

Мареев В. Ю.

ОП Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

РОЛЬ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ВЗГЛЯДОВ НА ОЦЕНКУ ТЯЖЕСТИ И ВНЕДРЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХСН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 25 ЛЕТ. ОБЗОР РЕГИСТРОВ И МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОССН

Важной задачей создания Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (ОССН) была оценка уровня диагностики и подходов к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации (РФ), без чего невозможным было привести клиническую практику к оптимальной и соответствующей имеющимся клиническим рекомендациям. Поэтому параллельно с разработкой Рекомендаций по диагностике и лечению ХСН была проведена серия регистров и многоцентровых клинических исследований (МКИ) для приближения показателей реальной практики к разработанным Рекомендациям. Многочисленные МКИ, организованные за 25 лет ОССН, позволили существенно улучшить обоснованную и рекомендованную терапию ХСН практикующими врачами РФ. Настоящая статья посвящена обзору наиболее важных регистров и МКИ, проведенных за 25 лет работы ОССН, и их влияния на клиническую практику диагностики и лечения ХСН в РФ.

Ключевые слова ОССН; многоцентровые клинические исследования; регистр; хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования Mareev V. Yu. Role of the Russian Heart Failure Society in Defining Views on Assessing the Severity and Implementing Optimal Methods of Treating CHF in the Russian Federation Over 25 years. Review of Registries and Multicenter Clinical Trials. *Kardiologiia*. 2024;64(11):15–36. [Russian: Мареев В.Ю. Роль Общества специалистов по сердечной недостаточности в формировании взглядов на оценку тяжести и внедрение оптимальных способов лечения ХСН в Российской Федерации за 25 лет. Обзор Регистров и Многоцентровых Клинических исследований ОССН. *Кардиология*. 2024;64(11):15–36].

Автор для переписки Мареев Вячеслав Юрьевич. E-mail: prof_mareev@ossn.ru

Одной из главных задач создания Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (ОССН) в 1998 году была реальная оценка ситуации с диагностикой и лечением ХСН в РФ и помощь в приведении клинической практики к оптимальной и соответствующей имеющимся клиническим рекомендациям. Поэтому параллельно с разработкой Рекомендаций по диагностике и лечению ХСН была проведена серия регистров и многоцентровых клинических исследований (МКИ) для приближения показателей реальной практики к разработанным Рекомендациям. Настоящая статья посвящена обзору наиболее важных регистров и МКИ, проведенных за 25 лет работы ОССН, и их влияния на реальную практику диагностики и лечения ХСН в РФ.

«Точка отсчета» – Российская часть исследования IMPROVEMENT – HF [1, 2]

Европейское исследование IMPROVEMENT проводилось в 1998–2000 годах в 14 странах Европы, включая РФ, и состояло из трех этапов:

1. Изучение мнения врачей терапевтов о диагностике ХСН и ценности различных клинических симптомов. Оценка взглядов врачей на возможности основных классов препаратов, использующихся для лечения

ХСН (Ингибиторов АПФ (иАПФ), и других блокаторов ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС), бета-адреноблокаторов (БАБ); антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), петлевых диуретиков и дигоксина), в улучшении симптоматики и/или прогноза больных с ХСН, а также готовность назначения этих классов препаратов пациентам.

2. Изучение основной симптоматики ХСН и частоты реального назначения основных средств лечения пациентов с ХСН на основании проверки клинических карт.

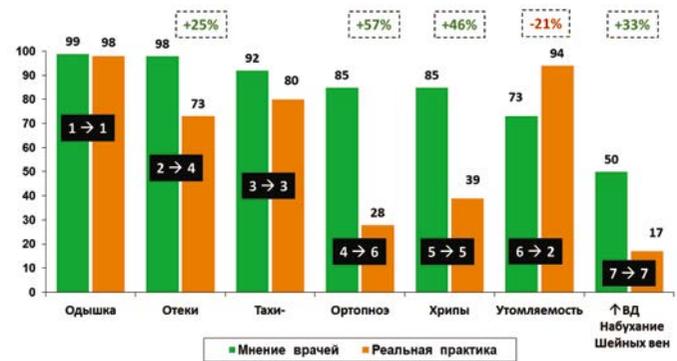
3. Повторная проверка реальных клинических карт пациентов через 1 год после проведенных Школ по диагностике и лечению больных с ХСН.

В каждой из стран-участниц случайным образом было выбрано по 5 городских и 5 сельских округов и в каждом случайным образом было выбрано по 10 врачей терапевтов для участия в исследовании. Всего в исследовании приняли участие 1363 европейских терапевта, из них 98 российских (49 городских, из них 91,8% женщины, и 49 сельских, из них 85,7% женщины). По числу врачей женского пола Россия с невероятным отрывом заняла первое место в списке 14 Европейских стран. Из 900 больных с диагнозом ХСН в РФ в финальный анализ были включены карты 811 пациентов с клинической ХСН II–IV ФК.

На рисунке 1 представлены наиболее типичные **клинические симптомы ХСН** по мнению врачей терапевтов в сравнении с реальностью по данным клинических карт пациентов. Как видно, имела место серьезная переоценка роли застойных явлений как по большому (отеки + 25% и набухшие шейные вены + 33%), так и по малому (ортопноэ + 57% и наличие влажных хрипов в легких + 46%) кругам кровообращения. Серьезно недооценен оказался симптом повышенной утомляемости (-21%). Это отражало повышенное внимание врачей к симптомам, характеризующим наиболее тяжелые, терминальные стадии синдрома. В исследовании в целом (учитывая результаты всех 14 Европейских стран) те же четыре симптома: **одышка (1), утомляемость (2), наличие отеков голеней (3) и сердцебиение (4)** определяли развитие ХСН. По сравнению с Российскими данными лишь отеки и сердцебиение поменялись местами. Главным отличием в диагностике тяжести ХСН в РФ было редкое использование функциональной классификации ХСН, выделяющей 4 функциональных класса ХСН (ФК ХСН), используемой повсеместно и рекомендованной Европейским Обществом кардиологов. В РФ с 1935 года традиционно использовалась стадийная классификация ХСН. Из городских участковых терапевтов в РФ применяли на практике общепринятую Нью-Йоркскую классификацию по ФК ХСН 30,6% врачей, а среди сельских – лишь 10,6%, хотя знакомо с принципами этой классификации было подавляющее большинство городских терапевтов (85,7%) и более половины сельских (57,1%) врачей. Полученные результаты продиктовали необходимость дополнения стадийной классификации В.Х. Василенко – Н.Д. Стражеско, и внедрения в клиническую практику определения функциональных классов [3]. По принципу: счастье – это когда тебя понижают (Конфуций).

