

Виллевальде С. В., Соловьева А. Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

ДЕКОМПЕНСАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПРЕОДОЛЕНИЕ БАРЬЕРОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА В «УЯЗВИМЫЙ» ПЕРИОД ПОСЛЕ ВЫПИСКИ

Частота госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) и ассоциированных расходов неуклонно увеличивается во всем мире. Эпизод декомпенсации СН является маркером риска, отражает изменение траектории течения заболевания, высокую вероятность неблагоприятных событий и необходимость использования всех возможностей для улучшения прогноза. В статье обсуждаются барьеры и пути их преодоления при ведении пациентов с СН с низкой фракцией выброса. Для данного фенотипа СН существует доказанная болезнь-модифицирующая терапия, назначение которой, дополнительное использование новых лекарственных препаратов, улучшающих исходы, и организация системы оказания медицинской помощи имеют принципиальное значение в «уязвимый» период после выписки.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; декомпенсация; оптимальная медикаментозная терапия; «уязвимый» период; преемственность медицинской помощи; выписка; прогноз
Для цитирования	Villeva S. V., Soloveva A. E. Decompensated heart failure with reduced ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the “vulnerable” period after discharge. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(12):82–93. [Russian: Виллевальде С. В., Соловьева А. Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки. <i>Кардиология</i> . 2021;61(12):82–93]
Автор для переписки	Виллевальде Светлана Вадимовна E-mail: villeva S@mail.ru

Введение

Заболеваемость и распространенность сердечной недостаточности (СН), как и частота ассоциированных с ней госпитализаций и смерти, неуклонно растет во всем мире. На текущий момент глобально насчитывается около 60 млн. пациентов с СН [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА, число случаев СН увеличилось с 7,18 до 14,9 млн. с 1998 по 2014 гг. [2]. По сравнению с другими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями СН характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом. Качество жизни при СН не отличается от такового у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом [3], а по злокачественности течения СН сопоставима с наиболее агрессивными онкологическими заболеваниями [4]. Средняя частота госпитализаций по любой причине после постановки диагноза СН составляет один раз в год [5], выживаемость в течение 1 и 5 лет – 87 и 73% [6]. В РФ медиана выживаемости у пациентов с СН I–II функционального класса составляет 8,4 года, III–IV функционального класса – 3,8 года [7].

В гетерогенной популяции больных с СН более высоким риском характеризуются пациенты с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [8], в особенности, перенесшие декомпенсацию СН [9]. Именно для СНнФВ существует терапия с доказанным влиянием на прогноз. Предотвращение ухудшения течения СН в рамках организации системы оказания меди-

цинской помощи представляет возможности для существенного снижения риска неблагоприятных исходов. Однако в реальной клинической практике они реализуются не полностью. Цель представленного тематического обзора – акцентировать внимание на проблеме декомпенсации СН, потенциальных барьерах и возможностях их преодоления при лечении пациентов с СНнФВ в «уязвимый» период после выписки из стационара.

Высокая и растущая частота госпитализаций с сердечной недостаточностью

Свойственные СНнФВ структурно-функциональные изменения миокарда и системные нарушения являются субстратом для потенциальной «уязвимости» заболевания и высокого риска декомпенсации. Показано, что в течение 1,5 лет после постановки диагноза у каждого шестого амбулаторного пациента наблюдается ухудшение течения СНнФВ [10]. Ухудшение течения или декомпенсация СН характеризуются нарастанием признаков и симптомов задержки жидкости или низкого сердечного выброса, что требует неотложного усиления терапии или госпитализации. Расходы на госпитализацию по поводу СН составляют более половины от общей экономической нагрузки на системы здравоохранения, связанные с СН [11]. В РФ каждый второй случай госпитализации в кардиологическое отделение обусловлен декомпенсацией СН [12], в мире СН является ведущей причиной госпитализации пациентов старше 65 лет [13–15].

В последние десятилетия частота госпитализаций с СН увеличилась во всем мире [9, 16, 17], как в течение года после установки диагноза, так и повторных госпитализаций в последующие годы, достигнув в среднем 64 событий на 100 пациенто-лет [9]. При этом ожидается, что в ближайшие 25 лет в связи с ростом численности и старением населения число госпитализаций, связанных с СН, увеличится на 50% [18]. Действительно, за последние десятилетия портрет пациента с СН существенно изменился – увеличился средний возраст пациента с СН в РФ до 70 лет [19], частота коморбидных состояний и их сочетаний [7, 19, 20], что ассоциировано с лечебно-диагностическими сложностями, необходимостью привлечения смежных специалистов и неблагоприятным прогнозом. Достигнутый в целом прогресс в лечении СН определяет тренд к увеличению вероятности дожития до тяжелых стадий СН, которые характеризуются высокой частотой повторных госпитализаций и смерти. Так, по сравнению с 2002 годом в РФ распространенность СН увеличилась преимущественно за счет тяжелого функционального класса – III и IV в 1,7 раза, I и II – в 1,3 раза [7].

Госпитализация с декомпенсацией сердечной недостаточности – маркер риска неблагоприятных исходов

Эпизод госпитализации с СН ассоциируется с ухудшением качества жизни, риском повторных госпитализаций и смерти [21]. Популяционное исследование электронных медицинских записей более чем 2,1 млн. жителей Великобритании продемонстрировало, что 5-летняя выживаемость среди пациентов с впервые установленной СН за время госпитализации составила 21,7% по сравнению с 43,9% при предшествующей верификации диагноза на амбулаторном этапе и отсутствии анамнеза госпитализаций [22]. По данным программы CHARM, в течение 3 лет наблюдения у пациентов с СНнФВ и анамнезом госпитализации с СН показатели смертности от всех причин и повторной госпитализации составили 11,7 и 12,3 случаев на 100 пациенто-лет, в то время как при СНнФВ без предшествующей госпитализации – 7,6 и 5,4 случая, соответственно [23].

