and S. J. Greene // *Heart Fail Rev.* - 2025. - Vol.30 - P. 515-523.
23. Shoji S. Guideline-Directed Medical Therapy After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From the CONNECT-HF / S. Shoji, L. Kaltenbach, B. B. Granger, et al. // *J Am Heart Assoc.* - 2024. - Vol. 13 - №24. - P. e036998.
24. Badwan O. Z. When should we consider SGLT-2 inhibitors in patients with acute decompensated heart failure? / O. Z. Badwan, L. Braghieri, W. Skoza, et al. // *Cleve Clin J Med.* - 2024. - Vol. 91 - №1. - P. 47-51.
25. Echeverría L.E. Early prescription of quadruple therapy in acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction: A propensity score-matched analysis / L. E. Echeverría, L. Z. Rojas, A. Y. Serrano-García, et al. // *ESC Heart Fail.* - 2025. - Vol. 12 - №4. - P. 2814-2826.
26. Fujimoto Y. Contemporary Guideline-Directed Medical Therapy and Outpatient Worsening Heart Failure Events in Hospitalized Patients With Heart Failure - Preliminary Observational Study on Utilizing PredischARGE Period for Optimizing Medications in Hospitalized Patients With Heart Failure (PRE-UPFRONT-HF) / Y. Fujimoto, T. Kitai, Y. Horiuchi, et al. // *Circ J.* - 2025. - Vol. 89 - №7. - P. 912-920.
27. Ендубаева Г.В. Анализ соответствия ведения госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью критериям качества медицинской помощи: данные регистра Санкт-Петербурга / Г. В. Ендубаева, А. Е. Соловьева, А. Э. Медведев, и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2023. - Т. 28 - №4S. - С. 8-16.
28. Окунев И.М. Кашталап Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников / И. М. Окунев, А. М. Кочергина and В. В. Кашталап // *РМЖ. Медицинское обозрение.* - 2022. – Т. 6 - №1. - С. 39-44.
29. Musella F. Patient profiles in heart failure with reduced ejection fraction: Prevalence, characteristics, treatments and outcomes in a real-world heart failure population / F. Musella, G. M. C. Rosano, C. Hage, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2023. - Vol. 25 - №8. - P. 1246-1253.
30. Radhoe S.P. Phenotypic patient profiling for improved implementation of guideline-directed medical therapy: An exploratory analysis in a large real-world chronic heart failure cohort / S. P. Radhoe, P. R. D. Clephas, G. C. M. Linssen, et al. // *Front Pharmacol.* - 2023. - Vol. 14 - P. 1081579.
31. Bhatt A.S. How Did We Score? Evaluating the Utility of a Score-Based System for Heart Failure Medical Therapy / A. S. Bhatt and M. Fiuzat // *Circ Heart Fail.* - 2024. - Vol. 17 - №5. - P. e011654.32.

32. Khan M.S. Generalizable Approach to Quantifying Guideline-Directed Medical Therapy / M. S. Khan, P. S. Chan, C. F. Sherrod, et al. // *Circ Heart Fail.* - 2024. - Vol. 17 - №5. - P. e011164.
33. Steverson A. Validating the Association Between Composite Metrics of Guideline-Directed Medical Therapy and Clinical Outcomes for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Steverson, J. Calma, S. Hsiao, et al. // *J Card Fail.* - 2025. - Vol. 31 - №3. - P. 588-591.
34. Velasco C.M. Tolerability and Adverse Effects in a Specialized Heart Failure Guideline-Directed Medical Therapy Optimization Program / C. M. Velasco, G. Baksh, M. Haydo, et al. // *Clin Cardiol.* - 2025. - Vol. 48 - №7. - P. e70179.
35. Yan C.L. Protocol-driven approach to guideline-directed medical therapy optimization for heart failure: A real-world application to recovery / C. L. Yan, D. Snipelisky, M. Velez, et al. // *Am Heart J Plus.* - 2024. - Vol. 45 - P. 100438.
36. Berg D.D. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in High-Risk Patients in the PIONEER-HF Trial / D. D. Berg, M. D. Samsky, E. J. Velazquez, et al. // *Circ Heart Fail.* - 2021. - Vol. 14 - №2. - P. e007034.
37. Mamas M.A. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland / M. A. Mamas, M. Sperrin, M. C. Watson, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2017. - Vol. 19 - №9. - P. 1095-1104.
38. Драпкина О.М. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омеляновский, и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2021. - Т. 26 - №6. - С. 4490.
39. Greene S.J. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure / S. J. Greene, G. C. Fonarow, M. Vaduganathan, et al. // *Nat Rev Cardiol.* - 2015. - Vol. 12 - №4. - P. 220-229.
40. Lindmark K. Recurrent heart failure hospitalizations increase the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with heart failure in Sweden: a real-world study / K. Lindmark, K. Boman, J. Ståhlhammar, et al. // *ESC Heart Fail.* - 2021. - Vol. 8 - №3. - P. 2144-2153.
41. Галявич А.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач, и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2024. - Т. 29 - №11. - С. 251-349.
42. McDonagh, T.A. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *Eur Heart J.* - 2023. - Vol. 44 - №37. - P. 3627-3639.
43. Heidenreich P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on

- Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar, et al. // *Circulation*. - 2022. - Vol. 145 - №18. - P. e895-e1032.
44. McDonagh T.A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. // *Eur Heart J*. - 2021. - Vol. 42 - №36. - P. 3599-3726.
45. Zafeiropoulos S. Pharmacological Treatments in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis / S. Zafeiropoulos, I. T. Farmakis, I. Milioglou, et al. // *JACC Heart Fail*. - 2024. - Vol. 12 - №4. - P. 616-627.
46. Van Essen B.J. Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis / B. J. van Essen, D. C. H. Ceelen, W. Ouwerkerk, et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2025. - Vol. 86 - №24. - P. 2513-2526.
47. Bavendiek U. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / U. Bavendiek, A. Großhennig, J. Schwab, et al. // *N Engl J Med*. - 2025. - Vol. 393 - №12. - P. 1155-1165.
48. Solomon S.D. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, M. Vaduganathan, et al. // *N Engl J Med*. - 2024. - Vol. 391 - №16. - P. 1475-1485.
49. Sotomayor-Julio A.D. Characterization of 2,500 Patients with Heart Failure and Analysis of Their Optimal Medical Therapy: Insights from the AMERICCAASS Registry / A. D. Sotomayor-Julio, S. Seni-Molina, J. M. Gutiérrez-Posso, et al. // *Glob Heart*. - 2025. - Vol. 20 - №1. - P. 27.
50. Schjødt I. Real-world use of guideline-directed therapy for heart failure: Insights from the Danish Heart Failure Registry / I. Schjødt, J. B. Valentin, S. P. Johnsen, et al. // *ESC Heart Fail*. - 2025. - Vol. 12 - №4. - P. 3003-3017.
51. Paolillo S. Implementation of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction (OpTIMa-HF Registry) / S. Paolillo, C. Basile, F. Marzano, et al. // *ESC Heart Fail*. - 2025. - Vol. 12 - №3. - P. 1786-1795.
52. Inciardi R.M. Contemporary medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum: The OPTIPHARM-HF registry / R. M. Inciardi, M. Volterrani, G. Savarese, et al. // *Eur J Heart Fail*. - 2025. - Vol. 27 - №12. - P. 2691-2704.
53. Агеев Ф.Т. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в различных регионах Российской Федерации. Часть II. Частота применения основных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и динамика количества госпитализаций / Ф. Т. Агеев, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида, и др. // *Кардиологический вестник*. - 2023. - Vol. 18 - №2. - P. 29-34.

54. Zheng J. Inpatient Use of Guideline-Directed Medical Therapy During Heart Failure Hospitalizations Among Community-Based Health Systems / J. Zheng, A. T. Sandhu, A. S. Bhatt, et al. // JACC Heart Fail. - 2025. - Vol. 13 - №1. - P. 43-54.
55. Pierce J.B. Contemporary Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in the US: The Get With The Guidelines-Heart Failure Registry / J. B. Pierce, M. Vaduganathan, G. C. Fonarow, et al. // JAMA Cardiol. - 2023. - Vol. 8 - №7. - P. 652-661.
56. Tang A.B. Fonarow Global Impact of Optimal Implementation of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure / A. B. Tang, B. Ziaieian, J. Butler, C. W. Yancy and G. C. Fonarow // JAMA Cardiol. - 2024. - Vol. 9 - №12. - P. 1154-1158.
57. Dickstein K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, et al. // Eur J Heart Fail. - 2008. - Vol. 10 - №10. - P. 933-989.
58. McMurray J.J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, et al. // Eur J Heart Fail. - 2012. - Vol. 14 - №8. - P. 803-869.
59. Yancy C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2013. - Vol. 62 - №16. - P. e147-239.
60. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al. // Eur J Heart Fail. - 2016. - Vol. 18 - №8. - P. 891-975.
61. Kamran H. Medical management of acute heart failure / H. Kamran and W. H. W. Tang // Fac Rev. - 2021. - Vol. 10 - P. 82.
62. Biegus J. Getting ahead of the game: in-hospital initiation of HFrEF therapies / J. Biegus, Y. Moayed, C. Saldarriaga and P. Ponikowski // Eur Heart J Suppl. - 2022. - Vol. 24 - №Suppl L. - P. L38-l44.