Результаты оценки отношения врачей терапевтов к проведению **лечения ХСН** основными типами препаратов представлены на рисунке 2 [4]. Блокаторы РААС (в этом исследовании 98% – иАПФ) по мнению 89% врачей способны улучшать симптоматику и 88% – прогноз больных с ХСН. При этом только 68% терапевтов выразили готовность назначить этот класс препаратов всем больным с ХСН, в реальности выполнили свое решение 67% и через год этот показатель возрос лишь до 72% (+5%), несмотря на прохождение структурированного обучения в виде школ по диагностике и лечению ХСН. Второй класс нейрогормональных модуляторов, а именно БАБ, по мнению 60% врачей, мог улучшать симптомы болезни и 59% – прогноз пациентов с ХСН. Тем не менее лишь 17% терапевтов считали обязательным назначение БАБ при ХСН, и 18% – использовали их в реальной практике. Через год после прохождения курсов обучения

Рисунок 1. Предполагаемые (зеленым) и реальные (оранжевым) симптомы ХСН. В черных прямоугольниках представлен рейтинг симптомов по мнению врачей и пациентов (первая и вторая цифры соответственно)



Российская часть исследования
IMPROVEMENT-HF = 110 врачей и 811 больных.

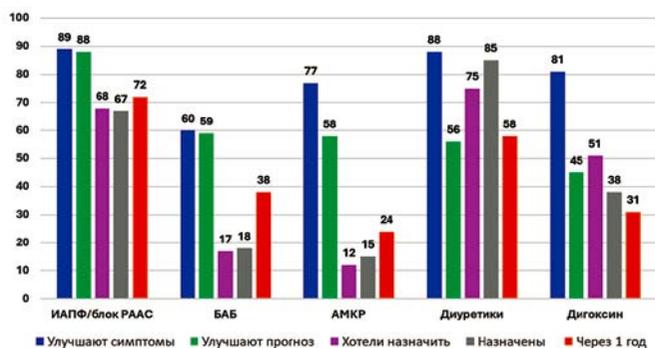
этот показатель увеличился до 38% (+21% или более чем вдвое), но все равно оставался низким и гораздо ниже теоретических представлений терапевтов о клинической и прогностической пользе БАБ. Третий основной класс нейрогормональных модуляторов – АМКР (в этом случае спиронолактон) по мнению 77% терапевтов мог улучшать симптоматику ХСН, скорее всего врачи отождествляли его действие как калийсберегающего диуретика. Возможное улучшение прогноза при использовании спиронолактона отметили 58% врачей. При этом лишь 12% – готовы были к применению этого препарата у всех больных с ХСН, реально назначили 15%, и этот показатель возрос до 24% после проведенного обучения. В итоге комбинация двух нейрогормональных модуляторов (иАПФ + БАБ) даже после проведенного курса структурированного обучения использовалась у 27,2% больных, комбинация иАПФ + АМКР – у 10,6% и тройная комбинация иАПФ + БАБ + АМКР – лишь у 2,4% больных с клинически выраженной ХСН.

Результаты исследования IMPROVEMENT – HF выявили низкий уровень понимания правильной диагностики и лечения ХСН, хотя Российские данные не уступали Европейским [5]. Но в основные задачи работы ОССН были включены меры **по радикальному улучшению диагностики и лечения ХСН**, соответственно Клиническим Рекомендациям.

Принципы рациональной оценки клинической выраженности и симптоматики ХСН. 25 лет Шкале Оценки Клинического Состояния (ШОКС)

После длительных дискуссий в 2002 году были приняты первые Национальные Рекомендации ОССН (совместно с Всероссийским Научным Обществом Кардиологов – ВНОК, теперь Российской Кардиоло-

Рисунок 2. Мнение врачей, что препараты улучшают симптомы (синий) или прогноз (зелёный) больных с ХСН; предполагаемое (розовый) и реальное (серый) лечение больных с ХСН и динамика лечения (красный) после проведения обучения



Российская часть исследования IMPROVEMENT – HF = 110 врачей и 811 больных.

гическое Общество – РКО и Российским Научным Медицинским Обществом Терапевтов – РНМОТ) [6]. Впервые было утверждено требование оценки состояния пациента с ХСН не только по стадии болезни, но и по четырем функциональным классам.

- **I ФК ХСН.** Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.
- **II ФК ХСН.** Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.
- **III ФК ХСН.** Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.
- **IV ФК ХСН.** Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Определенная «расплывчатость» формулировок может приводить к неточностям в определении ФК, особенно у больных с «пограничной» выраженностью симптомов. Исследования в Отделе Заболеваний Миокарда и Сердечной Недостаточности НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова (ОЗМиСН) на материале анализа 1 034 историй болезни пациентов с ХСН показало полное совпадение оценок трех экспертов в точном определении ФК ХСН лишь в 63,9% [7]. Очевидно, что требовался поиск механизмов для более точного определения ФК ХСН. Из инструментальных методов наиболее

употребимым является тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), который не только коррелирует с клинической симптоматикой и ФК ХСН [8], но и связан с прогнозом декомпенсированных больных [9]. В Российских рекомендациях ОССН – РКО – РНМОТ, в том числе, утвержденных в 2020 г. МЗ РФ, принята следующая градация дистанции теста 6 минутной ходьбы: **550+ метров нет ХСН, 426–550 метров I ФК, 301–425 метров II ФК, 151–300 метров III ФК, меньше 150 метров IV ФК** [6, 10–15].