Риск неблагоприятных событий наибольший в первые 6 мес. от момента госпитализации, этот период течения СН получил название «уязвимый». Согласно ретроспективному анализу рандомизированных клинических исследований, пациенты с недавней госпитализацией по причине СН характеризуются более высоким риском смерти и госпитализаций по сравнению с пациентами, не имеющими госпитализаций или госпитализованными ранее, чем в предшествующие 6 мес. [23–25]. Отношение рисков неблагоприятных собы-

тий в первый месяц после выписки существенно выше, чем в более поздний период (6,18 против 1,93 по прошествии более 2 лет) [25]. В российской популяции частота повторных госпитализаций и смерти в течение года после выписки, по данным исследования ОРАКУЛ, достигает 63,4% (31% в течение первого месяца) [26], частота смерти, по данным исследования ЭПОХА-Д-СН – 18,3%, при этом риск смертельных исходов наибольший в первые 100 дней после выписки [27].

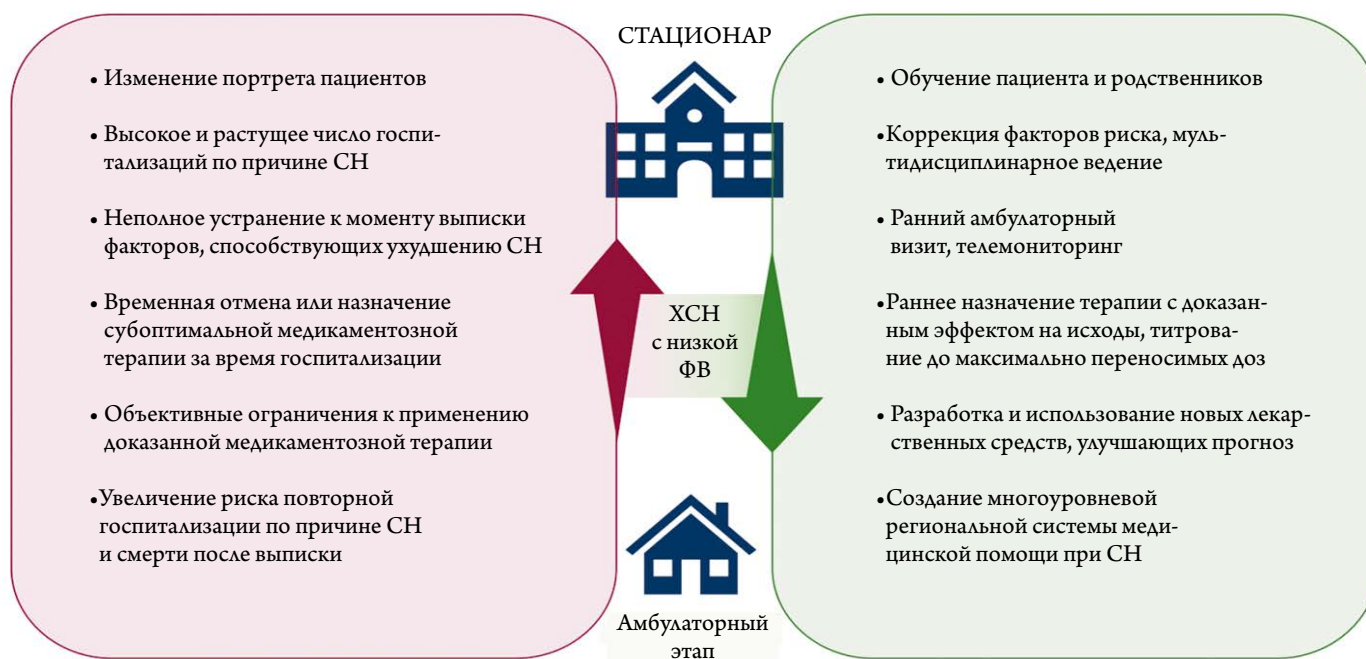
Каждая последующая госпитализация усугубляет прогноз. У пациентов, повторно госпитализированных с декомпенсацией СН в течение года, риск смерти увеличивается в 1,35 раза [27]. В когортном исследовании 14 374 пациентов, госпитализированных впервые с СН в 2000–2004 годах, время дожития после первой, второй, третьей и четвертой госпитализаций составило 2,4, 1,4, 1,0 и 0,6 лет соответственно [28].

Представленные данные подчеркивают, что эпизод госпитализации по причине декомпенсации СН должен рассматриваться как маркер риска, отражающий фундаментальные изменения клинического течения СН и указывающий на необходимость использования всех ресурсов системы здравоохранения для оптимизации тактики ведения и снижения риска неблагоприятных исходов (рис. 1).

Оптимальная медикаментозная терапия при госпитализации с декомпенсацией сердечной недостаточности

Основными симптомами, определяющими потребность в госпитализации, являются симптомы задержки жидкости и, в меньшей степени – симптомы гипоперфузии. Однако лекарственные препараты, преимущественно влияющие на улучшение диуреза, снижение пред- и постнагрузки и улучшение сократимости миокарда, не продемонстрировали влияния на исходы после выписки, хотя уменьшали симптомы СН, маркеры повреждения органов-мишеней и внутрибольничного риска ухудшения функции почек и ухудшения течения СН [29]. На сегодняшний день улучшение долгосрочного прогноза у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, возможно только за счет оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), доказавшей влияние на выживаемость при СНнФВ – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА)/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами (АРНИ), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР), бета-блокаторами и ингибиторами натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГТ2). Анализ данных крупных регистров свидетельствует, что невозможность продолжить, начать или перейти

Рисунок 1. Факторы, определяющие увеличение бремени госпитализаций с декомпенсацией сердечной недостаточности и ассоциированных исходов, и возможности улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки



СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса.

