

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Москва 2026

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Института клинической медицины медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки и высшего образования РФ

**Научный руководитель:**

**Кобалава Жанна Давидовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Козиолова Наталья Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

**Кожевникова Мария Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетский клинический центр им. В. В. Виноградова (филиал) РУДН)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.*

**Ученый секретарь диссертационного совета**

**ПДС 0300.004**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Сафарова Айтен Фуад кызы**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Поляков Д.С. и др., 2021]. Квадротерапия СН может снизить риск смерти на 73% за 2 года применения [Vaduganathan M. et al., 2020], 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 [Шляхто Е. В. и др., 2025, Malgie J. et al., 2025]. Ключевыми барьерами для ОМТ предполагаются неприверженность пациентов к терапии [Cotter G. et al., 2024], клиническая инерция [Savarese G. et al., 2024] и физиологические барьеры, для которых предложено фенотипировать пациентов по гемодинамике и почечной функции [Rosano G.M.C. et al., 2021]. Интегральные шкалы базисной терапии ХСН, как метрика интенсивности терапии [Abraham W. et al., 2020], могут помочь в объективизации ее оценки и прогноза пациента [Matsukawa R. et al., 2023], преодолении барьеров [Lee W.S. et al., 2024]. Другим перспективным методом являются протоколы терапии [Tang A. et al., 2024].

Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) затрагивает значительное число пациентов [Savarese G. et al., 2023] и наносит наибольший прямой экономический ущерб [Osenenko K. et al., 2021]. Госпитализация при ОДХСН и «уязвимый» период после нее связаны с крайне неблагоприятным прогнозом [Виллевалде С.В. и др., 2021, Deniau V. et al., 2023]. Ведение пациента в период ОДХСН концентрируется вокруг устранения застоя, который является одним из главных факторов риска нежелательных исходов [Кобалава Ж.Д. и др., 2022] и одним из барьеров для ОМТ. При этом диуретикоцентрический подход не приводит к улучшению исходов заболевания [Biegus J. et al., 2024]. Напротив, интенсивное назначение препаратов базисной терапии при ОДХСН безопасно и улучшает прогноз [Mebazaa A. et al., 2022], независимо от ФВ ЛЖ [Pagnesi M. et al., 2023]. В связи с этим оптимизация базисной терапии при ОДХСН получила высокий класс рекомендаций, а подход нейрогуморальной блокады стал ключевым [Biegus J. et al., 2024, Čelutkienė J. et al., 2025]. В реальной практике госпитальный период является критическим для оптимизации терапии [Shahid I. et al., 2025] и определяющим для амбулаторного этапа [Shoji S. et al., 2024]. 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 [Badwan O.Z. et al., 2024, Echeverría L. et al., 2025]. В целом, отмечается недостаточное назначение базисной терапии СН у пациентов при выписке, в малых дозах [Ендубаева Г.В. и др., 2023, Fujimoto Y. et al., 2025], как и низкая приверженность пациентов с ХСН к приему терапии [Окунев И.М. и др., 2022], но при этом отмечается

положительное прогностическое влияние ОМТ [Echeverría L.E. et al., 2025, Fujimoto Y. et al., 2025].

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 [Radhoe S.P. et al., 2023, Musella F. et al., 2023]. Для неприверженности обсуждается вопрос выбора, валидации метода оценки и несогласованности результатов [Окунев И.М. et al., 2022]. Интегральные шкалы базисной терапии СН многообразны и гетерогенны [Bhatt A.S. and Fiuzat M. 2024, Khan M.S. et al., 2024], а их валидность ограничена, практически нет сравнения шкал [Steverson A. et al., 2025]. Таким образом, не известна оптимальная интенсивность терапии при госпитализации и способ ее оценки. Использование специальных протоколов по интенсификации терапии СН [Yan C.L. et al., 2024, Velasco C.M. et al., 2025] сопряжено со сложностью и индивидуальностью титрации, отсутствует единый общепринятый подход. Влияние застоя, как барьера для терапии СН, изучено в единичных работах [Berg D.D. et al., 2021]. 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 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 эулемии 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/1,73м<sup>2</sup> 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/1,73м<sup>2</sup> 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 К2 -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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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

Исследование проводилось на базе скорпомощного Центра Сердечной Недостаточности (ЦСН), среди пациентов госпитализированных с ОДХСН с 01.11.2020 по 01.07.2023. Проспективная наблюдательная часть исследования была посвящена особенностям назначения и роли базисной терапии СН, барьерам к ней. Во второй части исследования пациентам производилась протоколированное интенсивное назначение базисной терапии в период стабилизации ОДХСН и после выписки.

ХСН диагностировали на основании рекомендаций Российского кардиологического общества [Терещенко С.Н. и др., 2020]. 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.

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.