63. Savage H.O. Sequencing of medical therapy in heart failure with a reduced ejection fraction / H. O. Savage, A. D. Dimarco, B. Li, et al. // Heart. - 2023. - Vol. 109, №7. - P. 511-518.
64. Смирнова Е.А. Оценка клинического профиля, подходов к диагностике и лечению пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Е. А. Смирнова, Е.В. Седых, А. В. Горбова, В. В. Жеронкина и др.// Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. - 2022. - Т. 30 - №2. - С. 183-192.
65. Окунев О.М. Клинический портрет пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / И. М. Окунев, А. М. Кочергина, В. В. Кашталап и др. // Креативная кардиология. - 2022. - Т. 16 - №3. – С. 385-393.
66. Гарганеева А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии / А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш, К. Н. Витт, и др. // Кардиология. - 2024. - Т. 64 - №3. - С. 3-10.
67. Подобед И.В. Анализ догоспитальной медикаментозной терапии у гериатрических пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / И. В. Подобед, Е. С. Бутикова, А. С. Рукашников, К. И. Прощаев и др. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. - 2021. – Т.3 - С. 150-168.
68. Волкова А.Ю. Влияние терапии на долгосрочный прогноз выживаемости у коморбидных пациентов после декомпенсации хронической сердечной недостаточности / С. Ю. Волкова, К. А. Томашевич, О. Е. Шевелева, А. Ю. Ефанов // СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ. - 2019. - Т. 3, - С. 114.
69. Severino P. Strategy for an early simultaneous introduction of four-pillars of heart failure therapy: results from a single center experience / P. Severino, A. D'Amato, S. Prosperi, et al. // Am J Cardiovasc Drugs. - 2024. - Vol. 24 - №5. - P. 663-671.
70. Grewal D. Role of Guideline Directed Medical Therapy Doses and Optimization in Patients Hospitalized With Decompensated Systolic Heart Failure / D. Grewal, R. Partow-Navid, D. Garcia, et al. // Am J Cardiol. - 2021. - Vol. 151 - P. 64-69.
71. DeVore A.D. Effect of a Hospital and Postdischarge Quality Improvement Intervention on Clinical Outcomes and Quality of Care for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CONNECT-HF Randomized Clinical Trial / A. D. DeVore, B. B. Granger, G. C. Fonarow, et al. // Jama. - 2021. - Vol. 326 - №4. - P. 314-323.
72. Margolin E. Determinants of Guideline-Directed Medical Therapy Implementation During Heart Failure Hospitalization / E. Margolin, T. Huynh, A. Brann and B. Greenberg // JACC Adv. - 2024. - Vol. 3 - №7. - P. 100818.

73. Oren D. Utility of Guideline-Directed Therapy on Mortality and Readmissions in Socioeconomically Disadvantaged Heart Failure Patients / D. Oren, J. Elsaygh, C. M. Moeller, et al. // *Cardiol Rev.* - 2024. - Vol. XXX - №00. - P. ():10.1097/CRD.0000000000000823.
74. Christodorescu R.M. Is It Safe to Initiate/Optimize the Medication of HFrEF Patients During Hospitalization for Acute Decompensation? / R. M. Christodorescu, D. M. Brie, A. D. Brie, et al. // *J Clin Med.* - 2025. - Vol. 14, №8. - P. 2664.
75. Manla Y. Implementation of a multidisciplinary inpatient heart failure service and its association with hospitalized patient outcomes: First experience from the Middle East and North Africa region / Y. Manla, H. H. Ghalib, F. A. Badarin, et al. // *Heart Lung.* - 2023. - Vol. 61 - P. 92-97.
76. Cannata A. Heart Failure Specialist Care and Long-Term Outcomes for Patients Admitted With Acute Heart Failure / A. Cannata, M. A. Mizani, D. I. Bromage, et al. // *JACC Heart Fail.* - 2025. - Vol. 13 - №3. - P. 402-413.
77. Okamoto T. Impact of an assessment form on promoting in-hospital initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in hospitalized patients with heart failure / T. Okamoto, K. Matsumura, H. Miyata, et al. // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* - 2026. - Vol. 28 - P. 200577.
78. Greene S.J. Eligibility and Projected Benefits of Rapid Initiation of Quadruple Therapy for Newly Diagnosed Heart Failure / S. J. Greene, I. Ayodele, J. B. Pierce, et al. // *JACC Heart Fail.* - 2024. - Vol. 12 - №8. - P. 1365-1377.
79. Weidenhammer A. Eligibility and GDMT up-titration success in heart failure: A real-world assessment / A. Weidenhammer, S. Prausmüller, M. Stadler, et al. // *PLoS One.* - 2025. - Vol. 20 - №5. - P. e0323952.
80. R. Christodorescu, O. Geavlete, M. Ferrini, et al. Translating the 2021 ESC heart failure guideline recommendations in daily practice: Results from a heart failure survey. A scientific statement of the ESC Council for Cardiology Practice and the Heart Failure Association of the ESC / R. Christodorescu, O. Geavlete, M. Ferrini, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2025. - Vol. 27, №3. - P. 412-420.
81. Greene S.J. Physician-Reported Reasons for Not Initiating Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure / S. J. Greene, L. D. Bash, K. W. Tebbs, et al. // *JACC Heart Fail.* - 2024. - Vol. 12 - №12. - P. 2120-2122.
82. Savarese G. Adherence to guideline-directed medical treatments in heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy / G. Savarese, F. Lindberg, A. Cannata, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2025. - Vol. 27 - №12. - P. 2716-2731.

83. Mwita J.C. Objectively measured medication adherence using assays for carvedilol and enalaprilat in patients with heart failure in Mozambique and Nigeria / J. C. Mwita, A. Joubert, H. Saidu, et al. // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* - 2023. - Vol. 19 - P. 200213.
84. Keshvani N. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Polypill for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (POLY-HF) Trial / N. Keshvani, S. K. Rizvi, F. Khashami, et al. // *J Card Fail.* - 2025. - Vol. 0 - №0. - P. S1071-9164(25)00510-X.
85. Лукина Ю.В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2020. - Т. 19 - №3. - С. 232-239.
86. Лукина Ю.В. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич и др. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* - 2021. - Т. 17 - №4. - С. 576-583.
87. Seid M.A. Medication Nonadherence and Associated Factors among Heart Failure Patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia / M. A. Seid, H. N. Toleha and F. D. Sema // *Int J Chronic Dis.* - 2023. - Vol. 2023 - P. 1824987.
88. Tarekegn G.Y. Assessment of prescriber adherence to guideline-directed medical therapy for heart failure at Jimma Medical Center, Ethiopia / G. Y. Tarekegn, L. Chelkeba, M. D. Deko, et al. // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* - 2026. - Vol. 28 - P. 200555.
89. Azizew A. Medication adherence among children with heart failure at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital Gondar Northwest Ethiopia / A. Azizew, A. G. Dubie, T. G. Zamanuel and G. B. Genet // *Sci Rep.* - 2025. - Vol. 15 - №1. - P. 28069.
90. Tarekegn G.Y. Medication non-adherence and its predictors among chronic heart failure patients in Northwest Amhara region / G. Y. Tarekegn, F. N. Dagneu, T. A. Moges, et al. // *Sci Rep.* - 2025. - Vol. 15 - №1. - P. 19968.
91. Tarekegn G.Y. Short-term outcomes of acute heart failure hospitalizations in Ethiopia: A multicenter prospective study / G. Y. Tarekegn, L. Chekleba, T. A. Moges, et al. // *Am Heart J Plus.* - 2025. - Vol. 60 - P. 100665.
92. Lin C.Y. Mediated effects of insomnia, psychological distress and medication adherence in the association of eHealth literacy and cardiac events among Iranian older patients with heart failure: a longitudinal study / C. Y. Lin, M. Ganji, M. D. Griffiths, et al. // *Eur J Cardiovasc Nurs.* - 2020. - Vol. 19 - №2. - P. 155-164.