на терапию иАПФ/БРА/АРНИ, АМР и бета-блокаторами за время госпитализации ассоциирована с плохим прогнозом, низкой приверженностью к терапии и увеличением вероятности никогда не начать ОМТ амбулаторно [30].

Рутинная клиническая практика и данные рандомизированных исследований свидетельствуют, что тактика инициации и титрования ОМТ в стационаре безопасна и эффективна. В исследовании PIONEER-HF у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СНнФВ, терапия сакубитрил-валсартаном ассоциировалась с более выраженным снижением уровня N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) по сравнению с эналаприлом при сопоставимой частоте ухудшения функции почек, гиперкалиемии, симптомной гипотонии и ангионевротического отека [31]. Примечательно, что в течение последующих 4 недель открытой терапии сакубитрил-валсартаном у всех участников исследования удалось достичь сопоставимого уровня NT-proBNP, однако вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации с СН у пациентов, исходно рандомизированных в группу сакубитрил-валсартана, оставалась ниже на 31% по сравнению с группой пациентов, получавших в течение предыдущих 8 недель эналаприл. Следует отметить, однако, что исследование не было специально спланировано для оценки клинических исходов, а частота событий была небольшой [32]. В крупные исследования иНГТ2 не включались госпи-

тализированные пациенты или пациенты, перенесшие недавнюю госпитализацию с СН. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании EMPA-RESPONSE-AHF назначение иНГТ2 эмпаглифлозина у 80 пациентов с острой СН было безопасно, увеличивало диурез и снижало риск ухудшения СН, повторной госпитализации по поводу СН или смерти в течение 60 дней [33]. Кроме того, ретроспективный анализ рандомизированных исследований препаратов четырех классов ОМТ при СН демонстрирует раннее наступление эффекта и достоверное расхождение кривых выживаемости уже через несколько недель после начала терапии [34]. Это подчеркивает принципиальную важность как можно более раннего ее назначения для предотвращения неблагоприятных событий.

Назначение четырех классов ОМТ одновременно или в течение короткого периода времени может иметь преимущества в отношении улучшения прогноза [34]. Данные проспективных многонациональных регистров BIOSTAT-CHF и ASIAN-HF демонстрируют, что более низкие дозы комбинированной терапии СНнФВ ассоциированы с лучшими исходами по сравнению с терапией препаратом одного класса в целевой дозе [35]. Согласно вероятностному анализу данных исследований EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF у пациентов с СНнФВ терапия, основанная на четырех препаратах (АРНИ, бета-блокатор, АМР, иНГТ2), может быть ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин на 47% и риска смерти от сердечно-сосудистых при-

чин на 50% по сравнению с двойной терапией ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и бета-блокаторами в течение медианы 20,5 мес. наблюдения [36].

Хотя для пациента с СН рекомендуется инициация терапии после гемодинамической стабилизации и очень медленное титрование доз не чаще чем через каждые 2–4 недели, предполагается, что в условиях стационара при возможности регулярного контроля клинического статуса и функции почек может быть оправдана более агрессивная тактика. Ответить на вопрос о влиянии такого подхода на риск госпитализации с СН и смерти в течение 90 дней после выписки позволит специально спланированное рандомизированное многоцентровое исследование STRONG-HF [37]. В исследовании пациенты с острой декомпенсацией СН будут рандомизированы в группу стандартного лечения и группу ОМТ в дозах не менее 50% от целевых при выписке с ее быстрым титрованием амбулаторно при тщательном наблюдении [37].

Субоптимальная медикаментозная терапия в реальной клинической практике ведения СНнФВ

Несмотря на доказанную пользу ОМТ и использование ее назначения, как критерия качества медицинской помощи при СН [2], результаты исследований реальной клинической практики свидетельствуют, что частота назначения и титрования ОМТ при СН низкая, даже в амбулаторном звене и даже при отсутствии противопоказаний к ее использованию [21]. Согласно данным американского сердечно-сосудистого регистра PINNACLE, основанного на электронных медицинских данных, только 34,1 и 13,7% пациентов с ухудшением СН в течение предшествующих 3 мес. получали двойную и тройную ОМТ, 18,6% – не получали ни одного препарата из ОМТ, причем частота существенно не менялась в период эпизода декомпенсации и через 6 мес. [10]. Более половины пациентов получали менее 50% от рекомендованных целевых доз бета-блокаторов и иАПФ [10]. В недавнем анализе баз данных Швеции, Великобритании и США среди пациентов, госпитализированных с СН и начавших прием ОМТ, целевой дозы иАПФ, БРА, бета-блокаторов и АРНИ, через год достигли лишь 15%, 10%, 12%, 30% пациентов, а 55%, 33%, 24% и 27% прекратили прием препаратов. АМР титровались редко, и процент отмены был высоким (40%) [38]. Аналогично, в российской популяции на амбулаторном этапе после выписки ОМТ не назначается или не титруется до целевой дозы, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [39]. Недавно выполненное в 7 регионах РФ исследование 888 амбулаторных карт пациентов, пере-

несших госпитализацию с декомпенсацией СН в предыдущие 12 мес., продемонстрировало позитивный тренд более широкого назначения ОМТ при СН [40], хотя это не сопровождалось улучшением функционального статуса, что может быть связано с недостаточным титрованием доз или неназначением дополнительной терапии.