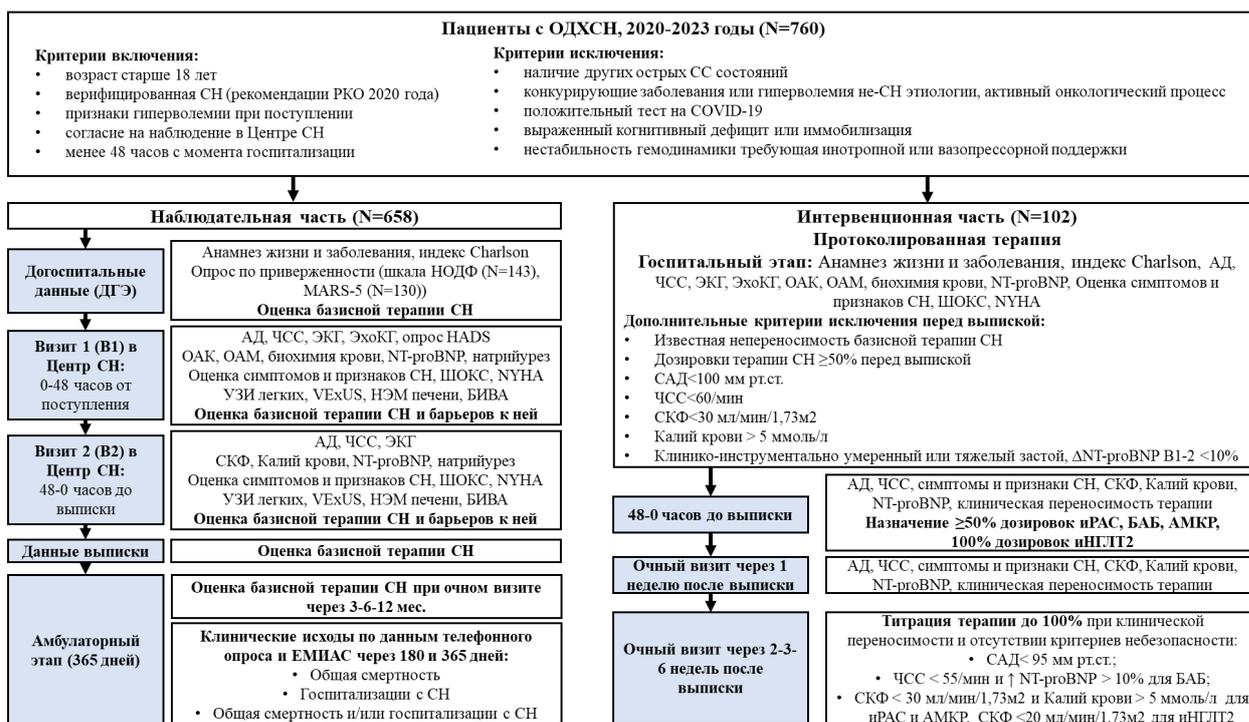


Рисунок 1 - Дизайн исследования

**В наблюдательной части проводилась оценка базисной терапии СН на догоспитальном этапе (ДГЭ), Визите 1 в ЦСН (B1) и Визите 2 (B2), и по данным выписного эпикриза (при выписке) и амбулаторно при очных визитах на 3-6-12 месяцы после выписки. Терапия оценивалась качественно и количественно (в % от целевой дозы). Интегральная оценка терапии при выписке производилась по шкалам sGDMT [Matsukawa R. et al. 2023], Kansas City Medical Optimization score (KCMO) [Khan M.S. et al. 2024], Heart failure therapeutic score (QUAD) [Savage H.O. et al. 2023], Optimization Potential Score (OPS) [Verma A. et al. 2023] и шкале GDMT optimization score [Bhatt A.S. et al. 2021]. Шкалы представлены на Рисунке 2. Для описания терапии на остальных визитах 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% $\geq 50\%$	1 2	иАПФ/БРА/АРНИ	1-99% 100%	1 2	иАПФ*/АРНИ	1-49% $\geq 50\%$	1 4
АРНИ	1-100%	3	АРНИ	1-99% 100%	1 2	БАБ	1-49% $\geq 50\%$	1 4
БАБ	1-49% $\geq 50\%$	1 2	БАБ	1-99% 100%	1 2	АМКР	1-49% $\geq 50\%$	1 4
АМКР	1-100%	2	АМКР	1-99% 100%	1 2	иНГЛГТ2	$\geq 50\%$	4
иНГЛГТ2	1-100%	2	иНГЛГТ2	100%	2	Вес	Квадротерапия	8
Сумма		0-9	Сумма		0-10	Сумма		0-24

\* В анализ включены БРА с учетом СНсФВ

**KCMO Score**

Сумма дозировок в % от целевой для всех классов препаратов\*  $\times 100 = 0-100$  баллов

Число классов препаратов, не противопоказанных для пациента

\* АМКР: 0% или 100%

**GDMT optimization score**

Инициация класса терапии или  
**+1 балл** Повышение дозировки или  
Смена иАПФ/БРА на АРНИ

Отмена класса терапии или  
**-1 балл** Снижение дозировки или  
Смена АРНИ на иАПФ/БРА

Сумма от -4 до +4 баллов за госпитализацию

Рисунок 2 - Интегральные шкалы базисной терапии СН

Характеристика и основные показатели пациентов наблюдательной части представлены в Таблице 1. Также отмечалась высокая частота застоя при выписке.

Таблица 1- Характеристика пациентов наблюдательной части исследования (N=658)

Параметр	При поступлении	Перед выпиской
Мужской пол, n (%)	379 (57,6%)	-
Возраст, годы (Me (IQR))	72 (63–81)	-
Курение, n (%)	181 (27,5%)	-
СН de novo, n (%)	198 (30,1%)	-
Анамнез ГБ, n (%)	613 (93,2%)	-
ИБС в анамнезе, n (%)	340 (51,7%)	-
ИМ в анамнезе, n (%)	249 (37,8%)	-
ФП, n (%)	453 (68,8%)	-
Сахарный диабет, n (%)	233 (35,4%)	-
ОНМК в анамнезе, n (%)	118 (17,9%)	-
ХОБЛ/Астма в анамнезе, n (%)	136 (20,7%)	-
Индекс Charlson, баллы (Me (IQR))	6 (5–7)	-
ФВ ЛЖ, % (Me (IQR))	44 (32–54)	-
СНнФВ, n (%)	303 (46,0%)	-
СНунФВ, n (%)	114 (17,3%)	-
СНсФВ, n (%)	241 (36,6%)	-
САД, мм рт.ст. (Me (IQR))	129 (114–150)	120 (110–130)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	83 (69–103)	77 (68–90)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (Me (IQR))	58 (46–72)	57 (44–72)
Калий, ммоль/л (Me (IQR))/ (M (±SD))	4,38 (4,00–4,72)	4,33±0,56
NT-proBNP, ммоль/л (Me (IQR))	1803 (880–3148)	1494 (653–2412)
ШОКС, баллы (Me (IQR))	7 (6–9)	4 (2–5)
ФК:		
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%)

**Наличие барьеров к назначению или титрации препаратов базисной терапии СН** определялось на основании абсолютных и относительных противопоказаний в соответствии в действовавшими клиническими рекомендациями и данными литературы. Оценивались противопоказания специфичные для отдельных классов препаратов ОМТ. Параметры гемодинамики и функции почек рассматривались как общими барьерами и представлены в Таблице 2. Острое почечное повреждение (ОПП) в зависимости от стадии считалась как абсолютным, так и относительным противопоказанием. 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/1,73м<sup>2</sup>) и уровня калия крови (≤5,5 и >5,5 ммоль/л) выделялись 7 [Rosano G.M.C. et al. 2021], 11 [Rosano G.M.C. et al. 2021] и 108 фенотипов при полном профилировании. Также использовался подход с выделением фенотипов по гемодинамике с использованием медианных значений по САД и ЧСС [Мареев В.Ю. и др., 2021].

Барьером к применению ОМТ считалась **неприверженность к терапии**, оцененная с помощью опросника «Шкала приверженности НОДФ» [Марцевич С.Ю. и др., 2020] и опросника MARS-5 [Tommelein E. et al. 2014]. Дополнительно пациентам предлагалось ответить на вопрос, как они знают свою терапию (5 вариантов), и на вопрос о зависимости от окружающих в приеме терапии амбулаторно (3 варианта).

Нежелательные клинические исходы оценивались при структурированном телефонном опросе и по данным Единой медицинской информационно-аналитической системы Москвы (ЕМИАС). Конечными точками на 180 и 365 дни были смерть по всем причинам (15,3% и 24,3%), госпитализация с СН (24,3% и 32,5%), и комбинированный исход, который включал общую смертность и/или госпитализации с СН (35,4% и 49,2%).

Таблица 2 - Общие барьеры к назначению и титрации базисной терапии СН

Группа препаратов	Гемодинамические барьеры		Почечные барьеры	
	Абсолютные / Относительные		Абсолютные / Относительные	
	САД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	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	-

Характеристика пациентов интервенционной части (протоколированное назначение терапии) представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика пациентов в интервенционном исследовании (N=102)

Параметр	При поступлении	При выписке
Мужской пол, n (%)	84 (82,4)	-
Возраст, годы (M (±SD))	65 ± 12	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me (IQR))	27,7 (25,2–30,9)	-
Курение, n (%)	46 (45,1%)	-
СН de novo, n (%)	22 (21,6%)	-
Анамнез ГБ, 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)	-
СНнФВ, n (%)	74 (72,5%)	-
СНунФВ, n (%)	4 (3,9%)	-
СНсФВ, n (%)	24 (23,5%)	-
САД, мм рт.ст. (M (±SD) / (Me (IQR))	127 ± 18	122 (112–127)
ЧСС, уд/мин (Me (IQR))	88 (79–99)	72 (68–84)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (M (±SD) / Me (IQR))	60 ± 19	63 (51–80)
Калий, ммоль/л (M (±SD))/ (Me (IQR))	4,38 ± 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%)

Отобраным пациентам, получавшим субоптимальную базисную терапию до выписки, назначались половинные дозировки 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. При переносимости терапии и отсутствии критериев небезопасности дозировки удваивались со 2 недели вплоть до достижения целевых. Отмечается, что пациенты в этой части исследования были старше, имели ниже ФВ ЛЖ и больший уровень NT-proBNP, больше баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при поступлении, но СКФ при выписке и ФК были лучше, чем в группе наблюдательного 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 данные представлены как Me (IQR) при ненормальном распределении и как  $M \pm SD$  при нормальном распределении, категориальные как  $n$  (%). Были использованы критерии и методы: Колмогорова-Смирнова, U-критерий Манна-Уитни, Фридмана с апостериорными сравнениями, Коновера-Имана с поправкой Холма, хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, ранговой корреляции Спирмена, ROC-анализ, логистический и линейный регрессионный анализ, одно- и многофакторный анализ Кокса, в т. ч. с тестом взаимодействия, методом с пенальтизированными сплайнами (penalized splines), оценкой Harrell's C-индекс и его сравнением методом DeLong, коллинеарность исключалась значением Variance Inflation Factor  $< 2,5$ , построение кривых выживаемости Каплана-Мейера и оценкой лог-рангового критерия. Значимым считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Базисная терапия СН по данным наблюдательного исследования