Но привлекательным выглядело создание системы клинической оценки тяжести пациентов с ХСН. По справедливому мнению классика изучения ХСН профессора Jay N. Cohn: «Проблема (диагностики ХСН – прим. автора) заключается в том, что сердечная недостаточность является многосистемным заболеванием, которое вовлекает сердце, периферические сосуды, почки, симпатическую нервную систему, ренин-ангиотензиновую систему, другие циркулирующие гормоны, локальные паракринную и аутокринные системы и метаболические процессы в скелетной мускулатуре... Поэтому ни один взятый отдельно критерий не может адекватно характеризовать тяжесть симптомов (ХСН) или близость смерти ...» [16]. Первые попытки создания шкалы тяжести ХСН были основаны на наличии и выраженности отечного синдрома. В шкале застоя Robert Cody (1993) применялась степень застоя в малом круге кровообращения, периферических отеков, динамики массы тела в баллах, плюс наличие или отсутствие гепатомегалии, ритма галопа и факта набухания шейных вен, выраженные в баллах, параллельно усугублению выраженности симптомов [17]. Большее количество баллов соответствовало большему ФК ХСН и требовало более агрессивного подхода к лечению. Затем в исследованиях группы Lynn Warner Stevenson было продемонстрировано, что лучшая дегидратация и достижение эволемии (по пяти признакам: наличие ортопноэ, набухание шейных вен, наличие отеков, увеличение массы тела и необходимость увеличения доз мочегонных) обеспечивают лучший прогноз даже у пациентов с исходно IV стадией ХСН [18].

Исследования в ОЗМиСН, проводившиеся в то же время, как была предложена шкала застоя (Герасимова В.В., 1992), выявили и другие факторы, связанные с прогнозом. При оценке влияния клинической симптоматики на плохой прогноз больных основными факторами оказались не только размеры печени при поступлении, степень одышки и выраженность отечного синдрома при выписке, характеризующие степень застойных явлений, но и низкий уровень артериального давления (АД) как при поступлении, так и при выписке

ШОКС:

1. Одышка:	0 – нет	1 – при нагрузке	2 - в покое	–
2. Изменилась ли масса тела?	0 – нет	1 – увеличилась	–	–
3. Жалобы на перебои:	0 – нет	1 – есть	–	–
4. Положение в постели:	0 – горизонтально	1 – 2 подушки	2 – плюс просыпается от удушья	3 – сидя
5. Набухшие шейные вены:	0 – нет	1 – стоя	2 лежа	–
6. Хрипы в легких:	0 – нет	1 – в нижних отделах (1/3)	2 – до лопаток (2/3)	3 – над всей поверхностью
7. Наличие ритма галопа:	0 – нет	1 – есть	–	–
8. Печень:	0 – не увеличена	1 – до +5 см	2- более 5 см	–
9. Отеки:	0 – нет	1 – пастозность	2 – отеки	3 – анасарка
10. Уровень САД (мм Нг):	0 – > 120	1 – 100-120	–	3 < 100

из стационара, и наличие перебоев в работе сердца [7]. В дальнейшем неоднократно подтверждалась роль гипотонии и нарушений сердечного ритма в прогнозе пациентов с ХСН [19–21].

Исходя из имеющихся данных мы поставили цель попробовать создать комплексную Шкалу Оценки Клинического Состояния (ШОКС) больных с ХСН, имея в виду следующие принципы:

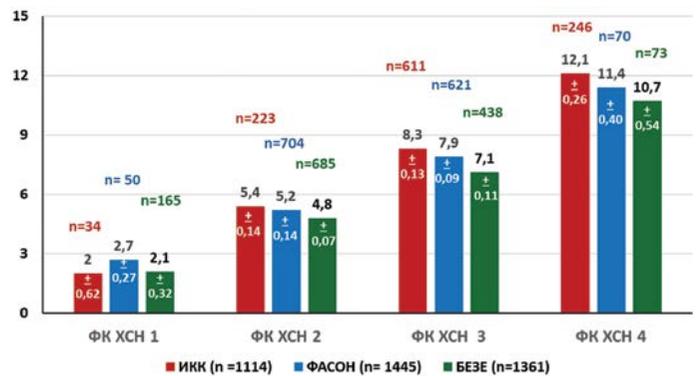
- Отражение клинической картины синдрома.
- Более точное определение тяжести ХСН.
- Удобство использования.
- Функция «подсказки» в клинической практике и в процессе исследований.
- Простота и дешевизна (возможность в течение 3–5 минут выполнить работу).
- Невключение лабораторных и инструментальных методов.
- Включение основных факторов, влияющих на прогноз.

В качестве факторов мы выбрали десять показателей, которые в однофакторном анализе четко и значимо определяли негативный прогноз пациентов, и предложили оригинальную Шкалу Оценки Клинического Состояния (ШОКС) (в модификации Мареева В.Ю.) ХСН, которая впервые была представлена в 2000 году в книге «Принципы рационального лечения сердечной недостаточности» [22].

Во время осмотра больного врач задает вопросы, и проводит осмотр, соответственно пунктам от 1 до 10. В карте отмечается число баллов, соответственно ответу, которые в итоге суммируются. Максимально больной может набрать 20 баллов (критическая ХСН), при 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН. Результат может быть представлен как в баллах, так и в процентах от максимума, оценен в динамике и легко подвергнут математической обработке.

Результаты обследования в когорте создания шкалы ОЗМиСН НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова представлены на рисунке 3 (красные столбики). Как видно I ФК ХСН соответствовали $2,0 \pm 0,62$ балла ШОКС;

Рисунок 3. Баллы ШОКС при разных ФК ХСН в исследовании ОЗМиСН ИКК им. А. Л. Мясникова (когорта создания шкалы) и в двух проверочных когортах – исследованиях ОССН «ФАСОН» и «БЕЗЕ»



II ФК ХСН = $5,4 \pm 0,14$; III ФК ХСН = $8,3 \pm 0,13$ и IV ФК ХСН = $12,1 \pm 0,26$ баллов ШОКС, соответственно. Медиана ФК ХСН составила 2,96 и медиана по ШОКС 8,28 баллов. На рисунке 4 представлена выживаемость пациентов в зависимости от медианы баллов по ШОКС. Шансы остаться в живых были значимо на 41% выше у больных с ХСН и баллами по ШОКС ниже медианы. В таблице 1 представлены результаты прогноза в группе в целом, в подгруппах по полу и этиологии ХСН, что подтверждает надежное предсказание прогноза баллами ШОКС во всех группах.