Преимущества титрования ОМТ до максимально переносимых доз подтверждены в наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях [35, 41–43] и их мета-анализе [44]. Титрование медикаментозной терапии следует рассматривать даже у пациентов со стабильной СН, получающих нецелевые дозы ОМТ. Напротив, неназначение или недостижение целевых доз ОМТ при СН может быть фактором, способствующим прогрессированию СН, развитию декомпенсации, потребности в госпитализации, смерти. В многоцентровом наблюдательном исследовании BIOSTAT-CHF пациенты с СНнФВ, получавшие $\leq 50\%$ от целевой дозы, характеризовались наибольшим риском смерти и госпитализации с СН [35]. Аналогично, по данным проспективного регистра пациентов с СНнФВ CHAMP-HF (Change the Management of Patients With Heart Failure) снижение дозы или прекращение приема ОМТ после госпитализации увеличивало риск смерти от всех причин в среднем в 3,82–4,81 раза [45].

Объективные ограничения

для назначения и титрования ОМТ при СН

Несомненно, клинически возможность инициации и титрования доз ОМТ определяется стабильностью гемодинамики, уровнем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, креатинина и электролитов сыворотки крови, наличием противопоказаний.

По данным регистров истинная частота противопоказаний к ОМТ при СНнФВ не превышает 2% [34]. Объективно у пациентов с тяжелой СН вероятность назначения и достижения максимальных доз ОМТ ниже. При этом невозможность достичь целевых доз по объективным причинам (симптомы, побочные эффекты и поражение других органов) ассоциирована с наибольшим риском смерти и госпитализации с СН – в среднем на 72% для иАПФ и на 70% для бета-блокаторов против 46 и 18% у пациентов, не достигших целевых доз по неизвестным или другим причинам (несмотря на использование различных статистических методов уменьшения вероятности влияния потенциально вмешивающихся факторов) [35].

Частота гиперкалиемии при СН достигает 30% в рандомизированных исследованиях [46, 47] и 63% по данным реальной клинической практики и ассоциируется с назначением иРААС, пожилым возрастом, сахарным диабетом и хронической болезнью почек [46]. Дозы

иРААС снижаются в 3–22% случаев лечения СНнФВ, в 5% случаев – вследствие гиперкалиемии [46]. Однако данные европейского регистра The ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry свидетельствуют, что в широкой популяции пациентов с СН только прекращение терапии иРААС ассоциировано с риском смерти, в то время как гиперкалиемия теряет прогностическую значимость в многофакторном анализе [48].

Частота хронической болезни почек 4–5-й стадий у пациентов с СН составляет 10% и выше при декомпенсации СН. По данным регистра ADHERE, у пациентов, госпитализированных с СН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² наблюдается в 20% случаев [49], что предполагает ограничение возможностей назначения АМР и иНГТ2 у каждого пятого пациента. В двух небольших одноцентровых исследованиях использование критериев включения в исследование DAPA-HF позволяло назначить дапаглифлозин 22,3 и 58,1% пациентам с СНнФВ, причем наиболее частым лимитирующим фактором являлось снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [50, 51]. Расширение показаний к использованию иНГТ2 у пациентов с более выраженным нарушением функции почек (снижением СКФ до 20 мл/мин для эмпаглифлозина и 25 мл/мин для дапаглифлозина с учетом данных о безопасности в исследованиях EMPEROR-Reduced и DAPA-CKD) позволит увеличить охват пациентов с СНнФВ препаратами данного класса.

Нарушение функции почек и электролитные нарушения требуют взвешенной интерпретации в контексте клинической ситуации и исключения обратимых причин, не связанных с терапией или заболеванием [52]. Кроме того, несмотря на снижение СКФ на фоне инициации иРААС или иНГТ2, препараты данных классов обеспечивают нефро- и кардиопротективные свойства и снижение риска неблагоприятных событий даже при исходном снижении СКФ, которое, скорее, отражает индуцированные терапией изменения внутрисердечной гемодинамики [52].

Низкое АД, главным образом отражающее низкий сердечный выброс и нарушения гемодинамики при СН, наблюдается в 10–15% случаев в отобранной когорте участников клинических исследований СНнФВ и чаще в реальной клинической практике [53] ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и включено в шкалы оценки риска при тяжелой СН. Назначение ОМТ улучшает прогноз независимо от уровня АД, при этом симптомная гипотония, требующая снижения дозы или прекращения терапии, регистрируется в 2–3% случаев терапии иАПФ/БРА/АРНИ и существенно реже при терапии бета-блокаторами (до 0,6%). Важно отметить, что гипотония может быть транзиторной в первые

4 мес. от начала терапии [53], регрессируя в дальнейшем на фоне улучшения сердечного выброса. В регистре CHAMP-HF у пациентов с СНнФВ уровень систолического АД <110 мм рт. ст. выявлен в 21,8% случаев и ассоциировался с меньшей частотой назначения бета-блокаторов и АРНИ по сравнению с систолическим АД ≥ 110 мм рт. ст. [54]. Однако даже в группе с высоким АД достижение целевых доз ОМТ не превышало 20% [54], в том числе с поправкой на частоту сердечных сокращений <60 в мин. Это подчеркивает необходимость учета других факторов, таких как инертность врачей и низкая приверженность пациентов.