93. Huber M. Medication adherence in adults after hospitalization for heart failure: A cross-sectional study / M. Huber, A. K. Busch, I. Stalder-Ochsner, A. J. Flammer and G. Schmid-Mohler // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* - 2024. - Vol. 20 - P. 200234.
94. Dhanoa T. Patients' Beliefs about Their Heart Failure Medications: A Cross-Sectional Survey / T. Dhanoa, R. Boswell and A. R. Barry // *Can J Hosp Pharm.* - 2025. - Vol. 78 - №3. - P. e3692.
95. Лукина Ю.В. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности к лекарственной терапии / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич и О. М. Драпкина // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* - 2020. - Т. 17 - №4. - С. 576-583.
96. Марцевич С.Ю. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE / С. Ю. Марцевич, Э. Т. Гусейнова, Н. П. Кутищенко, и др. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* - 2020. - Т. 16 - №4. - С. 571-578.
97. Гусейнова Э.Т. Проблема и факторы приверженности лечению больных хронической сердечной недостаточностью по данным амбулаторного регистра / Э. Т. Гусейнова, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, и др. // *Профилактическая медицина.* - 2023. - Т. 26 - №11. - С. 39-44.
98. Ларина В.Н. Уровень приверженности лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью: пилотное обсервационное исследование в амбулаторной практике / В. Н. Ларина, К. А. Замятин и Ч. Г. Гудиев // *Российский кардиологический журнал.* - 2024. - Т. 29 - №12S. - С. 14-21.
99. Мареев В. Ю. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка / В. Ю. Мареев, Л. Г. Капанадзе, Г. И. Хеймец и Ю. В. Мареев // *Кардиология.* - 2021. - Т. 61 - №7. - С. 4-13.
100. Komajda M. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry / M. Komajda, M. R. Cowie, L. Tavazzi, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2017. - Vol. 19 - №11. - P. 1414-1423.
101. Yilmaz M.B. Snapshot evaluation of acute and chronic heart failure in real-life in Turkey: A follow-up data for mortality / M. B. Yilmaz, E. Aksakal, U. Aksu, et al. // *Anatol J Cardiol.* - 2020. - Vol. 23 - №3. - P. 160-168.
102. Bhatt A.S. Virtual optimization of guideline-directed medical therapy in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction: the IMPLEMENT-HF pilot study / A. S. Bhatt, A. S. Varshney, M. Nekoui, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2021. - Vol. 23- №7. - P. 1191-1201.

103. Fiuzat M. Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week / M. Fiuzat, C. E. Hamo, J. Butler, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2022. - Vol. 79 - №5. - P. 504-510.
104. Johansen N.D. A Composite Score Summarizing Use and Dosing of Evidence-Based Medical Therapies in Heart Failure: A Nationwide Cohort Study / N. D. Johansen, M. Vaduganathan, D. Zahir, et al. // Circ Heart Fail. - 2023. - Vol. 16 - №2. - P. e009729.
105. Ahmad F.S. When the Whole Is the Sum of Its Parts: Validation of the Heart Failure Collaboratory Medication Composite Score in Denmark / F. S. Ahmad, T. Ahmad and L. A. Allen // Circ Heart Fail. - 2023. - Vol. 16 - №2. - P. e010309.
106. Butt J.H. Effects of Dapagliflozin According to the Heart Failure Collaboratory Medical Therapy Score: Insights From DAPA-HF / J. H. Butt, P. Dewan, E. M. DeFilippis, et al. // JACC Heart Fail. - 2022. - Vol. 10 - №8. - P. 543-555
107. Romero E. Remote monitoring titration clinic to implement guideline-directed therapy for heart failure patients with reduced ejection fraction: a pilot quality-improvement intervention / E. Romero, S. Yala, C. Sellers-Porter, et al. // Front Cardiovasc Med. - 2023. - Vol. 10 - P. 1202615.
108. Verma A. DASH-HF Study: A Pragmatic Quality Improvement Randomized Implementation Trial for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Verma, G. C. Fonarow, J. J. Hsu, et al. // Circ Heart Fail. - 2023. - Vol. 16 - №9. - P. e010278.
109. Sueta D. Clinical outcomes of patients from older community hospitalized for heart failure in guideline-directed medical therapy era: Insights from the COMPASS-HF registry / D. Sueta, S. Araki, H. Usuku, et al. // J Cardiol. - 2025. - Vol. 85 - №3. - P. 257-259.
110. Matsukawa R. Optimizing Guideline-Directed Medical Therapy During Hospitalization Improves Prognosis in Patients With Worsening Heart Failure Requiring Readmissions / R. Matsukawa, K. Kabu, E. Koga, et al. // Circ J. - 2024. - Vol. 88 - №9. - P. 1416-1424.
111. D'Amario D. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry / D. D'Amario, D. Rodolico, G. M. C. Rosano, et al. // Eur J Heart Fail. - 2022. - Vol. 24 - №5. - P. 871-884.
112. Varshney A.S. Hospitalization of Patients With (But Not for) Heart Failure: An Opportunity for Accelerated Guideline-Directed Medical Therapy Optimization? / A. S. Varshney, A. S. Bhatt and M. Vaduganathan // J Card Fail. - 2021. - Vol. 27 - №8. - P. 910-912.
113. Harrington J. Improving Guideline-Directed Medical Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review of Implementation Strategies / J. Harrington, V. N. Rao, M. Leyva, et al. // J Card Fail. - 2024. - Vol. 30 - №2. - P. 376-390.

114. Arrigo M. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure in elderly patients: A sub-analysis of the STRONG-HF randomized clinical trial / M. Arrigo, J. Biegus, A. Asakage, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2023. - Vol. 25 - №7. - P. 1145-1155.
115. Galas A. Implementation of recommendations regarding pharmacotherapy optimization in patients with heart failure with reduced ejection fraction undergoing scheduled hospitalization: the HEROES study / A. Galas, R. Morawiec, A. Tymińska, et al. // *Pol Arch Intern Med.* - 2025. - Vol. 135 - №11. - P. 17135
116. Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач, и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2020. - Т. 25 - №11. - С. 311-374.
117. Volpicelli G. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound / G. Volpicelli, M. Elbarbary, M. Blaivas, et al. // *Intensive Care Med.* - 2012. - Vol. 38 - №4. - P. 577-591.
118. Beaubien-Souligny W. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / W. Beaubien-Souligny, P. Rola, K. Haycock, et al. // *Ultrasound J.* - 2020. - Vol. 12 - №1. - P. 16.
119. Castera L. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography / L. Castera, X. Forns and A. Alberti // *J Hepatol.* - 2008. - Vol. 48 - №5. - P. 835-847.
120. Serenelli M. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) / M. Serenelli, M. Böhm, S. E. Inzucchi, et al. // *Eur Heart J.* - 2020. - Vol. 41, №36. - P. 3402-3418.
121. Kimmoun A. Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP and GDF-15, of Heart Failure therapies (STRONG-HF): rationale and design for a multicentre, randomized, parallel-group study / A. Kimmoun, G. Cotter, B. Davison, et al. // *Eur J Heart Fail.* - 2019. - Vol. 21, №11. - P. 1459-1467.
122. Tromp J. Global disparities in prescription of guideline-recommended drugs for heart failure with reduced ejection fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, T. K. Teng, et al. // *Eur Heart J.* - 2022. - Vol. 43, №23. - P. 2224-2234.
123. Albert N.M. Variation in use and dosing escalation of renin angiotensin system, mineralocorticoid receptor antagonist, angiotensin receptor neprilysin inhibitor and beta-blocker therapies in heart failure and reduced ejection fraction: Association of comorbidities / N. M. Albert, R. J. Tyson, C. L. Hill, et al. // *Am Heart J.* - 2021. - Vol. 235, - P. 82-96.

124. Ter Maaten J.M. Higher doses of loop diuretics limit uptitration of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J. M. Ter Maaten, P. Martens, K. Damman, et al. // Clin Res Cardiol. - 2020. - Vol. 109, №8. - P. 1048-1059.
125. Tomasoni D. Guideline-directed medical therapy in severe heart failure with reduced ejection fraction: An analysis from the HELP-HF registry / D. Tomasoni, M. Pagnesi, G. Colombo, et al. // Eur J Heart Fail. - 2024. - Vol. 26, №2. - P. 327-337.
126. Savarese G. Physician perceptions, attitudes, and strategies towards implementing guideline-directed medical therapy in heart failure with reduced ejection fraction. A survey of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice / G. Savarese, F. Lindberg, R. M. Christodorescu, et al. // Eur J Heart Fail. - 2024. - Vol. 26, №6. - P. 1408-1418.
127. Greene S.J. Medical Therapy During Hospitalization for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The VICTORIA Registry / S. J. Greene, J. A. Ezekowitz, K. J. Anstrom, et al. // J Card Fail. - 2022. - Vol. 28, №7. - P. 1063-1077.
128. Шляхто Е.В. Резистентность и контроль артериальной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2025. - Т. 30, №11S. - С. 42-57.
129. Pocock S.J. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S. J. Pocock, C. A. Ariti, J. J. McMurray, et al. // Eur Heart J. - 2013. - Vol. 34, №19. - P. 1404-1413.
130. Levy W.C. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure / W. C. Levy, D. Mozaffarian, D. T. Linker, et al. // Circulation. - 2006. - Vol. 113 - №11. - P. 1424-1433.
131. Min K.H. Guideline-Directed Medical Therapy and Outcomes Among Patients With Heart Failure With Improved Ejection Fraction / K. H. Min, A. S. Go, K. Lee, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2025. - Vol. 86 - №5. - P. 338-350.
132. Selvaraj S. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF / S. Selvaraj, B. Claggett, A. Pozzi, et al. // Circulation. - 2019. - Vol. 140 - №17. - P. 1369-1379.
133. Adamo M. NT-proBNP and high intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial / M. Adamo, M. Pagnesi, A. Mebazaa, et al. // Eur Heart J. - 2023. - Vol. 44 - №31. - P. 2947-2962.
134. Biegus J. Effects of Rapid Uptitration of Neurohormonal Blockade on Effective, Sustainable Decongestion and Outcomes in STRONG-HF / J. Biegus, A. Mebazaa, B. Davison, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2024. - Vol. 84 - №4. - P. 323-336.