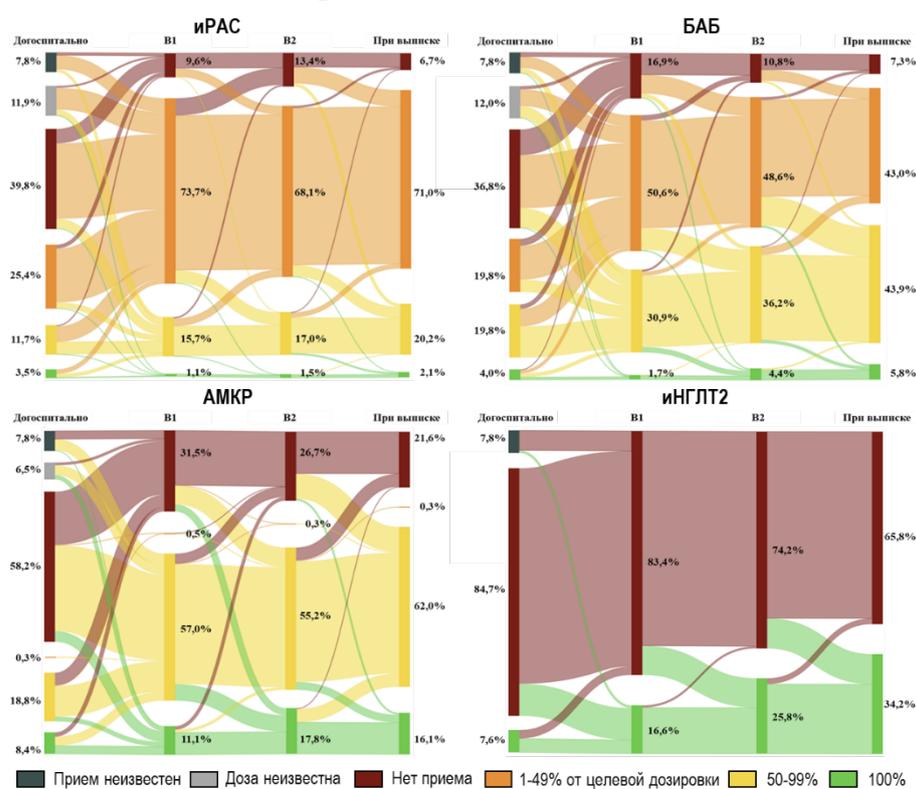


Рисунок 3 - Динамика назначения и дозировок терапии СН на госпитальных этапах

исследования (2020–2021 гг.). Число пациентов с половинными или более высокими

За время госпитализации (Me 8 (7–9) койко-дней) возросла частота использования и дозировки всех классов препаратов, что отражено на диаграммах Сэнки (Рисунок 3).

Частота квадротерапии увеличилась с 2,6% до 27,2%. На ДГЭ 21,0% были без терапии ХСН, при выписке 0,5% (N=3) и только среди пациентов ХСНсФВ в первом временном промежутке

дозировками иРАС+БАБ+АМКР при выписке составило 11,7%, а квадротерапию с минимумом половинными дозировками получили 4,1%.

Частота инициации иРАС, БАБ, АМКР достоверно была выше при поступлении (период ДГЭ-В1) и составила 34,2%, 27,2% и 37,5% соответственно, для АРНИ была тенденция к более частой инициации на этом этапе 3,0 %, а смена с иАПФ или БРА на АРНИ была достоверно чаще между В1-В2 – 7,0% и при выписке – 7,4%, медиана времени – 5 сутки (IQR 3; 7). Инициация иНГЛТ2 была равномерной во все периоды госпитализации. Медианное время назначения АРНИ, иРАС, БАБ, АМКР *de novo* были 1 сутки (IQR 1;1), для иНГЛТ2 2 сутки (IQR 1;5). Частота отмены иРАС была достоверно выше между В1 и В2 - 7,4%, БАБ и АМКР чаще отменяли в момент поступления: 5,8% и 7,6% соответственно. Увеличение дозировок было достоверно выше в момент госпитализации для иРАС, БАБ, АМКР, а снижение дозировок для иРАС и БАБ было максимально между В1 и В2, для АМКР было одинаково в период госпитализации и при выписке. Наибольшие изменения терапии происходили в ранний период госпитализации.

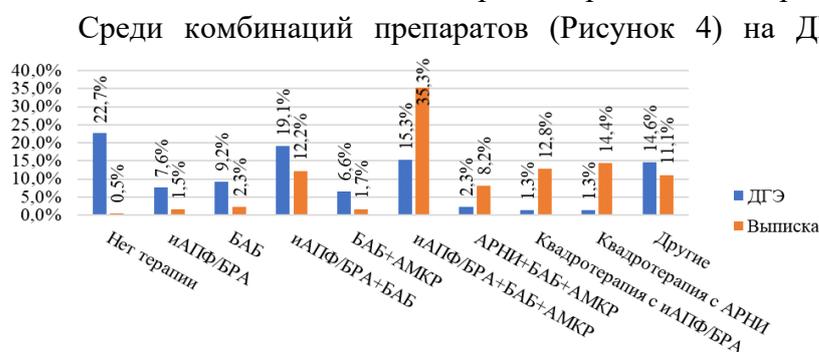


Рисунок 4 - Комбинации препаратов базисной терапии

Интегральная оценка показала рост интенсивности базисной терапии на всех этапах госпитализации (Рисунок 5). При выписке медиана средней дозировки 4-х препаратов составила 34% от целевой (IQR 23–50%) или 38% (IQR 23–52%) при учете только пациентов с известной терапией на ДГЭ, а по sGDMT медиана составила 5 баллов (IQR 4-7).

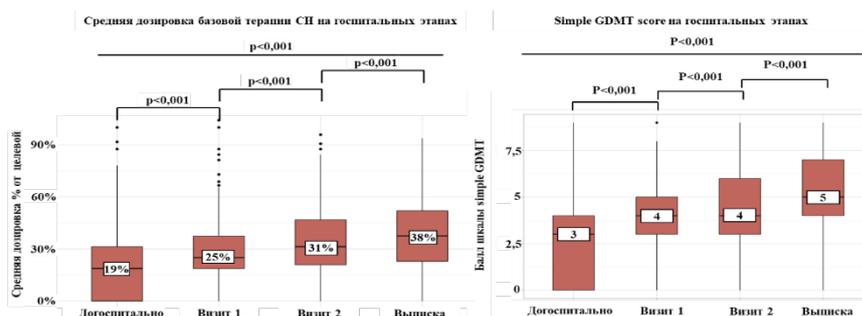


Рисунок 5 - Интегральная оценка терапии ХСН

Медиана прироста средней дозировки за время госпитализации составила 17% (IQR 1–32%), а для sGDMT 3 балла (IQR 1-4), в основном в ранний период госпитализации.

При анализе в зависимости от временного периода исследования отмечается увеличение частоты использования иРАС (в т.ч. АРНИ), их дозировок, частоты назначения иНГЛТ2, общей интенсивности терапии на ДГЭ в более поздние годы набора пациентов. При выписке (Рисунок 6) также достоверно увеличилась интенсивность терапии АМКР, иНГЛТ2, АРНИ и общая интенсивность терапии.