Разработка и использование новых лекарственных средств при СНнФВ

Наличие факторов, не позволяющих назначить или увеличить дозы ОМТ, а также высокий остаточный риск неблагоприятных событий при использовании комбинированной ОМТ в идеальных условиях участия в РКИ (табл. 1) [55] сохраняет актуальность разработки и изучения новых лекарственных препаратов для лечения СНнФВ.

Для воздействия на ключевое звено патогенеза СНнФВ в течение длительного времени изучались препараты с положительными инотропными свойствами, однако неблагоприятный профиль безопасности или отсутствие влияния на прогноз не привели к их внедрению в клиническую практику. В исследовании GALACTIC-HF новый препарат селективный активатор сердечного миозина омекамтив мекарбил (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) изучался у пациентов с СН с ФВ $<35\%$, госпитализированных с СН, или амбулаторных с анамнезом госпитализации/обращения в отделение неотложной помощи с СН в течение года, уровнем систолического АД >85 мм рт. ст. и СКФ >20 мл/мин/1,73 м². Препарат снижал риск сердечно-сосудистой смерти и событий, связанных с СН, на 8% (отношение рисков (ОР) 0,92, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,86–0,99; $p=0,025$) [56]. При этом одним из существенных факторов, влияющих на эффект препарата, было значение ФВ – у пациентов с ФВ $\leq 22\%$ ОР и 95% ДИ составили 0,83 (0,73–0,95) по сравнению с 0,99 (0,84–1,16) в подгруппе пациентов с ФВ $\geq 33\%$ [57].

Другой мишенью для новой терапии СН является патофизиологический путь оксид азота – гуанилатциклаза. Верицигуат (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) – пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, фермента, активирующего ключевой внутриклеточный вторичный мессенджер циклический гуанозинмонофосфат, также увеличивает ее чувствительность к эндогенному оксиду азота,

Таблица 1. Характеристика рандомизированных клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения СН (адаптировано из [55])

Параметр	PARADIGM-HF	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	GALACTIC-HF	VICTORIA	AFFIRM	SOLOIST
Число пациентов	8399	4744	3730	8232	5050	1132	1222
Лекарственный препарат	Валсартан + сакубитрил	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Омекамтив мекарбил*	Веригигуат*	Железа карбоксимальтозат	Сотаглифлозин*
ФВ ЛЖ, % (среднее или медиана)	29,5	31,1	27,5	26,6	28,9	32,6	35
NT-proBNP, пг/мл (медиана)	1608	1437	1926 (в активной группе)	1971	2816	4743	1816,8
III или IV ФК по NYHA, %	25	32	25	47	41	52	НД
Госпитализированные с СН, %	–	–	–	25,2	11,3	100	100
Госпитализация с СН в течение предыдущих 6 мес, %	31,1	16,4	–	54,6	84,1	–	–
Медиана наблюдения	27 мес	18,2 мес	16 мес	21,8 мес	10,8 мес	52 нед	9 мес
Частота СС смерти или госпитализации в группе контроля, событий на 100 пациенто-лет	13,2	15,3	21,0	26,3	37,8	47,1	–
Частота СС смерти в группе контроля, событий на 100 пациенто-лет	7,5	7,9	8,1	12,5	13,9	16,1	10,8

* – препарат не зарегистрирован в Российской Федерации. НД – нет данных, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистая, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс.

тем самым опосредуя положительные сердечно-сосудистые и почечные эффекты [58]. Влияние на жесткие конечные точки было продемонстрировано в исследовании VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) у пациентов с ФВ $\leq 45\%$ очень высокого риска, недавней госпитализацией с СН или внутривенным введением диуретиков, с более высокими уровнями NT-proBNP, более низкой ФВ по сравнению с ранее выполненными клиническими исследованиями препаратов для лечения СН и ФВ (табл. 1). Веригигуат снижал риск наступления первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с СН (ОР 0,90, 95% ДИ: 0,82–0,98; $p=0,02$) в течение медианы наблюдения 10,8 мес. [59]. Вазодилатирующие свойства препарата также определяют ряд возможных нежелательных явлений, таких как гипотония (9,1% случаев) и синкопе (4%), хотя частота их в исследовании была не выше, чем при приеме плацебо (7,9% и 3,5%).

Практически у каждого второго пациента с СН наблюдается дефицит железа [60]. Использование пероральной терапии препаратами железа в исследовании IRONOUT-HF при доказанном дефиците железа не улучшало лабораторные и функциональные показатели, что, вероятно, было связано с ингибирующим влия-

нием гепсидина на всасывание железа в кишечнике. Однако внутривенное использование железа карбоксимальтозата в исследованиях FAIR-HF и CONFIRM-HF ассоциировалось с уменьшением симптомов, улучшением функционального статуса и снижением риска госпитализаций с СН. Недавно представленные результаты крупного рандомизированного клинического исследования AFFIRM-AHF у пациентов с острой СН с ФВ $< 50\%$ и дефицитом железа свидетельствуют, что введение железа карбоксимальтозата перед выпиской из стационара и через 6 нед. после выписки (а также через 12 и 24 нед. при сохраняющемся дефиците железа) снижало риск госпитализации с СН, а после проведения оценки влияния пандемии COVID-19 также снижало риск первичной конечной точки – смерти и госпитализации с СН – на 25% ($p=0,024$) [61].