135. Biegus J. Diuretic De-Escalation in Response to HF Therapy: Are We Closer to Reduced Reliance on Diuretics? / J. Biegus, G. Cotter, B. A. Davison, et al. // JACC Heart Fail. - 2025. - Vol. 13 - №5. - P. 846-854.
136. Dixit N.M. Optimizing Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction During Hospitalization / N. M. Dixit, S. Shah, B. Ziaeeian, et al. // US Cardiol. - 2021. - Vol. 15, - P. e07.
137. Cotter G. Optimization of Evidence-Based Heart Failure Medications After an Acute Heart Failure Admission: A Secondary Analysis of the STRONG-HF Randomized Clinical Trial / G. Cotter, B. Deniau, B. Davison, et al. // JAMA Cardiol. - 2024. - Vol. 9 - №2. - P. 114-124.
138. Tomasoni D. Safety Indicators in Patients Receiving High-intensity Care After Hospital Admission for Acute Heart Failure: The STRONG-HF Trial / D. Tomasoni, B. Davison, M. Adamo, et al. // J Card Fail. - 2024. - Vol. 30 - №4. - P. 525-537.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 - Характеристика профилей при поступлении: количественные показатели

Характеристика	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	Выраженное снижение СКФ	Гиперкалиемия	Другие профили	Значение Р
Мужской пол, n (%)	71,4%	84,2%	42,9%	66,7%	47,1%	53,6%	69,0%	53,2%	43,3%	48,0%	55,0%	<0,001
ИБС, n (%)	67,9%	59,6%	47,6%	50,0%	51,5%	32,1%	35,7%	36,2%	50,0%	68,0%	57,3%	0,012
ПИКС, n (%)	53,6%	43,9%	35,7%	36,1%	35,6%	25,0%	33,3%	29,8%	33,3%	60,0%	39,2%	0,199
ЧКВ, n (%)	17,9%	24,6%	31,0%	14,3%	18,3%	10,7%	11,9%	12,8%	13,3%	32,0%	25,1%	0,086
КШ	7,1%	10,5%	9,5%	6,0%	5,8%	3,6%	4,9%	4,3%	3,3%	8,0%	7,6%	0,947
ИКД/ПЭКС/СРТ, n (%)	14,3%	8,8%	4,8%	3,6%	5,8%	3,6%	0,0%	0,0%	10,0%	4,0%	11,8%	0,042
ЗПА, n (%)	35,7%	19,6%	19,0%	13,3%	13,5%	14,3%	9,5%	17,8%	20,0%	16,0%	24,6%	0,111
СД или НТГ, n (%)	39,3%	31,6%	31,0%	31,0%	43,3%	35,7%	31,0%	27,7%	46,7%	56,0%	39,8%	0,251
ОНМК/ ТИА, n (%)	10,7%	14,0%	23,8%	11,9%	17,3%	10,7%	7,1%	27,7%	20,0%	28,0%	21,6%	0,118
Анамнез онкологии, n (%)	0,0%	8,8%	9,5%	10,7%	11,5%	7,1%	11,9%	4,3%	20,0%	8,0%	11,1%	0,512
ХОБЛ/ БА, n (%)	14,3%	24,6%	21,4%	25,0%	19,2%	32,1%	9,5%	25,0%	16,7%	20,0%	19,3%	0,538
ХАИ, n (%)	3,6%	23,2%	4,8%	12,0%	7,7%	14,3%	16,7%	2,2%	3,3%	8,0%	7,1%	0,006
Курение, n (%)	40,7%	45,5%	23,8%	32,5%	20,2%	50,0%	26,2%	16,3%	26,7%	20,8%	23,5%	0,003
СН de novo, n (%)	30,8%	34,0%	25,0%	32,9%	21,6%	51,9%	35,9%	46,3%	25,9%	4,5%	28,8%	0,009
Длительность СН >1 года, n (%)	42,3%	40,0%	56,1%	49,4%	65,7%	32,1%	56,4%	58,5%	65,5%	69,9%	60,7%	0,008
Госпитализация с СН в предыдущие 6 мес., n (%)	25,9%	27,8%	19,0%	27,4%	39,4%	33,3%	24,4%	25,0%	41,4%	44,0%	34,7%	0,217

Продолжение приложения 1

NYHA:													0,104
II, n (%)	14,8%	21,4%	7,1%	10,8%	4,9%	7,1%	7,1%	8,5%	0,0%	4,2%	10,6%		
III, n (%)	37,0%	39,3%	54,8%	54,2%	59,8%	46,4%	54,8%	53,2%	53,3%	41,7%	58,2%		
IV, n (%)	48,1%	39,3%	38,1%	34,9%	35,3%	46,4%	38,1%	38,3%	46,7%	54,2%	31,2%		
GRADE:													0,013
0, n (%)	47,8%	26,8%	44,4%	16,4%	28,0%	38,1%	17,9%	18,2%	28,6%	31,6%	38,8%		
1, n (%)	30,4%	17,1%	16,7%	21,3%	24,0%	19,0%	35,7%	18,2%	28,6%	10,5%	23,9%		
2, n (%)	13,0%	31,7%	25,0%	21,3%	14,7%	14,3%	25,0%	30,3%	9,5%	15,8%	9,7%		
3, n (%)	8,7%	24,4%	13,9%	41,0%	33,3%	28,6%	21,4%	33,3%	33,3%	42,1%	27,6%		
Терапия													
АРНИ на ДГЭ, n (%)	3,8%	13,5%	7,5%	10,3%	6,5%	3,8%	2,4%	0,0%	7,7%	9,5%	6,8%		0,411
ИРАС на ДГЭ, n (%)	61,9%	37,5%	37,1%	43,7%	54,4%	52,4%	40,5%	56,1%	34,8%	61,1%	60,0%		0,045
БАБ на ДГЭ, n (%)	56,5%	42,9%	48,5%	49,3%	61,5%	33,3%	54,5%	55,0%	61,9%	68,4%	57,8%		0,260
АМКР на ДГЭ, n (%)	45,8%	25,5%	31,4%	35,6%	37,2%	20,0%	12,5%	23,3%	36,4%	33,3%	36,8%		0,087
иНГЛТ2 на ДГЭ, n (%)	3,8%	9,4%	12,5%	7,6%	8,6%	7,7%	7,3%	0,0%	7,7%	9,5%	9,9%		0,871
Фуросемид на ДГЭ, n (%)	52,2%	34,0%	27,8%	33,3%	40,5%	29,2%	15,8%	31,0%	55,0%	47,4%	46,2%		0,016
Непетлевой диуретик на ДГЭ, n (%)	7,7%	3,8%	5,0%	3,8%	12,9%	26,9%	7,3%	11,6%	11,5%	14,3%	9,9%		0,066
Комбинированная диуретическая терапия на ДГЭ, n (%)	0,0%	1,9%	2,5%	1,3%	6,5%	3,8%	0%	2,3%	0%	4,8%	3,1%		0,576
Дигоксин на ДГЭ, n (%)	0,0%	1,9%	2,5%	7,7%	9,7%	0,0%	17,1%	11,6%	7,7%	14,3%	5,6%		0,053
Антиаритмики на ДГЭ, n (%)	11,1%	3,7%	9,5%	1,2%	3,8%	0,0%	4,9%	2,3%	7,1%	20,8%	5,4%		0,020
БКК на ДГЭ, n (%)	20,8%	6,4%	16,2%	6,6%	15,9%	28,0%	25,0%	25,6%	25,0%	15,0%	18,4%		0,067
Другие гипотензивные на ДГЭ, n (%)	0,0%	0,0%	2,7%	5,3%	10,2%	12,0%	7,5%	10,3%	4,2%	5,0%	5,9%		0,352
Полипругмазия на ДГЭ:													0,021
Нет/ Малая, n (%)	40,0%	64,0%	52,5%	62,3%	39,8%	63,0%	61,0%	58,1%	50,0%	40,0%	42,1%		
Большая (5–9 ЛС) , n (%)	52,0%	34,0%	45,0%	33,8%	54,8%	33,3%	36,6%	34,9%	50,0%	45,0%	55,3%		
Чрезмерная (≥10 ЛС) , n (%)	8,0%	2,0%	2,5%	3,9%	5,4%	3,7%	2,4%	7,0%	0,0%	15,0%	2,5%		
АРНИ на В1, n (%)	14,3%	19,6%	14,3%	10,7%	8,7%	10,7%	11,9%	4,3%	10,0%	4,2%	9,5%		0,829
ИРАС на В1, n (%)	92,9%	89,3%	85,7%	88,1%	93,2%	100,0%	95,2%	95,7%	76,7%	75,0%	91,8%		0,015
БАБ на В1, n (%)	78,6%	80,4%	78,6%	82,1%	88,3%	75,0%	90,5%	76,6%	86,7%	75,0%	84,7%		0,493
АМКР на В1, n (%)	78,6%	80,4%	66,7%	70,2%	64,1%	82,1%	71,4%	66,0%	50,0%	33,3%	71,2%		0,002
иНГЛТ2 на В1, n (%)	14,3%	16,1%	21,4%	13,1%	20,4%	25,0%	16,7%	14,9%	16,7%	8,3%	14,7%		0,829
Комбинированная диуретическая терапия на В1, n (%)	7,1%	0,0%	4,8%	8,3%	8,9%	10,7%	12,2%	10,6%	3,4%	0,0%	9,6%		0,351
Дигоксин на В1, n (%)	0,0%	0,0%	0,0%	34,5%	32,4%	0,0%	26,2%	25,5%	13,3%	20,8%	3,6%		<0,001