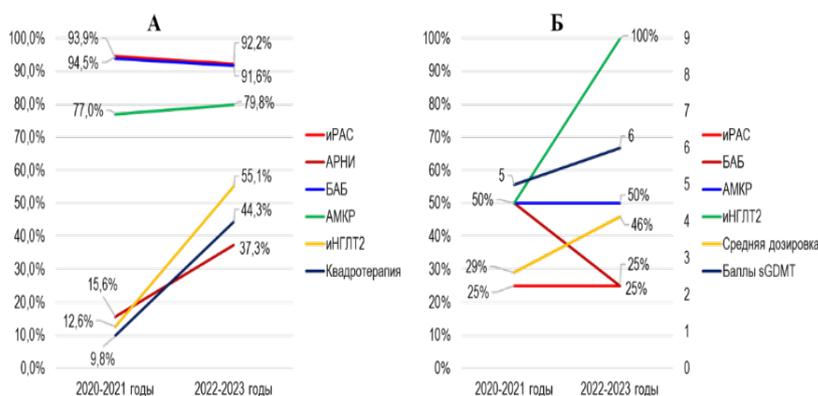


Рисунок 6 - Частота назначения (А) и дозировки (Б) базисной терапии при выписке по годам

При анализе по ФВ ЛЖ (Рисунок 7) иРАС на ДГЭ больше получали пациенты с СНсФВ, хотя АРНИ и иНГЛТ2 чаще встречались у пациентов с СНнФВ. При выписке общая интенсивность терапии и частота назначения АРНИ, иНГЛТ2 и АМКР были выше при СНнФВ.

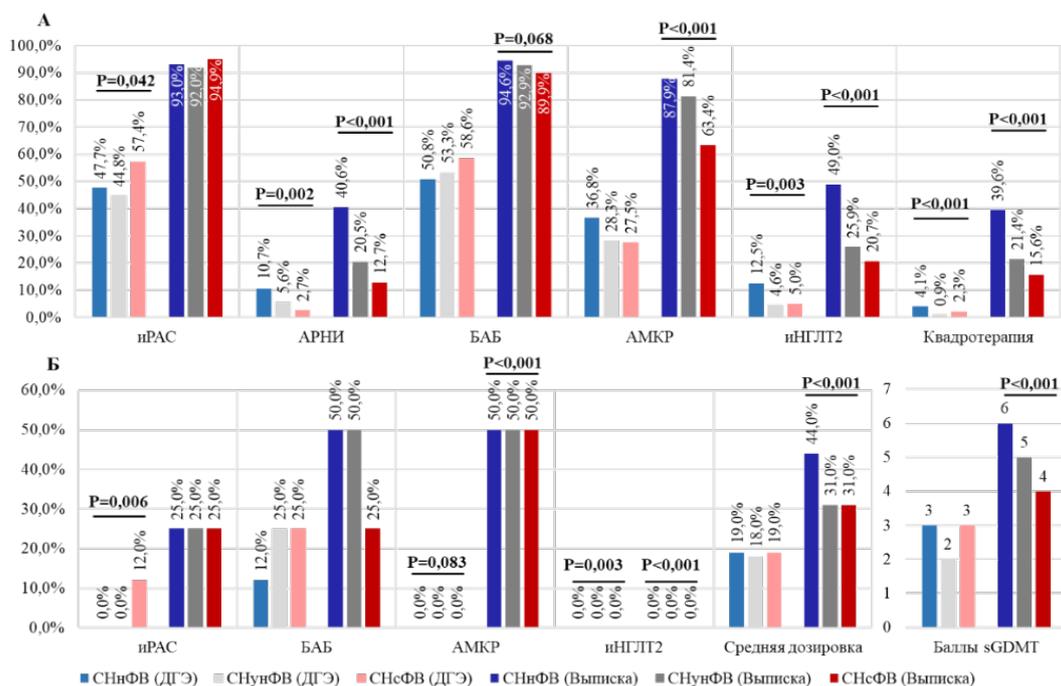


Рисунок 7 - Частота назначения (А) и медианные дозировки (Б) препаратов по ФВ ЛЖ

**Интенсивность базисной терапии на ДГЭ, оцененная по sGDMT, имела положительную ассоциацию с большей коморбидностью, анамнезом отдельных заболеваний (гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и вмешательства, связанные с ней, сахарный диабет, онкоанамнез), наличием имплантируемых сердечных устройств, была тенденция к связи с заболеванием периферических артерий (ЗПА). Меньшая интенсивность терапии на ДГЭ была при анамнезе злоупотребления алкоголя, была схожая тенденция при анамнезе курения. У пациентов с недавними госпитализациями и при длительном анамнезе СН была более интенсивная терапия, и наоборот при СН *de novo*. Выраженность застоя по УЗИ легких и по БИА (фазовый угол - ФУ) была меньше при более интенсивной терапии, клинические признаки имели неоднозначную связь, ее не было для ШОКС. Выявлена отрицательная связь гемодинамики (уровень САД и ЧСС) с интенсивностью терапии. Уровень калия, наоборот, имел слабую положительную связь. Интенсивность базисной терапии СН не имела ассоциации с ФВ ЛЖ (оцененной количественно), СКФ, ФК по NYHA, NT-proBNP,**

а также уровнем натрийуреза и интенсивностью диуретической терапии при поступлении (хотя догоспитальная доза фуросемида имела умеренную положительную связь).

**Предикторы интенсивности терапии СН при выписке** представлены в Таблице 4 и 5). При этом в модели 2 достигнутая терапия на В2 была основным определяющим фактором терапии при выписке.

Таблица 4 - Предикторы интенсивности терапии при выписке (модель 1 с sGDMT на ДГЭ)

Фактор	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t	P
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
sGDMT ДГЭ, баллы	0,199	0,049	4,095	< 0,001

Таблица 5 - Предикторы интенсивности терапии при выписке (модель 2 с sGDMT на В2)

Фактор	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t	P
Отсутствие ИМ	-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
sGDMT В2, баллы	0,622	0,042	14,863	< 0,001

На амбулаторном этапе 97 пациентов прошли наблюдение через 3 месяца, а 39 через 3, 6, 12 месяцев после выписки. Среди пациентов, прошедших первый визит через 3 месяца, была достоверная положительная динамика по назначению иНГЛТ2 и отрицательная по АМКР. Для иРАС и БАБ была характерная как возрастающая частота отмены препаратов, так и их титрация до 100% значений, суммарная динамика не была значимой. Общая интенсивность базисной терапии 97 пациентов не менялась значимо к 3 месяцам, как и у 39 пациентов, наблюдаемых в течение года.

### Барьеры для назначения и титрации терапии СН в наблюдательном исследовании

#### Индивидуальные ограничения и противопоказания для групп препаратов

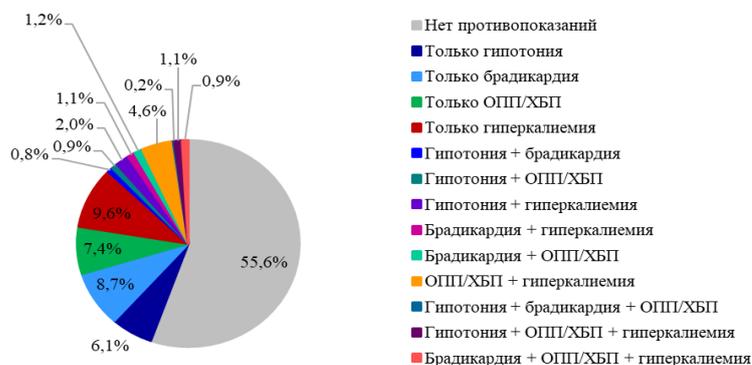


Рисунок 8 - Профили барьеров, связанных с гемодинамикой и почечной функцией

базисной терапии СН встречались редко: 0,2–5,9%: ангионевротический отек на иАПФ/АРНИ - 1 пациент (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%). **Барьеры, связанные с**

гемодинамикой и почечной функцией на стационарном этапе затрагивали до 44,4% пациентов (Рисунок 8), самым частым был профиль гиперкалиемии. Чаще был один барьер (31,8%), два барьера встречались в 10,5% случаев, три барьера в 2,1%. При выписке барьеры были только у 26,0%. По сравнению с поступлением, при выписке реже отмечалась гиперкалиемия. При СНнФВ гипотония встречалась чаще, СНсФВ - брадикардия, а СНунФВ реже была ФП. Частота барьеров, связанных с почечной функцией, не отличалась. 5,8–10,9% пациентов имеют пограничные с барьерами показатели.