Для проверки работоспособности ШОКС были использованы результаты обследования пациентов, принимавших участие в двух МКИ, организованных ОССН, получивших названия «ФАСОН» и «БЕЗЕ».

«Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в Амбулаторном лечении больных с Сердечной Недостаточностью («ФАСОН») было первым масштабным исследованием у больных с ХСН, проводившемся в 30 городах Российской Федерации, в котором 296 врачей наблюдали 1973 пациента с ХСН, находящихся на амбулаторном лечении при организационном и идеологическом контроле ОССН [23]. Из 1973 пациентов, включен-

Таблица 1. Связь медианы баллов по ШОКС в различных подгруппах больных ХСН с риском смерти

Группа	n	r	95% ДИ	p
Все	1114	0,59	0,49-0,71	<0,0009
Мужчины	834	0,62	0,50-0,76	<0,0005
Женщины	280	0,51	0,34 - 0,74	<0,0005
ИБС	472	0,72	0,54 - 0,95	<0,005
ДКМП	329	0,60	0,43 - 0,84	<0,005
Другие	313	0,41	0,28 - 0,60	<0,0005

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, n – количество участников, r – коэффициент корреляции, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – достигнутый уровень статистической значимости.

Рисунок 4. Взаимосвязь между выживаемостью пациентов, в зависимости от медианы баллов ШОКС в исследовании ОЗМиСН ИКК им. А. Л. Мясникова (когорта создания шкалы)

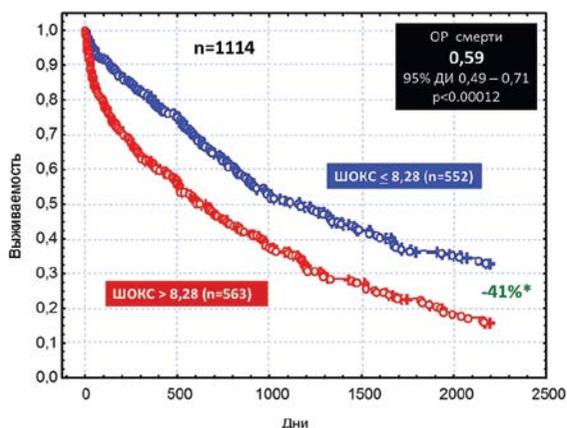
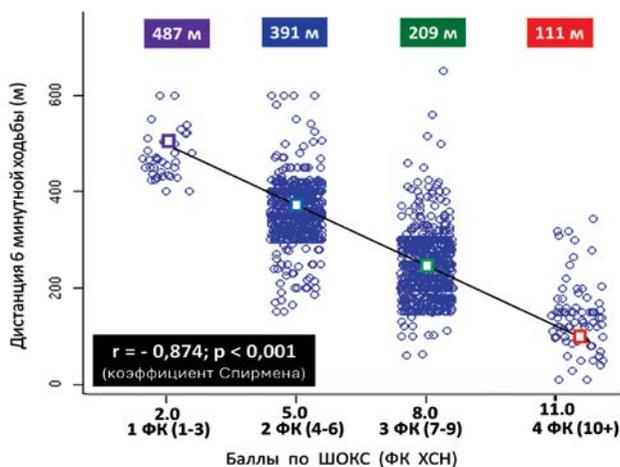


Рисунок 5. Взаимосвязь между баллами по ШОКС и ФК ХСН с дистанцией 6МТХ в исследовании «ФАСОН»



ных в исследование, лишь 1445 (73,2%) соответствовали всем критериям постановки диагноза ХСН, что диктовало разработку и внедрение более объективных методов диагностики ХСН, включая 6МТХ и шкалу ШОКС. До начала программы 69,2% больных когда-либо принимали иАПФ и лишь 396 (27%) находились на регулярной терапии этим классом препаратов.

Целью проспективного открытого МКИ было изучение клинической, гемодинамической и фармакоэкономическая эффективности лечения больных с ХСН иАПФ фозиноприлом.

Средний возраст включенных пациентов с ХСН составил 62,4±3,1 года, 49% мужчин, 58% – ХСН ишемической этиологии в 44% – перенесших ОИМ. Средний ФК ХСН – 2,6±0,02, средний балл по ШОКС – 6,8±0,08, дистанция 6МТХ – 295,8±2,5 метров. Средняя ФВ ЛЖ, измеренная у 924 пациентов, составила 45,8±0,4% при этом у 453 (49%) больных ФВЛЖ была меньше 45% (средняя 35,9±0,3%) и у 471 пациента – выше 45% (средняя 55,0±0,4%).

Лечение иАПФ фозиноприлом в средней дозе 14,7 мг/сут. сопровождалось значимым улучшением ФК ХСН с 2,6 до 2,0; приростом дистанции 6МТХ на 80,2 метра, увеличением ФВЛЖ на 3,9% и улучшением качества жизни (КЖ по Миннесотскому опроснику) на 16 баллов. Эффективность лечения не зависела от исходной ФВЛЖ (менее и более 45%), исходного уровня АД, этиологии ХСН и сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа и приема иАПФ в анамнезе [23, 24]. Особенностью программы была фармакоэкономическая оценка эффективности лечения иАПФ фозиноприлом при лечении пациентов с ХСН. За счет уменьшения количества и продолжительности госпитализаций и числа обращений за амбулаторной помощью, несмотря на дополнительные затраты на приобретение фозиноприла и формальное удорожание лекарственного лечения, терапия оказалась финансово выгодной. В 2002 году ежедневные траты на лечения снизились с 45,4 до 20,7 рублей в день [25]. При учете курсовой разницы в ценах 2024 года экономия составит 73 рубля в день или 2190 рублей в месяц.