Приложение 2 - Характеристика профилей при поступлении: количественные показатели

Характеристика профилей при поступлении	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	Выраженное снижение СКФ	Гиперкалиемиа	Другие профили	Значение P
Койко-день	9 (7; 10)	8 (7; 10)	7 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (8; 9)	8 (7; 9)	0,452
Возраст, лет	69 (59; 76)	57 (47; 68)	72 (65; 82)	68 (60; 75)	76 (70; 83)	67 (59; 76)	71 (62; 80)	76 (67; 84)	78 (73; 85)	79 (72; 84)	74 (67; 81)	<0,001
Длительность СН, годы	1 (1; 3)	1 (1; 3)	2 (0; 5)	1 (0; 5)	3 (1; 7)	1 (0; 2)	2 (0; 2)	3 (1; 9)	2 (1; 7)	5 (1; 10)	2 (1; 5)	<0,002
Индекс Charlson	6 (4; 7)	4 (3; 6)	6 (5; 7)	5 (4; 7)	7 (5; 8)	6 (4; 7)	5 (3; 7)	6 (5; 7)	7 (6; 8)	8 (7; 9)	6 (5; 8)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,6 (29,4; 33,4)	30,5 (25,5; 33,4)	30,7 (26,1; 35,9)	30,1 (25,2; 35,7)	31,3 (28,1; 35,5)	33,4 (29,7; 38,9)	33,0 (28,9; 38,0)	33,7 (28,3; 38,0)	30,6 (27,8; 35,1)	30,4 (27,8; 34,0)	32,0 (27,2; 36,7)	0,137
ФВ ЛЖ, %	42 (26; 55)	34 (22; 50)	39 (30; 50)	40 (31; 46)	44 (32; 50)	47 (34; 55)	41 (34; 49)	46 (35; 54)	43 (33; 52)	43 (30; 51)	50 (36; 55)	<0,001
ШОКС, баллы	7 (4; 8)	7 (6; 10)	7 (5; 9)	8 (6; 10)	7 (6; 9)	7 (5; 8)	7 (5; 9)	8 (6; 10)	8 (6; 9)	9 (8; 10)	7 (6; 9)	0,032
НЭМ, жесткость, кПА	10,3 (5,3; 33,2)	14,3 (7,9; 23,0)	9,0 (5,8; 30,0)	18,2 (10,5; 32,9)	12,3 (8,1; 25,1)	7,9 (4,4; 14,2)	15,9 (10,4; 21,5)	12,6 (7,0; 19,8)	18,5 (8,9; 27,9)	10,4 (6,5; 35,6)	9,7 (5,8; 23,0)	0,003
НЭМ, CAP score, дБ/м	235,9 ± 77,9	246,6 ± 81,1	239,1 ± 81,0	249,7 ± 80,0	247,2 ± 74,0	274,7 ± 83,5	294,2 ± 84,4	256,1 ± 79,4	212,5 ± 91,0	238,1 ± 71,9	251,2 ± 77,5	0,077
НПВ, см	2,0 (1,7; 2,5)	2,4 (2,0; 2,6)	2,1 (1,7; 2,4)	2,4 (2,2; 2,8)	2,4 (1,9; 2,6)	2,1 (1,8; 2,3)	2,4 (2,2; 2,5)	2,3 (2,2; 2,5)	2,2 (2,0; 2,5)	2,3 (1,9; 2,4)	2,2 (1,8; 2,6)	<0,001
УЗИ-легких, В-линии	26 (6; 39)	28 (10; 45)	23 (10; 50)	26 (14; 51)	24 (10; 36)	25 (11; 30)	27 (12; 42)	23 (14; 35)	38 (20; 48)	25 (13; 40)	19 (8; 38)	0,094

Продолжение приложения 2

БИА, Z 50 Ом	402,9 (349,3; 455,1)	403,2 (334,3; 475,0)	446,3 (391,1; 497,4)	411,0 (348,6; 474,2)	417,3 (359,3; 467,4)	412,5 (365,3; 484,0)	382,1 (335,3; 460,8)	359,3 (329,9; 440,7)	417,2 (372,7; 479,3)	408,7 (353,4; 451,2)	414,9 (366,6; 479,8)	0,063
БИА, фазовый угол 50 Ом	5,10 (4,4; 5,7)	5,00 (4,4; 5,6)	4,80 (4,3; 5,7)	4,70 (4,1; 5,3)	4,80 (4,2; 5,5)	5,10 (4,5; 5,7)	4,90 (4,3; 5,7)	4,60 (4,0; 5,5)	4,30 (3,5; 5,1)	4,35 (4,1; 5,0)	5,0 (4,4; 5,5)	0,064
NT-proBNP, пг/мл	2284 (854; 3248)	2393 (1043; 3529)	2274 (1446; 3483)	2034 (947; 3336)	1757 (938; 2840)	1150 (658; 1521)	1739 (749; 2853)	2053 (1032; 2942)	2008 (1273; 2931)	2577 (1804; 5020)	1460 (718; 2740)	0,012
Гемоглобин, г/л	132 (126; 138)	130 (117; 147)	126 (110; 145)	126 (108; 136)	125 (112; 141)	132 (116; 145)	138 (118; 147)	127 (110; 139)	116 (102; 129)	119 (97; 131)	124 (108; 136)	0,002
Гематокрит, %	40,1% (38,1; 43,2)	39,1% (35,7; 45,1)	38,6% (33,2; 44,2)	38,0% (33,8; 40,9)	38,1% (34,1; 42,8)	40,2% (35,2; 43,2)	41,2% (36,3; 44,1)	38,7% (33,4; 42,7)	36,3% (30,5; 39,3)	36,1% (29,2; 40,3)	37,7% (33,2; 41,3)	0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,1; 7,3)	5,9 (5,1; 7,6)	6,6 (5,5; 9,3)	6,2 (5,2; 6,9)	5,9 (5,2; 7,3)	7,3 (5,6; 8,7)	7,3 (5,6; 8,7)	5,9 (5,2; 8,9)	6,5 (5,4; 8,4)	6,1 (5,4; 8,0)	5,9 (5,1; 7,3)	0,316
Мочевина, ммоль/л	7,0 (5,7; 8,4)	7,1 (5,5; 8,3)	10,7 (7,4; 13,8)	6,7 (5,4; 8,2)	9,0 (7,4; 12,6)	6,5 (5,3; 7,6)	6,0 (4,9; 7,7)	9,0 (7,3; 12,2)	13,5 (10,8; 21,4)	12,4 (9,8; 22,0)	8,4 (6,3; 10,6)	<0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	441,4 (354,1; 511,0)	447,7 (336,0; 540,9)	483,4 (386,2; 623,1)	432,3 (344,6; 523,2)	487,0 (378,8; 599,3)	376,5 (301,2; 524,2)	423,6 (287,9; 522,5)	494,4 (405,7; 565,8)	577,4 (466,1; 670,6)	557,8 (406,2; 678,8)	432,5 (327,9; 517,1)	0,001
Натрий, ммоль/л	142,1 (140,3; 143,7)	141,0 (138,0; 143,2)	141,4 (138,8; 143,9)	141,0 (139,0; 143,0)	142,0 (139,0; 144,0)	142,5 (139,9; 144,8)	142,0 (140,0; 144,0)	142,2 (140,4; 144,0)	141,0 (139,6; 142,8)	138,3 (137,5; 141,6)	141,7 (139,0; 143,1)	0,055
Хлор, ммоль/л	101,5 (99,1; 104,8)	102,3 (99,0; 104,6)	104,0 (101,0; 106,7)	103,9 (101,3; 105,6)	102,5 (100,2; 105,9)	102,7 (99,3; 104,2)	103,0 (100,5; 105,7)	103,2 (99,7; 105,7)	103,4 (99,4; 106,6)	106,8 (103,1; 109,2)	103,4 (100,3; 105,4)	0,024
СРБ, мг/л	14,9 (8,3; 40,4)	14,7 (8,8; 36,8)	51,7 (20,4; 81,8)	18,3 (5,3; 37,6)	12,0 (5,3; 19,1)	19,6 (18,0; 28,5)	7,8 (4,9; 14,0)	24,6 (10,4; 34,3)	15,2 (8,1; 43,4)	14,0 (7,2; 28,0)	7,6 (3,3; 20,3)	0,001