**При фенотипировании по гемодинамике и функции почек** среди оригинальных 7 фенотипов и при поступлении и при выписке превалировал фенотип ФП с нормальным-высоким АД, почти у половины всех пациентов. Дополнительно отмечено, что 3,2% имеют повышенное АД на фоне квадротерапии СН.

При использовании 11 фенотипов ведущим профилем на В1 и В2 является профиль с нормальным/высоким АД с нормальной/высокой ЧСС и ФП, сохранной функцией почек и без гиперкалиемии – 1/5 всех пациентов. Более половины пациентов не относятся ни к одному из 11 профилей (Рисунок 9).

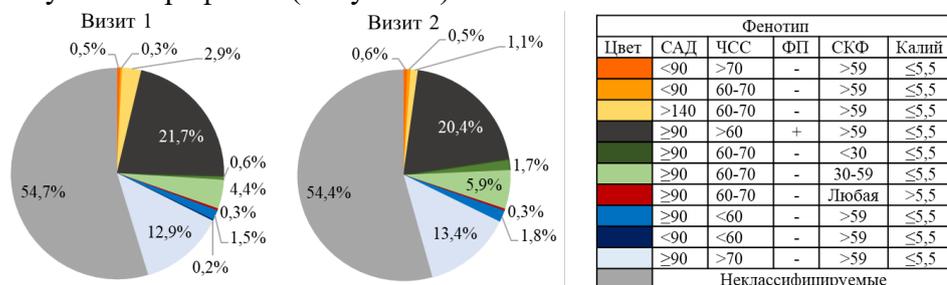


Рисунок 9 - Фенотипирование пациентов по 11 профилям

соответственно при учете наличия ФП по ЭКГ в момент обследования. 11 профилей при В1 и 12 при В2 представляли ≥3% пациентов. Профиль нормотонии, тахикардии с ФП и умеренно сниженной СКФ без гиперкалиемии является ведущим. Профили с гиперкалиемией или выраженным снижением СКФ, кроме одного, не достигали 3%. Профили, выделенные с учетом ритма по ЭКГ на момент обследования представлены на Рисунке 10. Между В1 и В2 частота профилей с гипертонией снижалась, основной профиль вырос с 15,8% до 22,0%. В целом не отмечено статистически значимой динамики профилей. 19,1–76,6% пациентов в зависимости от профиля остаются в его рамках, в среднем 44,4% пациентов переходят в новый профиль при выписке. Экстремальные профили с несколькими выраженными отклонениями встречались редко: 0,2–1,2%.

Фенотипы достоверно различались в зависимости от ФВ ЛЖ, профили с брадикардией и гипертонией были более частыми при СНсФВ, однако основной профиль превалировал во всех группах по ФВ ЛЖ. Наиболее часто встречающиеся фенотипы отличались по клинико-демографической, лабораторно-инструментальной и терапевтической характеристике. Анализ был также проведен с учетом объединенных фенотипов выраженной дисфункции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и гиперкалиемии (К>5,5 ммоль/л). При анализе нежелательных исходов фенотип с выраженной дисфункцией почек при выписке имел наибольшую частоту смерти и комбинированного исхода в течение года после выписке (Рисунок 10).

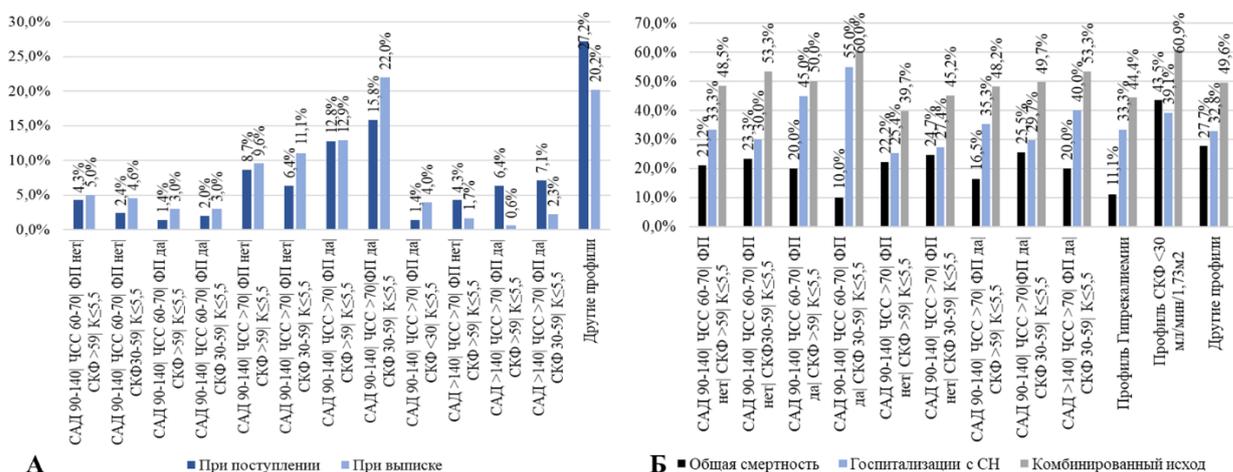


Рисунок 10 - Частота основных фенотипов гемодинамики и функции почек (А), частота основных исходов в течение года в зависимости от фенотипа при выписке (Б)

Альтернативный подход с использованием медианных значений САД и ЧСС не выявил связи с нежелательными исходами в общей группе, однако при анализе подгрупп в зависимости от наличия ФП и фенотипа по ФВ ЛЖ. Пациенты с ФВ ЛЖ <50% и ФП при САД>118 и ЧСС>85 характеризовались большим риском госпитализаций с СН ( $P = 0,005$ ). При анализе пациентов только с ФП при выписке была выявлена достоверная разница по комбинированному исходу ( $P = 0,020$ ): пациенты с профилем САД>120 мм рт.ст. и ЧСС >84 уд/мин имели наибольший риск, наименьший - САД>120 мм рт.ст. и ЧСС ≤84 уд/мин.

При анализе барьеров по группам препаратов, самым частым был профиль с ограничениями к иРАС и АМКР, у одного пациента ограничены были все 4 группы препаратов. Анализ противопоказаний к назначению за время госпитализации показал отсутствие таковых у 85,6% пациентов (Рисунок 11).

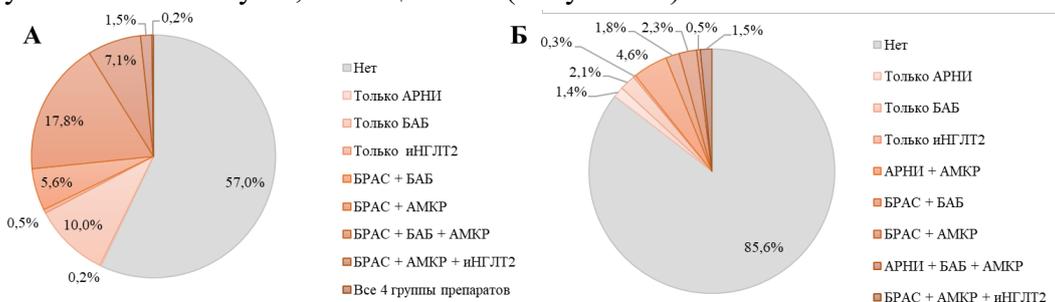


Рисунок 11 - Профили ограничений к назначению и титрации (А) и противопоказаний к назначению (Б) препаратов базисной терапии СН

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 (Рисунок 12).

В опросе по оценке **приверженности** по Шкале приверженности НОДФ (модифицированный вариант) «Общая фактическая приверженность» ( $N=143$ ) и по шкале MARS-5 ( $N=130$ ) ( $N=128$  для обеих шкал) полная приверженность выявлена у 49,7% по шкале НОДФ, 67,7% привержены по шкале MARS-5 (при использовании порогового значения ≥20 баллов). 23,4% пациентов при оценке обеими шкалами имели дискондартный результат (Рисунок 13). Самой частой причиной неприверженности была забывчивость – 41,7%, более одной причины указали 23,3%.