Существенное снижение на 37% риска смерти, повторной госпитализации или неотложного визита в связи с СН у пациентов с СД 2 типа с недавним ухудшением СН вне зависимости от значения ФВ и предшествующего анамнеза СН было продемонстрировано в исследовании SOLOIST-WHF (табл. 1). При добавлении сотаглифлозина (препарат не зарегистрирован в Российской Федерации) к стандартной терапии СН снижение риска событий на 39% наблюдалось уже че-

рез 28 дней терапии [62], при этом эффект не зависел от времени инициации – до или после выписки. Однако с отличительным свойством сотаглифлозина – ингибировать не только НГТ2, но также натрийглюкозный транспортер 1 типа в кишечнике, ответственный за всасывание глюкозы и галактозы, связывают более частое развитие нежелательных явлений в виде диареи и гипогликемии по сравнению с плацебо [62].

Представленные исследования в совокупности представляют важный шаг в модификации подходов к назначению терапии СН – смещение фокуса со стабильных амбулаторных пациентов на госпитализированных пациентов или недавно имевших декомпенсацию СН, у которых снижение риска событий за счет оптимизации терапии принесет наибольшую абсолютную пользу в отношении числа сохраненных жизней и предотвращенных госпитализаций.

Организация «бесшовной» многокомпонентной системы оказания медицинской помощи при сердечной недостаточности

Широкий перечень вмешательств, улучшающих прогноз при СНнФВ – от модификации образа жизни и многокомпонентной лекарственной терапии до использования внутрисердечных устройств и сердечно-сосудистых хирургических вмешательств, требует многоплановых организационных решений. Создание регистров СН для мониторинга рутинной клинической практики, образовательные мероприятия для медицинских специалистов, внедрение систем поддержки принятия решений, обучение и вовлечение пациентов, а также организация медицинской помощи с обеспечением ее преемственности в рамках региональной системы управления сердечно-сосудистыми рисками [63, 64] – принципиальные тактические решения для снижения бремени СН.

Преемственность медицинской помощи

Под преемственностью понимают действия, способствующие координации и непрерывности оказания медицинской помощи при переводе пациентов из одного учреждения в другое или от одного специалиста другому. У пациентов с СН до 40% преждевременных повторных госпитализаций могут быть связаны с субоптимальной организацией преемственности медицинской помощи [65].

Выписка из стационара представляет собой ключевой связующий этап между стационарным и амбулаторным звеном. Ее грамотное планирование с обеспечением передачи информации врачу амбулаторного звена является залогом успешного достижения целевых

доз ОМТ, улучшения симптомов, качества жизни и выживаемости пациента, но также профилактики ранних повторных госпитализаций (рис. 2). Оптимальным считается ранний визит после выписки (в течение первых 14 дней) с обеспечением возможности лабораторного контроля [2]. Формирование локальных чек-листов и протоколов, содержащих перечень необходимых при СН обследований, назначенных препаратов, выполненных и планируемых вмешательств, информацию о факторах, не позволивших назначить или увеличить дозу ОМТ, и их интеграция в формате «идеального» выписного эпикриза могут улучшить взаимодействие с амбулаторным звеном и другими службами.

Образовательные мероприятия и вовлечение пациента в процесс управления заболеванием

Обучение пациентов и их родственников аспектам назначения и титрования лекарственной терапии, ее влияния на продолжительность жизни при СН, важности приверженности к лечению, соблюдения диеты, образа жизни, самоконтролю симптомов и самопомощи, особенностям при путешествиях и досуге, ежедневной активности, вакцинации, психосоциальным аспектам – все это является основными моментами, которые заслуживают внимания при организации школ СН в стационаре или на амбулаторном этапе [66]. Недавнее исследование продемонстрировало, что многие пациенты с СН не знают об ОМТ, а значительная их доля подвергла сомнению ее эффективность и/или безопасность [67]. Совместное обсуждение плана лечения, в идеале с оценкой знаний пациента и тренингом специально обученными медицинскими сестрами, может быть эффективной и мало-затратной стратегией для улучшения приверженности и увеличения частоты использования ОМТ при СН. Пациент и его родственники должны быть ознакомлены с предполагаемым планом ведения после выписки в соответствии с рекомендациями, в том числе с планом дальнейшего титрования дозы препаратов и дополнительного обследования после выписки, а также стратегией выполнения немедикаментозных лечебных вмешательств. Эффективность структурированного обучения и активного амбулаторного контроля специалистов по СН в российской популяции продемонстрирована в исследовании ШАНС [68] и в регистре RUS-HFR [69]. В недавно опубликованном небольшом исследовании EPIC-HF (Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) предоставление электронного полика о заболевании и чек-листа с текущей и целевой дозой ОМТ при СНнФВ приводило к инициации и ин-

Рисунок 2. Принципиальные элементы для улучшения исходов у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности при выписке



СН – сердечная недостаточность.

тенсификации ОМТ после визита врача у 49% пациентов группы вмешательства по сравнению с 29,7% в группе контроля [70].

Льготное лекарственное обеспечение

Низкая частота ОМТ в реальной клинической практике может быть связана со снижением приверженности пациентов, которая, в свою очередь, зависит от количества принимаемых лекарственных препаратов и удобства приема. В подгруппе пациентов с СН старше 65 лет при выписке из стационара 55% принимали не менее 10, 95% – не менее 5 наименований лекарственных средств [71]. При этом многокомпонентные и сложные режимы терапии для пациента могут быть недоступны ввиду финансовых барьеров. Реализация программы льготного лекарственного обеспечения препаратами, доказавшими влияние на сердечно-сосудистые осложнения и смерть при СНнФВ, является важным шагом в сторону увеличения охвата жизненно важными лекарственными средствами и улучшения прогноза в данной популяции [72].