Продолжение приложения 2

Общий белок, г/л	66,9 (63,5; 71,3)	65,4 (61,0; 68,1)	64,6 (60,8; 68,6)	64,0 (59,0; 68,5)	66,7 (62,2; 70,9)	65,9 (61,9; 68,1)	68,5 (64,0; 71,1)	66,2 (60,7; 69,4)	65,4 (62,6; 67,0)	63,8 (57,4; 73,1)	65,3 (60,8; 70,5)	0,397
Альбумин, г/л	36,7 (34,6; 39,2)	35,4 (31,5; 37,2)	37,1 (35,6; 40,4)	36,2 (32,1; 37,7)	37,6 (34,8; 40,7)	35,9 (32,8; 37,8)	37,3 (36,4; 40,2)	34,2 (33,2; 38,3)	34,2 (29,9; 37,4)	34,2 (31,0; 37,4)	36,7 (33,4; 39,1)	0,014
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 (3,0; 5,0)	3,8 (2,9; 4,8)	3,5 (3,1; 4,5)	3,3 (2,6; 3,9)	3,6 (2,9; 4,2)	4,5 (3,7; 5,2)	3,8 (3,3; 4,6)	3,9 (3,1; 4,5)	3,7 (2,9; 4,9)	3,3 (2,6; 4,3)	3,7 (3,1; 4,8)	0,002
Хс-ЛНП, ммоль/л	2,0 (1,6; 2,8)	2,2 (1,7; 2,9)	2,3 (2,0; 3,2)	1,9 (1,4; 2,3)	2,1 (1,5; 2,7)	2,5 (2,2; 3,3)	2,5 (1,9; 3,2)	2,3 (1,8; 3,0)	2,2 (1,8; 3,1)	1,7 (1,6; 2,4)	2,1 (1,7; 2,9)	0,001
Терапия												
ИРАС на ДГЭ, % от целевой	25% (0; 50)	0% (0; 12)	0% (0; 25)	0% (0; 25)	8% (0; 33)	25% (0; 33)	0% (0; 33)	12% (0; 33)	0% (0; 19)	15% (0; 32)	17% (0; 33)	0,006
БАБ на ДГЭ, % от целевой	25% (0; 50)	0% (0; 25)	0% (0; 25)	0% (0; 50)	25% (0; 50)	0% (0; 31)	12% (0; 50)	25% (0; 50)	25% (0; 25)	25% (0; 25)	25% (0; 50)	0,299
АМКР на ДГЭ, % от целевой	0% (0; 50)	0% (0; 25)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 0)	0% (0; 0)	0% (0; 0)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0,155
Фуросемид на ДГЭ, мг	5 (0; 40)	0 (0; 10)	0 (0; 10)	0 (0; 20)	0 (0; 20)	0 (0; 20)	0 (0; 0)	0 (0; 20)	10 (0; 50)	0 (0; 20)	0 (0; 20)	0,024
Количество базисных препаратов на ДГЭ	2 (1; 3)	1 (0; 2)	2 (0; 2)	1 (0; 2)	2 (1; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	2 (0; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,007
Общее количество препаратов на ДГЭ	6 (4; 7)	3 (0; 6)	4 (2; 6)	4 (1; 6)	5 (3; 7)	4 (2; 6)	4 (2; 6)	4 (1; 6)	5 (3; 7)	5 (4; 6)	5 (4; 7)	<0,001
Simple GDMT шкала на ДГЭ, баллы	3 (1; 5)	2 (0; 4)	3 (0; 4)	2 (0; 4)	3 (1; 5)	2 (0; 3)	2 (0; 3)	2 (0; 4)	3 (0; 4)	3 (2; 5)	3 (2; 5)	0,085
Средняя дозировка на ДГЭ, %	22% (8; 31)	6% (0; 22)	16% (0; 25)	19% (0; 38)	21% (1; 33)	19% (0; 25)	12% (0; 25)	14% (0; 25)	17% (0; 27)	21% (12; 31)	20% (7; 31)	0,088
ИРАС на В1, % от целевой	25% (12; 38)	21% (12; 25)	21% (12; 25)	17% (8; 25)	17% (12; 25)	25% (25; 50)	25% (17; 25)	25% (12; 29)	17% (8; 25)	12% (6; 14)	25% (12; 33)	<0,001
Динамика ИРАС на В1, % от целевой	0% (-12; 12)	12% (0; 25)	12% (0; 21)	6% (0; 12)	0% (-15; 12)	12% (-4; 33)	12% (0; 25)	12% (-17; 25)	0% (0; 29)	0% (-20; 12)	4% (0; 18)	0,024
БАБ на В1, % от целевой	25% (22; 50)	25% (12; 25)	25% (8; 25)	25% (22; 50)	25% (25; 50)	25% (9; 50)	25% (25; 50)	25% (19; 50)	25% (16; 25)	25% (9; 25)	25% (24; 50)	0,002

Продолжение приложения 2

Динамика БАБ на В1, % от целевой	0% (-16; 25)	0% (0; 12)	0% (0; 25)	0% (0; 25)	12% (0; 25)	0% (0; 28)	12% (0; 25)	0% (0; 25)	0% (0; 25)	0% (-25; 9)	0% (0; 25)	0,285
АМКР на В1, % от целевой	50% (50; 50)	50% (50; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (50; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	25% (0; 50)	0% (0; 50)	50% (0; 50)	0,012
Динамика АМКР на В1, % от целевой	0% (0; 50)	50% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	0,129
Динамика иНГЛТ2 на В1, % от целевой	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0% (0-0)	0,642
Фуросемид на В1, мг	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 60)	60 (40; 60)	60 (40; 80)	80 (60; 100)	60 (40; 100)	60 (40; 80)	0,306
Количество базисных препаратов на В1	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (3; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	0,014
Simple GDMT шкала на В1, баллы	4 (3; 5)	4 (4; 5)	4 (2; 6)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 6)	4 (3; 5)	4 (2; 5)	4 (2; 4)	2 (1; 4)	4 (3; 5)	0,003
Динамика баллов по шкале Simple GDMT на В1	1 (-1; 3)	3 (0; 4)	2 (0; 3)	1 (0; 3)	1 (-1; 3)	2 (1; 5)	2 (1; 4)	2 (0; 4)	1 (-1; 3)	0 (-1; 1)	1 (0; 2)	0,023
Средняя дозировка на В1, %	30% (20; 39)	22% (19; 31)	23% (13; 42)	28% (20; 33)	27% (16; 38)	31% (24; 44)	25% (19; 33)	25% (15; 31)	20% (12; 31)	10% (6; 25)	25% (19; 37)	<0,001
Динамика средней дозировки на В1, % от целевой	10% (-6; 19)	16% (3; 22)	10% (0; 25)	4% (-5; 19)	6% (-9; 21)	10% (0; 42)	12% (0; 23)	12% (0; 23)	6% (-7; 16)	1% (-6; 6)	6% (-4; 21)	0,268