Заключение: Ингибитор АПФ фозиноприл достоверно улучшал клиническое течение ХСН и снижал выраженность симптомов декомпенсации (на 53%), увеличивал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни и увеличивал ФВ ЛЖ во всех подгруппах больных. Эффективность иАПФ нарастает параллельно увеличению ФК ХСН. Регулярное применение иАПФ (фозиноприла) было экономически эффективно и позволяло на 54% снизить затраты на лечение больных с ХСН.

Распределение пациентов, обследованных в программе «ФАСОН» по величине ФК ХСН и баллам по ШОКС представлены на рисунке 3 (синие столбики). Как видно I ФК ХСН соответствовали 2,7±0,27 балла ШОКС; II ФК ХСН = 5,2±0,14; III ФК ХСН = 7,9±0,09 и IV ФК ХСН = 11,4±0,40 баллов ШОКС, соответственно. Медиана ФК составила 2,49 и медиана по ШОКС 6,57 баллов, что соответствовало предположениям по расчетам в основной когорте. Медиана дистанции 6МТХ составляла 475 метров, 358 метров, 244 метра и 123 метра, при I, II, III, IV ФК ХСН, соответственно. На рисунке 5 представлена тесная обратная корреляционная

связь между баллами по ШОКС и дистанцией 6МТХ у пациентов с разными ФК ХСН ($r=-0,874$). Это свидетельствовало об информативности обоих этих методов оценки клинической тяжести пациентов с ХСН. При анализе эффективности лечения у пациентов с различной тяжестью ХСН динамика баллов ШОКС составила: при I ФК ХСН с 2,7 до 1,4 баллов (-48%), при II ФК ХСН с 5,2 до 2,4 (-53%), что соответствует динамике на один ФК; при III ФК ХСН с 7,9 до 3,8 (-54%) что соответствует динамике на полтора ФК; и при IV ФК с 11,4 до 4,7 (-58%) баллов ШОКС, что соответствует динамике на II ФК. Полученные результаты подтвердили эффективное использование иАПФ при любой тяжести ХСН, что согласовалось с результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ), мета-анализов и соответствовало Клиническим Рекомендациям [6]. При этом прирост дистанции 6МТХ, был минимальным у наиболее компенсированных больных при I ФК ХСН (+31 метр), и максимальным (+130 метров) у самых тяжелых пациентов с исходно IV ФК, но во всех случаях это соответствовало динамике в пределах одного ФК ХСН. Полученные результаты позволили предположить возможность успешного использования баллов ШОКС для оценки эффективности лечения декомпенсированных пациентов [26].

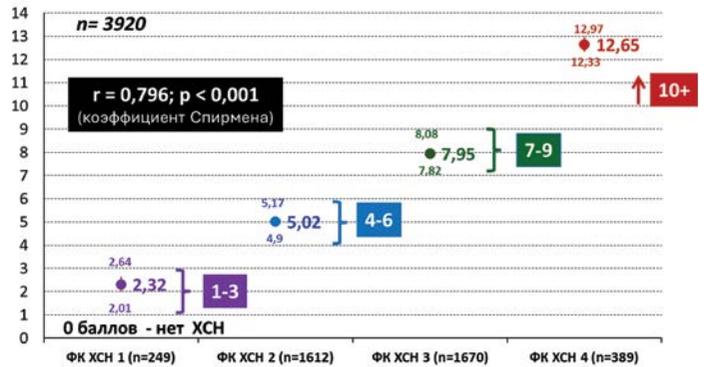
Открытое проспективное МКИ Оптимизация применения Бетаблока ЗОК у больных хронической сердечной недостаточностью в повседневной врачебной практике (БЕЗЕ) проводилось в 12 городах РФ, в которых 130 врачей включили 1427 пациентов с ХСН, из которых финальный анализ было включено 1032 пациента (73,2%), полностью соответствовавших условиям протокола.

Целью было изучение эффективности и безопасности титрования доз длительно действующего БАБ метопролола сукцината больным с ХСН, преимущественно ишемической этиологии (81,2%), в 88,1% случаев на фоне лечения иАПФ.

Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 10,9$ лет, 56,2% были мужского пола, у 68% имели место симптомы стенокардии и у 91% регистрировалась сопутствующая АГ (исходное АД $152,8/91,8$ мм.рт.ст.). Выраженность ХСН была умеренной - средний ФК ХСН составил $2,18 \pm 0,14$, количество баллов по ШОКС $5,62 \pm 0,42$, дистанция 6МТХ 303 ± 22 метра. Исходная ЧСС составляла $81,7 \pm 0,4$ уд. мин, средняя ФВЛЖ - $51,7 \pm 0,3\%$, причем 74% обследованных имели ФВЛЖ более 40%.

Средняя доза длительно действующего метопролола сукцината (беталока ЗОК) в процессе титрования составила 54,1 мг к 13-й неделе лечения. При этом значимо снизилась ЧСС с 81,7 до 67,9 (-18,6%) уд./мин и САД - на 14,1%. У обследованных зафиксировано снижение ФК ХСН

Рисунок 6. Взаимосвязь между Баллами ШОКС и ФК ХСН в исследовании ОЗМиСН ИКК им. А. Л. Мясникова (когорта создания шкалы) и в двух проверочных когортах – исследованиях ОССН «ФАСОН» и «БЕЗЕ»



с 2,18 до 1,81 (-17,3%) и прирост дистанции 6МТХ с 303 до 363 метров. Динамика баллов по ШОКС с 5,6 до 2,9 (-49,1%) подтвердила высокую клиническую эффективность лечения БАБ больных с ХСН. Прирост ФВЛЖ составил 2,7%. У пациентов с ишемической этиологией ХСН зарегистрировано снижение двойного произведения на 25% в покое и на 24% после 6МТХ и уменьшение числа пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ с 41,1 до 16,9%. Терапия оказалась безопасной, изменений содержания глюкозы, липидов в плазме крови и функции почек не было. У 4,2% зафиксирована брадикардия (<50 уд./мин), у 6,6% снижение САД менее 100 мм.рт.ст. Всего 5,4% пациентов с ХСН досрочно прекратили терапию БАБ [27]. В итоге 90,3% врачей и 87,7% пациентов оценили результаты лечения как положительные.