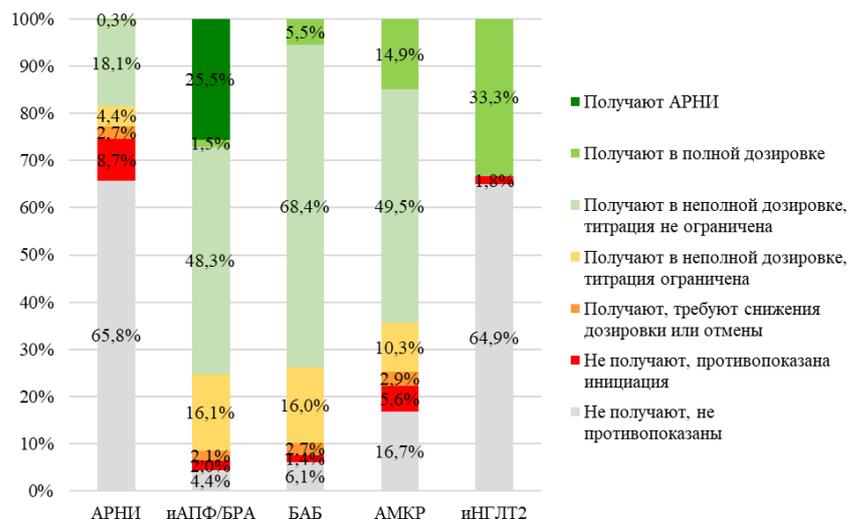


Рисунок 12 - Частота назначения препаратов и дозировки в зависимости от барьеров к терапии при выписке

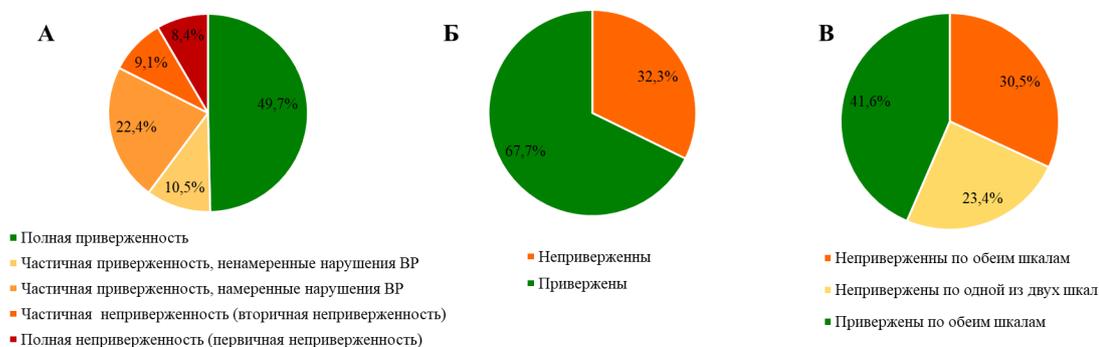


Рисунок 13 - Неприверженность по шкале НОДФ (А), MARS-5 (Б), обоим шкалам (В)

Выраженность неприверженности по шкале НОДФ была выше у пациентов с большим баллом по шкале HADS (раздел оценки Тревоги) и имела тенденцию к связи с анамнезом злоупотребления алкоголем, однако в обоих случаях пациенты с полной неприверженностью нарушали закономерность. Пациенты с неприверженностью по шкале НОДФ имели меньший балл по шкале sGDMT и меньшее количество базисных препаратов терапии СН на ДГЭ. Выраженность неприверженности к терапии по шкале MARS-5 имела аналогичные ассоциации, дополнительно выявлена связь большей приверженности по этой шкале с наличием имплантированных сердечных устройств и была тенденция к связи приверженности с анамнезом недавней госпитализации с СН. Неприверженность не влияла на терапию при выписке. Неприверженность по шкале MARS-5 достоверно повышала риск нежелательных исходов (для шкалы НОДФ была только тенденция).

Таблица 6 - Результаты однофакторного анализа Кокса при неприверженности (MARS-5)

Тип исхода	ОР	95%ДИ	P
Общая смертность 180 дней	4,45	1,25; 15,88	0,022
Общая смертность 365 дней	1,91	0,76; 4,65	0,157
Госпитализация с СН 180 дней	2,73	1,21; 6,17	0,016
Госпитализация с СН 365 дней	2,47	1,27; 4,80	0,008
Комбинированный исход 180 дней	2,69	1,26; 5,77	0,011
Комбинированный исход 365 дней	2,22	1,23; 4,00	0,008

На дополнительные вопросы ответили 132 и 118 пациентов. Опрос показал, что только 1/5 оценивают свои знания терапии как полные, другая 1/5 не знает свою терапию и не имеют доступ к ее перечню, 1/4 пациентов зависят от других людей при приеме терапии амбулаторно (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Оценка пациентами знания своей терапии (А) и зависимость пациентов в приеме терапии амбулаторно от окружающих (Б)

### Прогностическое значение интенсивности базисной терапии СН при выписке в наблюдательном исследовании

После проведения однофакторного анализа Кокса выбранных интегральных шкал базисной терапии СН наибольшей прогностической ценностью обладала шкала sGDMT (Рисунок 15).

Шкала	Общая смертность 180 дней	Общая смертность 365 дней	Госпитализации с СН 180 дней	Госпитализации с СН 365 дней	Комбинированный исход 180 дней	Комбинированный исход 365 дней
Оценка шкал как количественный показатель						
sGDMT	Green	Green	Red	Red	Green	Green
KCMO	Green	Green	Red	Red	Yellow	Red
OPS	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
QUAD	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
Средняя дозировка	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
GDMT optimization score	Red	Red	Red	Red	Green	Red
Динамика sGDMT	Red	Red	Yellow	Red	Green	Red
Динамика ср. дозировки	Red	Red	Yellow	Red	Green	Red
Оценка шкал после ROC-анализа						
sGDMT	Green	Green	Red	Red	Green	Green
KCMO	Green	Green	Red	Red	Yellow	Red
OPS	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
QUAD	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
Средняя дозировка	Green	Green	Red	Red	Green	Yellow
GDMT optimization score	Red	Red	Red	Red	Green	Red
Динамика sGDMT	Red	Red	Yellow	Red	Green	Red
Динамика ср. дозировки	Yellow	Green	Red	Red	Green	Red

■ P < 0,05   
 ■ P < 0,10   
 ■ P ≥ 0,10

Рисунок 15 - Значение P для шкал терапии СН при однофакторном анализе Кокса в отношении основных нежелательных исходов

Отрезные значения для шкалы sGDMT по данным ROC-анализа и соответствующее значение риска нежелательных исходов приведены в Таблице 7, визуальный анализ выживаемости представлен на Рисунке 16.

Следует отметить, что качество всех моделей

в лучшем случае была удовлетворительной (С-статистика: Harrell's C-индекс). 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.