Приложение 3 - Характеристика профилей при выписке, качественные показатели

Характеристика профилей при выписке	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	Выраженное снижение СКФ	Гиперкалиемиа	Другие профили	Значение Р
NYHA:													0,185
I, n (%)	9,1%	3,6%	0,0%	5,0%	11,3%	5,8%	4,8%	3,6%	6,7%	2,3%	0,0%	6,0%	
II, n (%)	39,4%	46,4%	60,0%	45,0%	62,9%	53,6%	54,2%	51,1%	33,3%	45,5%	11,1%	58,6%	
III, n (%)	42,4%	46,4%	40,0%	45,0%	21,0%	37,7%	36,1%	38,8%	60,0%	50,0%	88,9%	32,8%	
IV, n (%)	9,1%	3,6%	0,0%	5,0%	4,8%	2,9%	4,8%	6,5%	0,0%	2,3%	0,0%	2,6%	
GRADE:													0,150
0, n (%)	66,7%	78,6%	40,0%	44,4%	44,0%	69,2%	39,4%	38,7%	44,4%	65,0%	75,0%	63,8%	
1, n (%)	0,0%	7,1%	30,0%	33,3%	32,0%	17,9%	39,4%	29,3%	33,3%	10,0%	0,0%	15,9%	
2, n (%)	25,0%	7,1%	10,0%	11,1%	16,0%	2,6%	9,1%	18,7%	22,2%	10,0%	0,0%	14,5%	
3, n (%)	8,3%	7,1%	20,0%	11,1%	8,0%	10,3%	12,1%	13,3%	0,0%	15,0%	25,0%	5,8%	
Терапия													
АРНИ на В2, n (%)	28,1%	16,7%	5,0%	20,0%	23,8%	16,4%	19,0%	17,4%	20,0%	6,5%	22,2%	16,8%	0,464
ИРАС на В2, n (%)	96,9%	93,3%	80,0%	80,0%	92,1%	83,6%	92,9%	88,2%	100,0%	56,5%	66,7%	88,2%	<0,001
БАБ на В2, n (%)	84,4%	90,0%	70,0%	85,0%	87,3%	93,2%	90,6%	91,0%	93,3%	95,7%	77,8%	87,4%	0,196
АМКР на В2, n (%)	87,9%	56,7%	70,0%	85,0%	85,7%	75,3%	77,6%	80,0%	73,3%	47,8%	33,3%	65,5%	<0,001
иНГЛТ2 на В2, n (%)	28,1%	33,3%	30,0%	25,0%	27,0%	34,2%	28,2%	25,7%	33,3%	17,4%	11,1%	19,3%	0,537
Комбинированная диуретическая терапия на В2, n (%)	12,5%	16,7%	5,0%	30,0%	12,7%	11,0%	5,9%	16,0%	6,7%	17,4%	11,1%	17,6%	0,223
Дигоксин на В2, n (%)	0,0%	10,0%	35,0%	5,3%	1,6%	2,7%	42,4%	38,2%	20,0%	11,1%	10,9%	11,0%	<0,001
АРНИ при выписке, n (%)	33,3%	26,7%	20,0%	35,0%	31,7%	31,5%	29,4%	26,2%	26,7%	10,9%	22,2%	23,5%	0,483
ИРАС при выписке, n (%)	100%	96,7%	95,0%	95,0%	95,2%	95,9%	97,6%	95,9%	100,0%	63,0%	77,8%	93,3%	<0,001
БАБ при выписке, n (%)	87,9%	90,0%	80,0%	85,0%	88,9%	95,9%	97,6%	95,9%	100,0%	95,7%	77,8%	89,9%	0,026

Продолжение приложения 3

АМКР при выписке, n (%)	93,9%	73,3%	80,0%	90,0%	90,5%	84,9%	85,9%	85,5%	66,7%	39,1%	22,2%	69,7%	<0,001
иНГЛТ2 при выписке, n (%)	36,4%	36,7%	45,0%	30,0%	34,9%	45,2%	31,8%	35,2%	46,7%	23,9%	55,6%	25,2%	0,187
Диуретики при выписке:													0,507
Отсутствие, n (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,0%	2,4%	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	2,5%	
Непетлевой, n (%)	3,0%	0,0%	0,0%	5,0%	3,2%	1,4%	3,5%	0,7%	13,3%	4,3%	0,0%	5,0%	
Петлевой, n (%)	90,9%	86,7%	100,0%	90,0%	84,1%	87,7%	90,6%	91,0%	86,7%	82,6%	88,9%	80,7%	
Комбинированная терапия, n (%)	6,1%	13,3%	0,0%	5,0%	11,1%	11,0%	3,5%	8,3%	0,0%	10,9%	11,1%	11,8%	
Дигоксин при выписке, n (%)	0,0%	0,0%	30,0%	5,0%	4,8%	5,5%	40,0%	29,7%	20,0%	11,1%	11,1%	9,2%	<0,001
Антиаритмики при выписке, n (%)	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,5%	6,9%	2,4%	1,4%	0,0%	9,1%	0,0%	3,5%	0,020
БКК при выписке, n (%)	6,2%	17,2%	10,5%	16,7%	9,8%	5,6%	7,1%	8,6%	14,3%	22,7%	22,2%	15,9%	0,119
Другие гипотензивные при выписке, n (%)	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	4,9%	1,4%	2,4%	3,6%	0,0%	2,3%	11,1%	5,3%	0,721
Препараты железа при выписке, n (%)	15,6%	6,9%	15,8%	27,8%	16,4%	19,4%	25,0%	22,9%	21,4%	40,9%	22,2%	23,9%	0,125
Полипрагмазия при выписке:													0,423
Нет/ Малая, n (%)	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	7,9%	4,1%	1,2%	0,7%	0,0%	4,3%	11,1%	5,1%	
Большая (5–9 ЛС), n (%)	93,9%	86,7%	90,0%	94,7%	76,2%	82,2%	83,5%	84,7%	100,0%	82,6%	77,8%	81,2%	
Чрезмерная (≥10 ЛС), n (%)	6,1%	10,0%	10,0%	5,3%	15,9%	13,7%	15,3%	14,6%	0,0%	13,0%	11,1%	13,7%	

Приложение 4 - Характеристика профилей при выписке, количественные показатели

Характеристика профилей при выписке	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС 60-70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП нет СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ >59 Калий ≤5,5	САД 90-140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	САД >140 ЧСС >70 ФП да СКФ 30-59 Калий ≤5,5	Выраженное снижение СКФ	Гиперкалиемия	Другие профили	Значение P
ШОКС, баллы	3 (3; 5)	4 (2; 5)	5 (4; 6)	4 (3; 5)	4 (3; 6)	4 (2; 5)	4 (2; 5)	5 (3; 6)	5 (4; 6)	4 (2; 5)	4 (3; 4)	3 (2; 5)	0,122
Динамика ШОКС, баллы	-3 (-4; -1)	-3 (-4; -1)	-5 (-6; -3)	-3 (-5; -1)	-3 (-4; -1)	-3 (-5; -2)	-4 (-5; -2)	-4 (-5; -2)	-2 (-4; -1)	-4 (-5; -2)	-5 (-5; -5)	-3 (-5; -2)	0,058
НЭМ, жесткость, кПА	8,2 (4,3; 23,9)	6,4 (4,2; 13,9)	11,2 (8,6; 24,4)	11,8 (9,8; 15,5)	9,0 (4,8; 13,3)	8,0 (4,8; 23,9)	9,4 (6,7; 16,8)	9,0 (5,9; 17,6)	7,4 (4,5; 13,3)	6,5 (5,0; 19,5)	5,0 (4,0; 8,9)	7,2 (4,8; 11,4)	0,249
Динамика НЭМ, жесткости, кПА	-2,3 (-10,0; 0,0)	-1,2 (-3,2; 0,1)	-7,3 (-11,5; -3,2)	-4,0 (-9,9; -0,4)	-2,6 (-9,8; 0,5)	-0,9 (-6,2; 1,3)	-4,3 (-14,6; -1,3)	-5,7 (-12,0; -0,6)	-2,4 (-3,7; -0,4)	-0,6 (-3,3; 0,6)	-1,8 (-2,1; -1,6)	-2,1 (-7,1; -0,1)	0,071
НЭМ, CAP score, дБ/м	217 (175; 301)	230 (186; 327)	208 (190; 245)	270 (182; 330)	244 (159; 297)	218 (163; 283)	250 (182; 316)	271 (218; 310)	299 (272; 323)	198 (165; 232)	220 (151; 281)	251 (207; 303)	0,047
НПВ, см	1,9 (1,6; 2,3)	1,7 (1,6; 2,0)	2,4 (2,0; 2,5)	2,1 (1,7; 2,4)	2,1 (1,7; 2,2)	1,8 (1,6; 2,2)	2,1 (1,8; 2,3)	2,1 (1,8; 2,4)	2,0 (1,8; 2,1)	1,7 (1,5; 2,1)	2,2 (1,9; 2,5)	1,9 (1,6; 2,2)	0,010
Динамика НПВ, см	-0,1 (-0,2; 0,0)	-0,1 (-0,3; 0,0)	-0,3 (-0,4; -0,2)	-0,3 (-0,4; 0,0)	-0,1 (-0,5; 0,0)	-0,1 (-0,4; 0,0)	-0,3 (-0,5; -0,1)	-0,3 (-0,5; -0,1)	-0,2 (-0,3; -0,0)	-0,1 (-0,3; 0,0)	0,0 (-0,2; 0,1)	-0,2 (-0,4; -0,1)	0,018
УЗИ-легких, В-линии	7 (2; 18)	5 (2; 9)	6 (1; 11)	12 (4; 20)	7 (2; 17)	8 (1; 23)	15 (6; 29)	11 (4; 19)	8 (5; 11)	13 (8; 22)	14 (13; 29)	7 (2; 19)	0,050
Динамика УЗИ-легких, В-линии	-4 (-13; -1)	-12 (-25; -3)	-12 (-20; -6)	-10 (-20; -3)	-8 (-18; -4)	-8 (-18; -2)	-17 (-30; -5)	-12 (-22; -5)	-16 (-22; -10)	-9 (-23; -3)	-7 (-19; -7)	-8 (-20; -4)	0,135
БИА, Z 50 Ом	471 (413; 523)	482 (473; 572)	506 (445; 528)	422 (380; 505)	472 (377; 506)	488 (412; 554)	456 (399; 525)	455 (390; 522)	395 (352; 473)	499 (435; 545)	462 (408; 465)	464 (413; 524)	0,277
Динамика БИА, Z 50 Ом	50,8 (8,7; 84,6)	81,9 (35,3; 98,1)	67,5 (38,6; 115,5)	53,3 (15,0; 77,1)	56,0 (13,6; 75,3)	36,8 (14,6; 87,3)	48,8 (17,4; 100,3)	55,5 (23,5; 103,1)	46,3 (-18,8; 51,9)	58,9 (15,4; 88,2)	-32,4 (-48,2; 9,5)	36,3 (11,6; 78,9)	0,060