Заключение: это первое исследование в Российской амбулаторной практике по применению БАБ (плюс к иАПФ) в лечении ХСН, в котором из-за боязни (осторожности) в исследование были включены пациенты преимущественно с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ и сопутствующей АГ. Несмотря на невысокие дозы метопролола сукцината за счет стойкого снижения ЧСС, что соответствует оптимальной степени блокады бета-адренорецепторов, достигнуты стойкое клиническое и гемодинамическое улучшение ХСН, антиишемический эффект, при минимуме серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Результаты исследования БЕЗЕ сняли все ограничения к назначению современных БАБ пациентам с ХСН, находящимся на амбулаторном этапе лечения.

Распределение пациентов, обследованных в программе «БЕЗЕ» по величине ФК ХСН и баллам по ШОКС (n=1361 или 94,1% от всех обследованных) представлены на рисунке 3 (зеленые столбики). I ФК ХСН соответствовал $2,1 \pm 0,32$ баллам ШОКС; II ФК ХСН = $4,8 \pm 0,07$; III ФК ХСН = $7,1 \pm 0,11$ и IV ФК ХСН = $10,7 \pm 0,54$ баллам ШОКС, соответственно. Медиана ФК составила 2,18 и медиана по ШОКС – 5,5 баллов, что со-

ответствовало предположениям по расчетам в основной когорте и на материалах исследования «ФАСОН».

На рисунке 6 представлена взаимосвязь между ФК ХСН и баллами по ШОКС на основании обследования 3920 пациентов с ХСН в трех различных когортах. Как видно, при отсутствии баллов ШОКС признаки ХСН отсутствуют. Первому ФК ХСН соответствовало 1–3 балла по ШОКС (средняя $2,32 \pm 0,31$), II ФК ХСН – 4–6 баллов (средняя $5,02 \pm 0,15$), III ФК ХСН – 7–9 баллов (средняя $7,95 \pm 0,13$), и IV ФК ХСН – более 9 баллов (средняя $12,65 \pm 0,33$). Корреляция между ФК ХСН и баллами по ШОКС оказалась тесной ($r=0,796$) и высоко значимой ($p < 0,001$).

Для оценки влияния баллов по ШОКС на прогноз больных с ХСН был проведен анализ когорты 277 последовательных пациентов с ХСН, находившихся на лечении в ОЗМиСН НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова с 2002 по 2006 год и получавших эффективную терапию блокаторами РААС 97,5%, БАБ 83,7%, АМКР 77,1%, дигоксином 41,8% и требовавших назначения диуретиков в 97,1% случаев. У 239 (86,3%) пациентов был известен длительный (до 8 лет) прогноз.

Для оценки влияния тяжести проявлений ХСН на прогноз был использован интегральный показатель в виде ФК ХСН. У больных со II ФК ХСН смертность была на 48% ниже, чем у пациентов с III–IV ФК ($p=0,002$). Важнейшим клиническим показателем, достоверно ухудшающим прогноз пациентов с ХСН, оказался низкий уровень САД. При уровне САД выше 120 мм рт.ст риск смерти больных с ХСН был достоверно ниже на 56% ($p=0,000025$). Учитывая тот факт, что определение ФК ХСН довольно субъективно и отражает «представление врача об общей «тяжести» пациента», а уровень АД мог быть одним из компонентов определения ФК, мы использовали интегральный показатель

тяжести состояния больного – количество баллов по шкале ШОКС, объединивший информацию двух параметров – величины ФК ХСН и степени снижения АД. Этот показатель в однофакторном анализе четко предопределял риск смерти (рис. 7). При величине баллов по ШОКС ≤ 5 на момент поступления в стационар, риск смерти больных с ХСН был значимо ниже, чем при баллах больше >5 на 46% ($p=0,003$). Относительный риск смерти 0,54 [95% ДИ: 0,36–0,82]. После успешного лечения медиана ШОКС снизилась до 2 баллов, но все равно при баллах ШОКС ниже медианы ≤ 2 баллов выживаемость была выше на 21% ($p=0,019$). Относительный риск смерти 0,79 [95% ДИ: 0,66–0,92] [20, 28]. Кроме этого, в однофакторном анализе более сохранная ФВЛЖ $>35\%$ сопровождалась значимым снижением риска смерти на 63%, и более узкий комплекс QRS при отсутствии блокады ножек пучка Гиса ассоциировался со снижением риска смерти на 44% ($p=0,0035$).

При многофакторном анализе только тяжесть клинических проявлений декомпенсации (баллы по шкале ШОКС) являлась независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН ($p=0,035$). Если упростить анализ, заложив в него только факторы, достоверно различающиеся в подгруппах выживших и умерших пациентов, в пропорциональную модель Кокса должны быть включены лишь тяжесть клинических проявлений ХСН (баллы по ШОКС), величина ФВЛЖ, ширина комплекса QRS и его морфология (наличие блокад ножек пучка Гиса). В таком случае все три фактора играли роль предикторов неблагоприятного прогноза больных с ХСН (табл. 2).

Проведенная серия исследований позволила включить ШОКС в качестве одного из основных инструментов определения тяжести и объективизации ФК ХСН [6, 10, 15].

Рисунок 7. Выживаемость больных с ХСН в зависимости от медианы баллов по ШОКС при поступлении в стационар (А) и после успешного лечения при выписке (Б) в когорте ОЗМиСН ИКК им. А.Л. Мясникова 2002 – 2006 гг.