Мультидисциплинарное ведение

Увеличение доли пожилых коморбидных пациентов определяет высокую потребность в консультативной помощи специалистов другого профиля и необходимость вовлечения пациентов с СН в мультидисциплинарные программы лечения. Под мультидисциплинарной программой понимается комплексная модель оказания ме-

дицинской помощи для пациентов с широким спектром медицинских, психо-социальных, поведенческих и даже финансовых проблем, которая осуществляется многопрофильной командой разных специалистов (медицинских сестер, кардиолога, гериатра, психолога, диетолога, физиотерапевта, других специалистов), работающих совместно с целью преодоления разрыва между госпитализацией, другими системами оказания медицинской помощи и домом.

Действующие рекомендации упоминают данные стратегии для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смертности [2]. Действительно, по данным нескольких мета-анализов именно от клиник с возможностью мультидисциплинарного ведения пациентов с СН можно ожидать наибольшего эффекта в отношении улучшения прогноза [73, 74]. Сетевой мета-анализ 53 рандомизированных клинических исследований продемонстрировал снижение риска общей смертности на 20% и повторных госпитализаций на 20% при подобном подходе [73].

Наличие наиболее весомых доказательств для мультидисциплинарных вмешательств по сравнению с другими подходами со снижением риска смерти и госпитализаций на 34 и 63% продемонстрировано в другом недавно опубликованном мета-анализе исследований по преемственности медицинской помощи для пациентов старше 55 лет [74]. Несомненно, особенности реализации программ наблюдения пациентов с СН могут существенно отличаться в зависимости от мате-

риально-технических и кадровых ресурсов медицинской организации, наличия взаимодействия со службами социально-психологической поддержки, паллиативной помощи, реабилитации [75]. Согласно отечественным данным выживаемость пациентов с СНнФВ в течение 3 лет после выписки из стационара составляет от 52 до 80% в зависимости от условий амбулаторного наблюдения [69]. Тем не менее, учитывая высокую распространенность СН, невозможно полностью покрыть потребность в лечебно-консультативной помощи, оказывая ее на базе максимально оснащенных и высокоспециализированных центров СН. Это определяет необходимость выстраивания иерархической модели специализированных центров СН с разным уровнем оснащения и их тесным взаимодействием [75].

Заключение

Пациенты, госпитализированные с СН, представляют группу приоритетного внимания в отношении оптимизации терапии, а также организации оказания медицинской помощи после выписки ввиду высокого риска неблагоприятных событий, несмотря на применение современных методов лечения. Назначение ОМТ и дополнительное использование новых лекарственных препаратов, влияющих на исходы, образовательные мероприятия, преимущество медицинской помощи и наблюдение в мультидисциплинарной команде специалистов – ключевые стратегии улучшения исходов в данной группе.

Статья подготовлена при поддержке компании Байер. PP-VER-RU-0012-1.

Статья поступила 05.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;zwaa147. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa147
2. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
3. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(3):235–41. DOI: 10.1136/heart.87.3.235
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
5. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(18):1695–702. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.019
6. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1306–25. DOI: 10.1002/ehf.1594
7. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
8. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1404–13. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337
9. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Ling S, Davies MJ, Lam CSP et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *The Lancet Public Health*. 2019;4(8):e406–20. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30108-2
10. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T et al. Clinical Course of Patients with Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):935–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.049
11. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1966–2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
12. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]
13. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Hospitalization for congestive heart failure: United States, 2000–2010. *NCHS data brief*. 2012;108:1–8. PMID: 23102190
14. Johansen H, Strauss B, Arnold JMO, Moe G, Liu P. On the rise: The current and projected future burden of congestive heart failure hospitalization in Canada. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2003;19(4):430–5. PMID: 12704491
15. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013;66(8):649–56. DOI: 10.1016/j.rec.2013.03.012
16. Sierpiński R, Sokolska JM, Suchocki T, Koń B, Urbański F, Kruk M et al. 10 year trends in hospitalization rates due to heart failure and related in-hospital mortality in Poland (2010–2019). *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3365–73. DOI: 10.1002/ehf2.13060

17. Agarwal MA, Fonarow GC, Ziaiean B. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA Cardiology*. 2021;6(8):952. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7472
18. National Guideline Centre (Great Britain), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. -London: National Institute for Health and Care Excellence (UK);2018. ISBN 978-1-4731-3093-7
19. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
20. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5
21. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):252–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5250
22. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JMIH, Shah AD, Yu N et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1119–27. DOI: 10.1002/ehf.709
23. Bello NA, Claggett B, Desai AS, McMurray JJV, Granger CB, Yusuf S et al. Influence of Previous Heart Failure Hospitalization on Cardiovascular Events in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):590–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281
24. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC: Heart failure*. 2016;4(10):816–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.002
25. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906
26. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiia*. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12–21]
27. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
28. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
29. Hamo CE, Butler J, Gheorghiadu M, Chioncel O. The bumpy road to drug development for acute heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2016;18(Suppl G):G19–32. DOI: 10.1093/eurheartj/suw045
30. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.011
31. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
32. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H et al. Initiation of Angiotensin–Neprilysin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiology*. 2020;5(2):202–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4665
33. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):713–22. DOI: 10.1002/ehf.1713
34. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure – Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiology*. 2021;6(7):743–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0496
35. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European Heart Journal*. 2017;38(24):1883–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx026
36. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. 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. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
37. Kimmoun A, Cotter G, Davison B, Takagi K, Addad F, Celutkienė J et al. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1459–67. DOI: 10.1002/ehf.1575
38. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(9):1499–511. DOI: 10.1002/ehf.2271
39. Fomin I.V., Kraiem N., Polyakov D.S., Vinogradova N.G., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R. et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? *Kardiologiia*. 2018;58(5):55–63. [Russian: Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Щербинина Е.В. Понятие стабильности течения ХСН-приемлемо ли оно для Российской практики? Кардиология. 2018;58(5):55–63]. DOI: 10.18087/cardio.2356
40. Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V., Arkhipov M.V., Galyavich A.S., Koziolova N.A., Lozhkina N.G. et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):93–102. [Russian: Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В., Галевич А.С., Козиолова Н.А., Ложкина Н.Г. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):93–102]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4368
41. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009;374(9704):1840–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9

42. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999;100(23):2312–8. DOI: 10.1161/01.cir.100.23.2312
43. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1414–23. DOI: 10.1002/ehf.887
44. Turgeon RD, Kolber MR, Loewen P, Ellis U, McCormack JP. Higher versus lower doses of ACE inhibitors, angiotensin-2 receptor blockers and beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212907. DOI: 10.1371/journal.pone.0212907
45. Srivastava PK, DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.017
46. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Silva-Cardoso J, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020;39(9):517–41. DOI: 10.1016/j.repc.2020.03.015
47. Rakisheva A, Marketou M, Klimenko A, Troyanova-Shchutskaya T, Vardas P. Hyperkalemia in heart failure: Foe or friend? *Clinical Cardiology*. 2020;43(7):666–75. DOI: 10.1002/clc.23392
48. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1378–89. DOI: 10.1002/ehf.1793
49. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High Prevalence of Renal Dysfunction and Its Impact on Outcome in 118,465 Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure: A Report From the ADHERE Database. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(6):422–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011
50. Powell C, Kavanagh K, Morgan J, Stakelum Byrne N, Keelan P, Murphy N. 49 Eligibility for dapagliflozin in a real-life heart failure clinic. A32.1-A32. Irish Cardiac Society Annual Scientific Meeting & AGM (Virtual), October 1st – 3rd 2020. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society. 2020. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-ICS.49.
51. Maltês S, Cunha GJL, Rocha BML, Presume J, Guerreiro R, Henriques C et al. Dapagliflozin in a Real-World Chronic Heart Failure Population: How Many Are Actually Eligible? *Cardiology*. 2021;146(2):201–6. DOI: 10.1159/000512432
52. Mewton N, Girerd N, Boffa J-J, Courivaud C, Isnard R, Juillard L et al. Practical management of worsening renal function in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction: Statement from a panel of multidisciplinary experts and the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2020;113(10):660–70. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.03.018
53. Cautela J, Tartiere J, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1357–65. DOI: 10.1002/ehf.1835
54. Peri-Okonny PA, Mi X, Khariton Y, Patel KK, Thomas L, Fonarow GC et al. Target Doses of Heart Failure Medical Therapy and Blood Pressure: Insights From the CHAMP-HF Registry. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(4):350–8. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.11.011
55. Teramoto K, Tromp J, Lam CSP. Heart failure or heart success? *Cardiovascular Research*. 2021;117(3):e29–34. DOI: 10.1093/cvr/cvab022
56. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Me-
- carbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
57. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated with Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(2):97–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.065
58. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Georgiopoulos G, Sacaro LF et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(15):1795–807. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.031
59. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
60. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
61. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
62. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
63. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69–82. [Russian: Шляхто Е.В., Звартай Н.Э., Виллеваальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
64. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Avdonina N.G. et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):9–18. [Russian: Шляхто Е.В., Звартай Н.Э., Виллеваальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Авдонина Н.Г. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):9–18]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4-3792
65. Hernandez AF. Relationship Between Early Physician Follow-up and 30-Day Readmission Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716. DOI: 10.1001/jama.2010.533
66. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(8):803–69. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105
67. Samsky MD, Lin L, Greene SJ, Lippmann SJ, Peterson PN, Heidenreich PA et al. Patient Perceptions and Familiarity with Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):292–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4987
68. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(6):383–96. [Russian: Мареєв В.Ю., Бергамбекова Ю.А.,

- Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(6):383-96]
69. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Kuular A.A., Galenk o V.L. et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUssian hoSpital Heart Failure Registry – RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2018;58(10S):9–19. [Russian: Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Куулар А.А., Галенко В.Л. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (Russian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19]. DOI: 10.18087/cardio.2483
 70. Allen LA, Venechuk G, McIlvennan CK, Page RL, Knoopke CE, Helmkamp LJ et al. An Electronically Delivered Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The EPIC-HF Trial. *Circulation*. 2021;143(5):427–37. DOI: 10.1161/CIRCULATION.120.051863
 71. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(11):e006977. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977
 72. Soloveva A.E., Yakovlev A.N., Villevalde S.V., Zvartau N.E., Shlyah-to E.V. Prescription drug coverage in high cardiovascular risk patients as an important part of the national goals achievement. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;4:20–7. [Russian: Соловьева А.Е., Яковлев А.Н., Виллевальде С.В., Звартан Н.Э., Шляхто Е.В. Льготное лекарственное обеспечение пациентов высокого сердечнососудистого риска как важный компонент достижения национальных целей. Вестник Росздравнадзора. 2019;4:20-7]. DOI: 10.35576/article_5d651dbc201140.18252870
 73. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1427–43. DOI: 10.1002/ehf.765
 74. Li Y, Fu MR, Luo B, Li M, Zheng H, Fang J. The Effectiveness of Transitional Care Interventions on Health Care Utilization in Patients Discharged From the Hospital With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(3):621–9. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.019
 75. Villevalde S.V., Soloveva A.E., Zvartau N.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Sitnikova M.Yu. et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):102–41. [Russian: Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартан Н.Э., Авдоница Н. Г., Яковлев А. Н., Ситникова М. Ю., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):102-41]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4558