Продолжение приложения 4

БИА, фазовый угол 50 Ом	5,8 (5,0; 6,3)	4,8 (4,6; 5,1)	6,0 (4,2; 6,2)	5,3 (5,1; 5,4)	5,5 (5,1; 6,3)	5,3 (4,4; 5,7)	5,3 (4,6; 5,9)	5,1 (4,5; 5,5)	4,7 (4,4; 5,4)	5,2 (4,2; 5,9)	4,5 (4,2; 4,7)	5,3 (4,6; 5,9)	0,116
Динамика БИА, фазовый угол 50 Ом	0,3 (0,1; 0,7)	0,2 (0,1; 0,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,2 (-0,1; 0,7)	0,5 (0,1; 0,8)	0,4 (0,1; 0,7)	0,6 (0,1; 0,8)	0,2 (-0,1; 0,7)	0,0 (-0,2; 0,5)	0,4 (0,1; 0,7)	0,4 (0,1; 0,4)	0,3 (-0,1; 0,6)	0,136
NT-proBNP, пг/мл	990 (151; 3069)	1422 (555; 2244)	1305 (724; 1795)	2057 (1297; 2811)	1695 (682; 2649)	1472 (809; 2856)	1353 (595; 2331)	1444 (805; 2211)	1434 (1080; 1715)	2390 (1282; 3328)	1434 (670; 2280)	1458 (542; 2228)	0,351
Динамика NT-proBNP, %	-52,5% (-85,6; 0,8)	-28,4% (-46,6; -5,6)	-20,9% (-35,8; 7,8)	-6,6% (-51,6; 19,0)	-15,8% (-45,4; 7,2)	-33,6% (-52,6; 17,2)	-25,6% (-48,6; 15,6)	-16,0% (-42,0; 0,8)	-12,7% (-45,8; 13,1)	-6,4% (-46,8; 49,8)	-9,2% (-57,4; 2,9)	-14,1% (-52,3; 40,6)	0,836
Терапия													
ИРАС на В2, % от целевой	25% (12; 50)	25% (12; 33)	25% (11; 27)	17% (11; 27)	25% (12; 25)	17% (12; 25)	25% (12; 33)	25% (12; 25)	25% (12; 33)	12% (0; 25)	12% (0; 50)	25% (12; 50)	0,002
БАБ на В2, % от целевой	25% (25; 25)	38% (25; 50)	38% (0; 50)	25% (22; 50)	25% (25; 50)	25% (25; 50)	50% (25; 50)	38% (25; 50)	25% (25; 62)	25% (25; 50)	25% (12; 25)	25% (25; 50)	0,015
АМКР на В2, % от целевой	50% (50; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 100)	50% (50; 100)	50% (50; 50)	50% (50; 50)	50% (50; 50)	50% (50; 50)	50% (25; 75)	0% (0; 50)	0% (0; 50)	50% (0; 50)	<0,001
Фуросемид на В2, мг	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	70 (60; 90)	60 (50; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	80 (60; 120)	40 (20; 80)	60 (40; 80)	0,012
Количество базисных препаратов на В2	3 (3; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (3; 3)	3 (2; 3)	3 (3; 3)	3 (2; 3)	3 (3; 4)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	<0,001
Simple GDMT шкала на В2, баллы	5 (4; 6)	4 (3; 6)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	4 (4; 6)	4 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 6)	5 (4; 7)	3 (2; 4)	4 (1; 4)	4 (3; 6)	<0,001
Средняя дозировка на В2, %	31% (25; 42)	30% (19; 50)	38% (21; 51)	31% (23; 60)	31% (22; 44)	31% (22; 47)	31% (25; 44)	32% (23; 44)	44% (24; 60)	21% (9; 31)	16% (6; 21)	27% (19; 41)	<0,001
ИРАС при выписке, % от целевой	25% (17; 50)	25% (14; 46)	25% (12; 37)	21% (12; 27)	25% (12; 25)	25% (12; 25)	25% (12; 33)	25% (12; 25)	25% (19; 33)	12% (0; 25)	25% (8; 50)	25% (12; 50)	<0,001
Динамика ИРАС к выписке, % от целевой	12% (0; 25)	0% (-12; 17)	6% (-8; 25)	0% (-6; 16)	12% (0; 17)	12% (0; 25)	12% (0; 25)	12% (-12; 25)	-8% (-19; 19)	0% (0; 18)	6% (-6; 22)	12% (0; 25)	0,433
БАБ при выписке, % от целевой	25% (25; 50)	50% (25; 50)	25% (22; 50)	25% (22; 50)	25% (25; 50)	25% (25; 50)	50% (25; 50)	50% (25; 75)	50% (25; 62)	25% (25; 50)	50% (12; 50)	25% (25; 50)	<0,001
Динамика БАБ к выписке, % от целевой	25% (0; 50)	0% (-3; 25)	6% (0; 25)	12% (0; 25)	19% (0; 25)	25% (0; 25)	25% (0; 50)	25% (0; 50)	0% (-12; 38)	19% (0; 25)	12% (-19; 34)	0% (0; 25)	0,084

Продолжение приложения 4

АМКР при выписке, % от целевой	50% (50; 50)	50 (12; 50)	50 (50; 62)	50 (50; 100)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (50; 50)	50 (0; 50)	0% (0; 50)	0% (0; 0)	50% (0; 50)	<0,001
Динамика АМКР к выписке, % от целевой	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	50% (0; 50)	0% (-50; 0)	0% (0; 0)	0% (0; 50)	<0,001
Фуросемид при выписке, мг	60 (40; 80)	50 (40; 80)	40 (40; 60)	60 (40; 90)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	60 (40; 80)	80 (60; 100)	40 (20; 80)	60 (40; 80)	0,120
Динамика Фуросемида за время госпитализации, мг	40 (20; 60)	40 (20; 80)	40 (20; 60)	40 (10; 80)	40 (20; 80)	40 (20; 60)	40 (40; 70)	40 (20; 70)	40 (30; 60)	60 (20; 80)	30 (5; 40)	40 (20; 72,5)	0,807
Количество базисных препаратов при выписке	3 (3; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (3; 3)	3 (3; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 4)	3 (3; 4)	2 (1; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	<0,001
Общее количество препаратов при выписке	7 (6; 8)	7 (7; 9)	7 (7; 8)	7 (7; 8)	7 (6; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 9)	8 (7; 8)	8 (6; 9)	7 (5; 7)	7 (6; 9)	0,199
Simple GDMT шкала при выписке, баллы	6 (4; 8)	5 (4; 7)	6 (4; 6)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	6 (4; 7)	5 (5; 7)	5 (4; 7)	6 (4; 7)	3 (2; 5)	5 (3; 5)	5 (4; 6)	<0,001
Динамика баллов по шкале Simple GDMT к выписке	2 (0,5; 5,5)	2 (0,5; 4)	4 (2; 4)	0,5 (0; 2)	3 (1; 4)	3 (2; 4)	3 (1; 5)	2 (1; 5)	3 (1; 4)	1,5 (0; 2)	2 (2; 3,5)	2 (0; 4)	<0,001
Средняя дозировка при выписке, %	38% (27; 50)	36% (26; 53)	40% (29; 52)	33% (28; 48)	33% (25; 48)	43% (22; 56)	38% (28; 50)	38% (28; 53)	50% (20; 60)	21% (9; 38)	41% (15; 44)	29% (21; 47)	<0,001
Динамика средней дозировки к выписке, % от целевой	16% (5; 33)	15% (-2; 34)	22% (6; 38)	11% (-2; 19)	19% (3; 31)	21% (12; 33)	25% (6; 36)	19% (2; 38)	19% (9; 31)	9% (-3; 19)	21% (14; 34)	9% (0; 26)	0,021