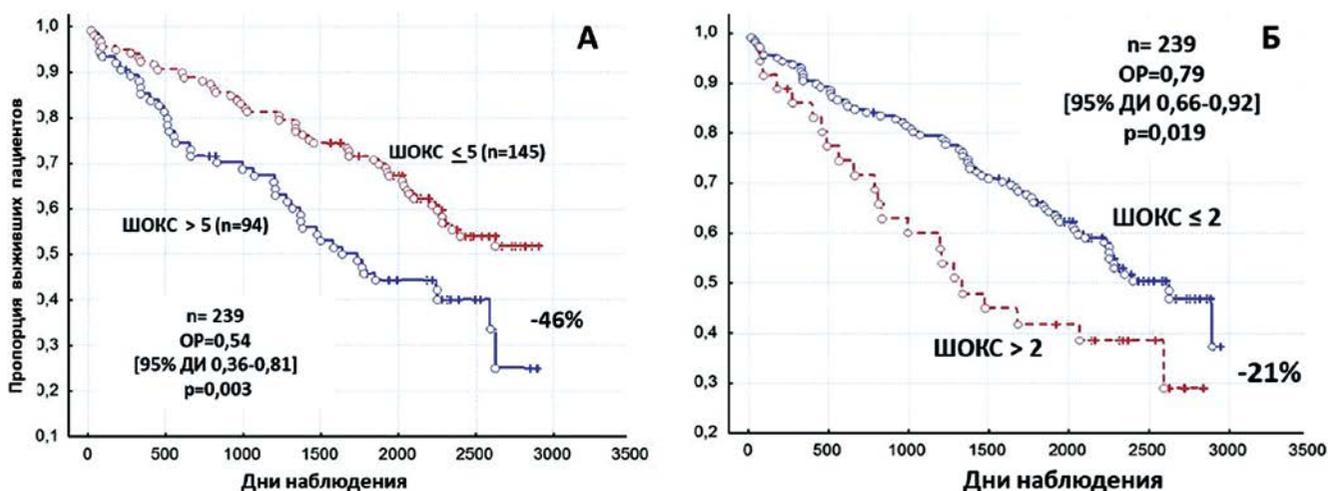


Таблица 2. Многофакторный анализ факторов, определяющих прогноз при ХСН

Показатель	Бета-коэфф.	Станд. ошибка	T	Экспонент beta	Тест Вальда	p
ШОКС > 5	0,606083	0,216364	2,801224	1,833236	7,84685	0,005094
ФВЛЖ < 35%	0,796433	0,239868	3,320295	2,217616	11,02436	0,000900
QRS > 104 мс	0,469916	0,221747	2,119151	1,599859	4,49080	0,034085

ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, p – достигнутый уровень статистической значимости, t-критерий Стьюдента.

Динамика терапии ХСН за 25 лет в свете регистров ОССН

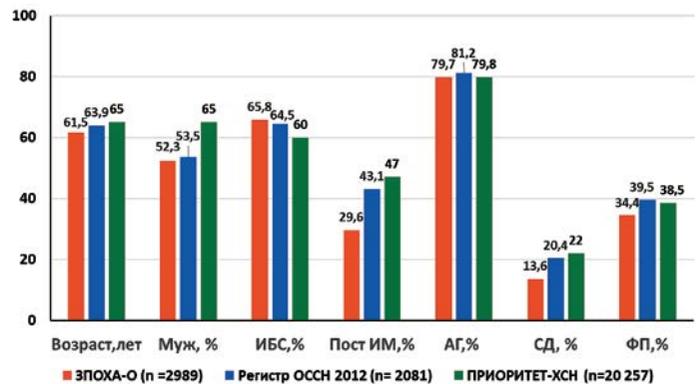
Имея точку отсчета в виде результатов Российской части исследования IMPROVEMENT-HF, по инициативе ОССН были организованы Национальный Регистр с целью:

- характеристики пациентов с ХСН в РФ;
- оценки распространенности различных фенотипов ХСН;
- анализа соблюдения Клинических Рекомендаций по лечению ХСН;
- характеристики частоты применения основных средств терапии;
- проведение обучения и усиление контроля для улучшения терапии и максимального соблюдения соответствующих Клинических Рекомендаций.

В «Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости)» – ЭПОХА-О-ХСН, проводившееся в 21 регионе Российской Федерации в 32 высоко квалифицированных центрах включались ВСЕ больные, обратившиеся за медицинской помощью в период с ноября 2001 по январь 2002 гг. [29, 30].

Всего было обследовано 17824 больных, из них 90,9% в стационаре, обратившихся за медицинской помощью в период с ноября 2001 по декабрь 2002 года. Всего по Фремингемским критериям наличие ХСН было выявлено у 2989 больных, что составило 16,8% (или каждый шестой) из обратившихся за медицинской помощью паци-

Рисунок 8. Основные характеристики пациентов, включенных в ЭПОХА-О-ХСН 2002 г., РЕГИСТР ОССН 2012 г. и регистр РКО ПРИОРИТЕТ-ХСН 2022г.



ентов. Измерение ФВЛЖ, удовлетворяющее критериям исследования, было выполнено у 2167 больных (72,5% от всех больных с декомпенсацией).

Средний возраст пациентов составил 61,5±11,6 лет, что более, чем на декаду меньше, чем в соответствующих Европейских и Американских исследованиях, чуть более половины пациентов (52,3%) были мужского пола (рис. 8, оранжевые столбики). Основной этиологической причиной ХСН была ИБС – 65,8%, из которых 19,6% переносили в прошлом ОИМ. Наличие сопутствующей АГ выявлено у 79,1% пациентов и средние цифры АД соответствовали АГ I степени 152,7±31,6/91,6±16,5 мм.рт.ст. Средняя ЧСС составила 81,4±5,1 уд/мин.

Рисунок 9. Распределение пациентов по тяжести клинических проявлений (ФК ХСН) в регистрах ОССН и РКО