Таблица 7 - Отрезные значения баллов для шкалы sGDMT при выписке и риск нежелательных исходов по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса

Тип исхода	Балл (≥)	ОР	95%ДИ	P
Общая смертность 180 дней	6	0,451	0,290; 0,700	<0,001
Общая смертность 365 дней	5	0,596	0,437; 0,813	0,001
Госпитализация с СН 180 дней	7	0,620	0,426; 0,901	0,012
Госпитализация с СН 365 дней	7	0,813	0,601; 1,098	0,176
Комбинированный исход 180 дней	6	0,640	0,489; 0,837	0,001
Комбинированный исход 365 дней	6	0,763	0,611; 0,954	0,017

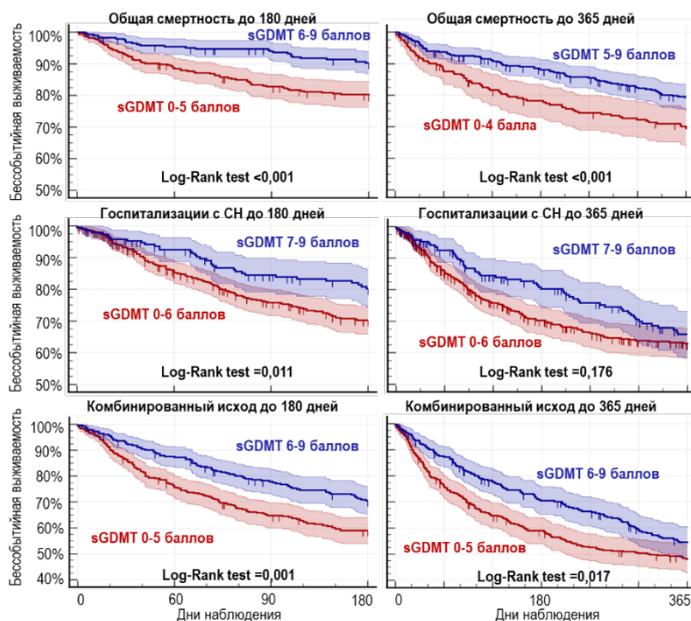


Рисунок 16 - Кривые Каплана-Майера для нежелательных исходов в зависимости от интенсивности терапии по sGDMT

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).

Проведенный **многофакторный анализ** Кокса в отношении риска общей смертности и комбинированного исхода в течение года после выписки подтвердил независимую прогностическую ценность интенсивной терапии СН при выписке (Таблица 8).

Таблица 8 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса

Фактор	ОР	95%ДИ	Значение Р
Риск смерти по всем причинам в течение 365 дней			
УЗИ-легких В2, В-линии $\geq$ 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 <sup>2</sup>	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) $\geq$ 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 $\geq$ 11	1,818	1,289; 2,564	<0,001
ФВ ЛЖ >30%	0,430	0,302; 0,612	<0,001
СДЛА $\geq$ 59 мм рт.ст.	1,475	1,042; 2,087	0,028
СКФ В2 >43 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	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) $\geq$ 6	0,737	0,567; 0,958	0,022

При анализе подгрупп было выявлено значимое взаимодействие в отношении общей смертности в течение года интенсивности терапии по sGDMT с уровнем калия и анамнезом госпитализации с СН, имелась тенденция к взаимодействию с полом и уровнем мочевины. Для комбинированного исхода было выявлено взаимодействие интенсивности терапии с СКФ и уровнем калия (но не при количественном анализе показателей). Не было взаимодействия с ФВ ЛЖ, NT-proBNP, ФК по NYHA, возрастом, а также с клиническим и субклиническим застоем, определенным при выписке, кроме большей эффективности интенсивной базисной терапии СН при меньшем ФУ по БИВА при выписке (Рисунок 17).

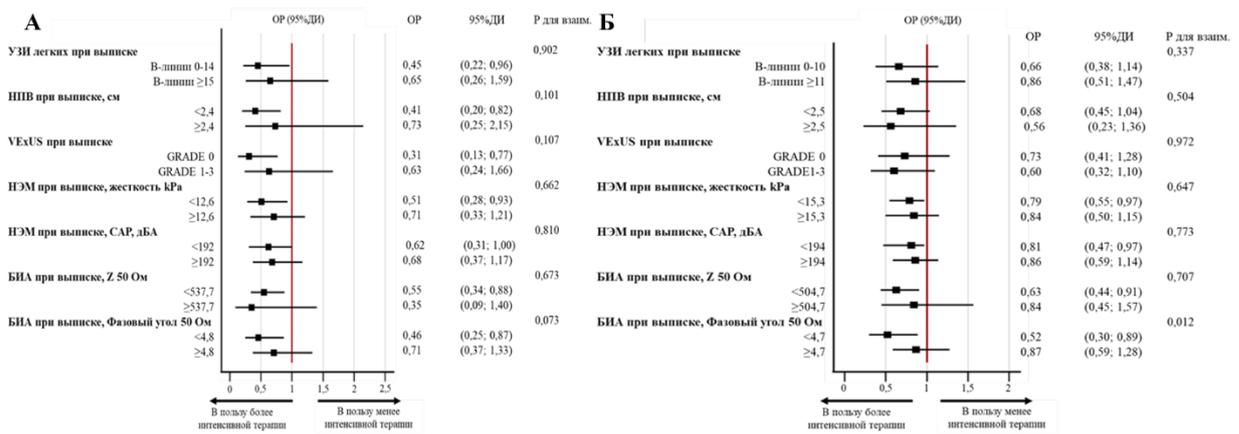


Рисунок 17 - Forest plot: влияние интенсивной терапии на годовой риск смерти (А) и комбинированного исхода (Б) в зависимости от субклинического застоя при выписке

### Возможности достижения оптимальной медикаментозной терапии при протоколированной терапии СН

Среди отобранных пациентов при выписке большинству пациентов была назначена терапия в 50% дозировках от целевых (Рисунок 18).

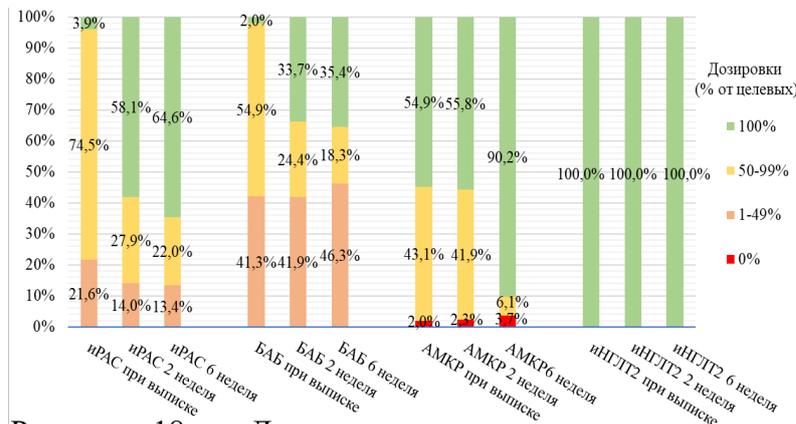


Рисунок 18 - Достигнутые дозировки препаратов в интервенционном части исследования

Все 4 визита среди отобранных пациентов смогли выполнить только 66,7%. Достижение 100% дозировок всех четырех препаратов было всего в 30,2% случаев на второй неделе после выписки, частота немного возрастала за дополнительное время титрации. Для сравнения среди пациентов

наблюдательного исследования достижение ОМТ не наблюдалось ни у одного к моменту первого очного визита через 3 месяца после выписки (Рисунок 19).

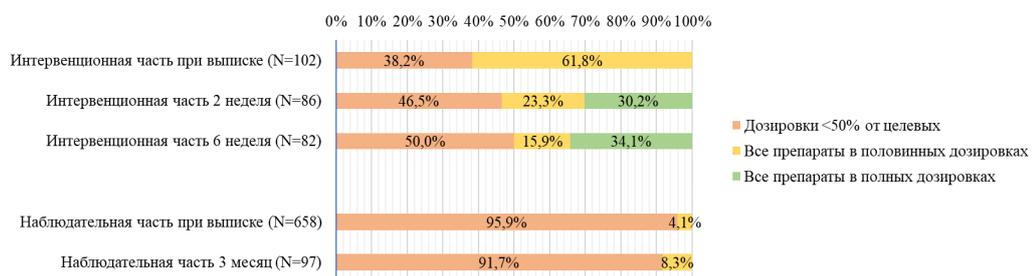


Рисунок 19 - Частота назначения и дозировки квадротерапии в частях исследования

Чаще всего неполные дозировки к окончанию времени титрации были из-за 2 и более препаратов (36,6%), второй по частоте причиной была неполная титрация БАБ (24,4%), редко из-за АМКР (2,4%). При этом среди пациентов, достигших 100% дозировок всех препаратов, более половины (24,4% всех пациентов) имели при выписке дозировки не менее 50% для всех групп препаратов, остальные 9,8% пациентов достигли 100% дозировок при менее интенсивной терапии при выписке. Вероятность достижения полнодозовой ОМТ

была выше при изначально более интенсивной тактике терапии ( $P < 0,001$ ). Интенсификация терапии проводилась значительно чаще в ранний период после выписки. Снижение дозировок одного из препаратов потребовалось у 17,6% пациентов за время амбулаторной титрации, двух и более препаратов у 5,9% пациентов, отмена иНГЛТ2 не понадобилась ни у одного пациента.

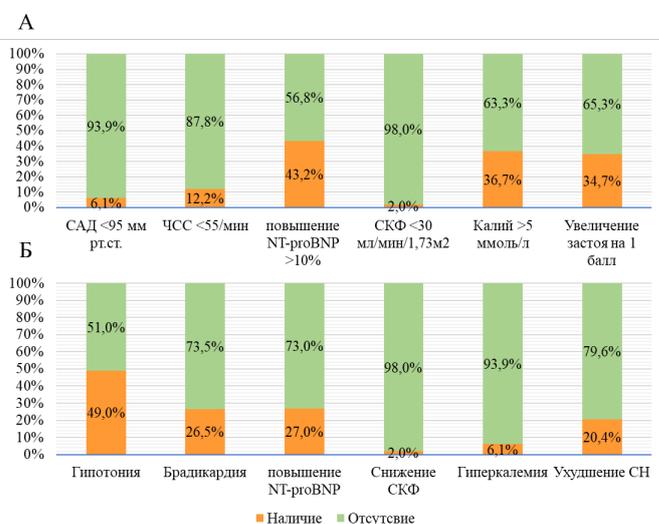


Рисунок 20 - Частота предопределенных (А) и клинических (Б) барьеров для терапии

совпадали у 57,1% пациентов.

Среди **предопределенных барьеров** для остановки/деэскалации титрации терапии самым частым было повышение NT-proBNP >10%, однако клинически более значимой стала симптомная гипотония, даже с пограничными значениями САД (Рисунок 20). Среди пациентов, прошедших хотя бы одно наблюдение, только у 20,4% не было клинических барьеров ни на одном визите и только у 24,5% не было предопределенных жестких критериев безопасности. Клинические барьеры и жесткие критерии безопасности полностью не

## 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  $\geq 5$  баллов терапии при выписке было независимо ассоциировано со снижением ОР смерти от всех причин на 42% в течение года, а  $\geq 6$  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 выявления 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Назаров И.С. Фармакотерапия сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: препараты базовой терапии сердечной недостаточности и эпизод декомпенсации. / Ж.Д. Кобалава, И.С. Назаров // Кардиология. – 2023. - Т. 63, №3. - С. 66–76 **SCOPUS**

2. Назаров И.С. Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью. / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, М.В. Вацик-Городецкая, и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. - Т. 27, №2. - С. 141–154. **SCOPUS**

3. Назаров И.С. Статус гидратации у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией острой сердечной недостаточности в зависимости от степени нарушения углеводного обмена. / В.В. Толкачева, М.Л. Диане, Н.И. Хуцишвили, и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2023 - Т. 22, № 4. – С. 114–121. **WoS**

4. Nazarov I. Association of urine electrolytes with ultrasound markers of congestion (LUS, VExUS) and their dynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. / T. Lobzhanidze, I. Nazarov, N. Khutsishvili, et al. // European Journal Heart Failure. - 2023 - Vol. 25, Suppl S2. - P. 290. **WOS**

5. Nazarov I.S. The role of lung ultrasound with an assessment of the sum of B-lines in patients with acute decompensation of heart failure and obesity for stratification of the risk of cardiovascular complications. / F.E. Cabello Montoya1, V.V. Tolkacheva. N.I. Khutsishvili, et al. //European Journal Heart Failure. - 2023 - Vol. 25, Suppl S2. - P. 124. **WOS**

6. Назаров И.С. Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение. / М.В. Вацик-Городецкая, В.В. Толкачева, Ф.Э. Кабельо Монтойа, и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 32, № 1. – С. 42–48.

**RSCI**

7. Назаров И.С. Интегральные шкалы оценки базисной терапии хронической сердечной недостаточности: влияние на клинические исходы у пациентов с острой декомпенсацией. / И.С. Назаров, Н.И. Хуцишвили, Э.Р. Казахмедов, С.А Галочкин. // Терапия. – 2025. – Т. 11, №6. – С. 81-95. **ВАК К2**

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

**Назаров Иван Сергеевич (Российская Федерация)**

**Потенциал оптимизации базисной терапии у пациентов с острой декомпенсацией ХСН: тактика внедрения, барьеры для назначения, прогностическая значимость.**

В наблюдательном исследовании у 658 пациентов, госпитализированных с ОДХСН, была комплексно изучена характеристика базисной терапии СН. Все периоды госпитализации характеризовались интенсификацией базисной терапии с достижением медианы в 5 баллов к моменту выписки по интегральной шкале терапии СН simple GDMT, которая среди всех шкал обладала наибольшей прогностической ценностью. Отмечалось снижение относительного риска смерти от всех причин на 42% в течение года после выписки при балле терапии  $\geq 5$  и относительного риска смерти и/или госпитализации с СН на 23% при балле  $\geq 6$ . Более интенсивная базисная терапия СН улучшала прогноз независимо от ФВ ЛЖ и выраженности застоя. Самым частым был профиль нормотонии, тахикардии с ФП при умеренно сниженной функции почек без гиперкалиемии, что согласуется с отсутствием к моменту выписки противопоказаний для применения квадротерапии у большинства пациентов (86%). При этом 4,4–65,8% пациентов не получают определенный класс препаратов терапии СН при отсутствии противопоказаний.

В интервенционной части у 102 пациентов в течение 6 недель после выписки проводилась протоколированная титрация базисной терапии СН. Полнодозовую квадротерапию СН к концу исследования достигли 34% пациентов, при отсутствии таких пациентов при амбулаторном наблюдении в первой части исследования. Наиболее частым протокольным ограничением для титрации терапии было повышение NT-proBNP  $>10\%$  (42,3%), однако клинически самым частым ограничением была симптомная гипотония (49,0%).

**Nazarov Ivan Sergeevich (Russian Federation)**

**Potential of Guide-Directed Medical Therapy optimization in patients with acute decompensated HF: implementation strategy, prescription barriers, prognostic significance.**

In the observational study of 658 patients hospitalized with ADHF, the characteristics of HF Guide-Directed Medical Therapy were comprehensively examined. All hospitalization periods were characterized by an intensification of GDMT, reaching a median of 5 points by discharge on the simple GDMT integral scale, which among all scales demonstrated the highest prognostic value. A 42% reduction in the relative risk of all-cause mortality within one year after discharge was observed in patients with a therapy score of  $\geq 5$ , and a 23% reduction in the relative risk of death and/or HF hospitalization with a score of  $\geq 6$ . More intensive GDMT improved prognosis regardless of LVEF and the severity of congestion. The most common patients' profile was normotension, tachycardia with atrial fibrillation, and slightly decreased renal function without hyperkalemia, which is consistent with the absence of contraindications for quadruple therapy by discharge in most patients (86%). However, 4.4–65.8% of patients did not receive a specific class of HF therapy medication in the absence of contraindications.

In the interventional part, protocol-guided titration of GDMT was performed over 6 weeks after discharge in 102 patients. By the end of the study, 34% of patients achieved full-dose HF quadruple therapy, whereas no patients achieved this under standard outpatient follow-up in the first part of the study. The most frequent protocol-mandated limitation for therapy titration was an increase in NT-proBNP  $>10\%$  (42.3%), although the most common clinical limitation was symptomatic hypotension (49.0%).