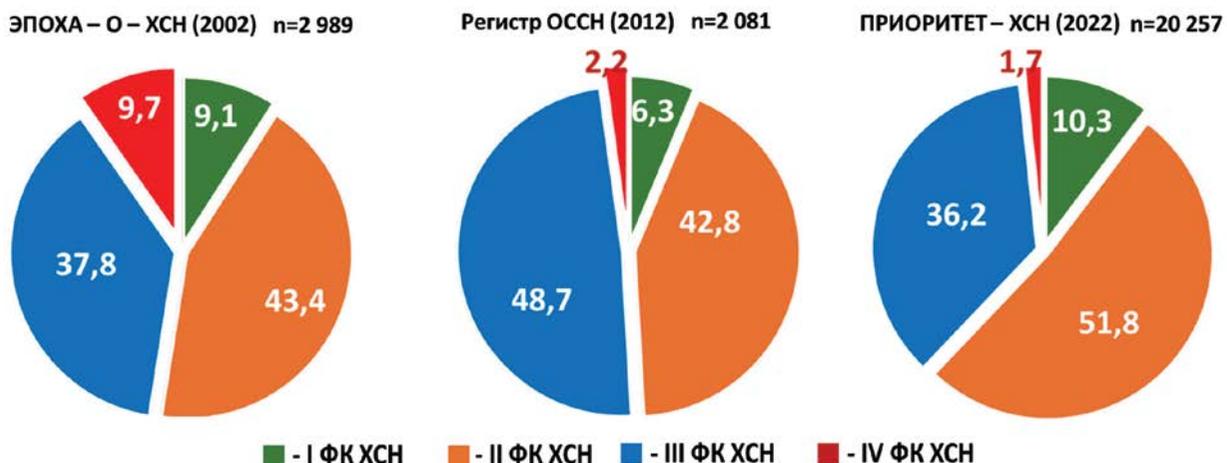
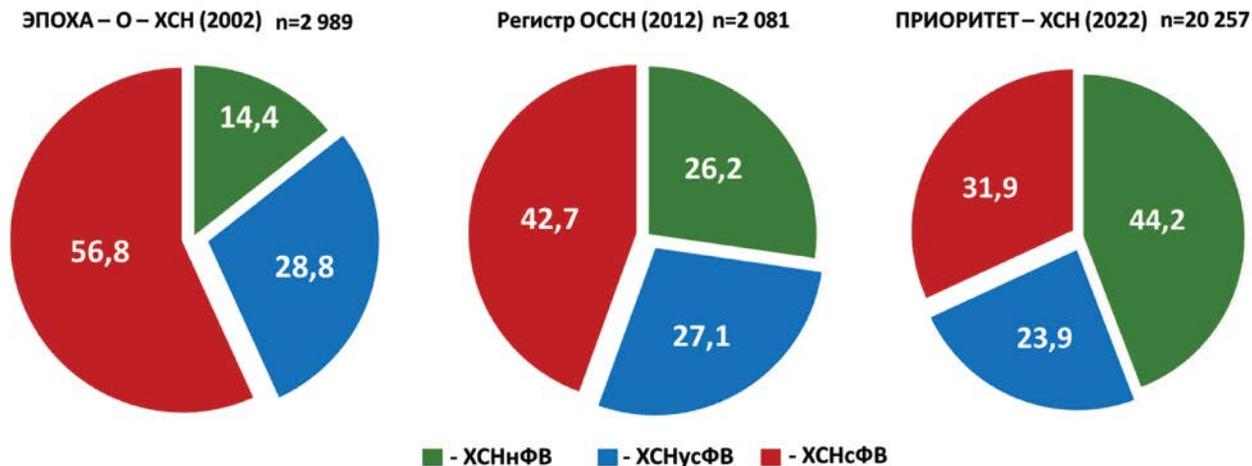


Рисунок 10. Распределение пациентов с ХСН по фенотипам ХСН (величине ФВЛЖ) в регистрах ОССН и РКО



У включенных больных с ХСН итоге в 9,1% был зарегистрирован I ФК, у 43,4% – II ФК, у 37,8% – III ФК и у 9,7% – IV ФК ХСН (рис. 9). Большой интерес имело и выделение фенотипов ХСН по величине ФВЛЖ [31], которые ретроспективно проанализированы, согласно представлениям и определениям 2020-х годов [15]. Как видно из рисунка 10, только 14,4% пациентов имели признаки ХСН с низкой ФВЛЖ = ХСНнФВ (<40%); 28,8% соответствовали признакам ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (ХСНусФВ 41–49%) и 56,6% могли быть квалифицированы как имеющие ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВ >50%). Почти 1/3 пациентов имели ФВЛЖ > 60%, что не позволяло исключить элементы «гипердиагностики».

В 2012 году ОССН был организован РЕГИСТР ХСН (далее Регистр ОССН), проводившийся в 36 регионах РФ и включивший 2081 больного с ХСН [32–34].

Средний возраст пациентов составил 63,9±10,9 лет, 53,5% были мужского пола (рис. 8, синие столбики). Основной причиной развития ХСН была ИБС – 64,5%, из которых 17,3% переносили в прошлом ОИМ. Наличие сопутствующей АГ выявлено у 81,2%, при этом у 21% пациентов уровень САД был выше 140 мм рт. ст. и средние значения АД соответствовали 131,6±20/82,3±11,3 мм рт. ст. Средняя ЧСС составила 77,5±16,6 уд./мин.

Распределение пациентов по ФК ХСН представлено на рисунке 9. I ФК ХСН определялся у 6,3%, II ФК ХСН – у 42,9%, III ФК ХСН – у 48,7% и наиболее тяжелый IV ФК – у 2,2% включенных в регистр пациентов. Распределение пациентов по фенотипам ХСН (величине ФВЛЖ) представлено на рисунке 10 [33, 34]. ХСНнФВ диагностирована у 26%, ХСНусФВ – у 27% и ХСНсФВ – у 47% обследованных. Во избежание переоценки числа пациентов с высокими показателями ФВ был проведен дополнительный анализ у 701 больных, получающих ежедневное лечение петлевыми диуретиками, то есть имеющих симптомную ХСН. В этом случае количество пациентов с ХСНнФВ составило 42% (+16%), ХСНусФВ – 29% (+2%) и ХСНсФВ – 29%

(–18%). Эти показатели отчетливо подтверждают тезис, что более декомпенсированные пациенты как правило имеют более низкие показатели ФВЛЖ, а преобладание больных с высокими показателями систолической функции в регистрах может быть связано с необоснованной гипердиагностикой ХСН, особенно начальных стадий.

В 2022 году РКО, при участии ОССН был организован очередной регистр ХСН, получивший название «Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН)» проводившийся в 50 регионах РФ, 141 клиническом центре с участием 250 врачей и включивший рекордное число 20257 пациентов с ХСН [35, 36].

Средний возраст пациентов составил 65,2±19,7 лет, почти 2/3 были мужского пола (65%) (рис. 8, зеленые столбики). Основной причиной развития ХСН была ИБС – 60%, из которых 18,4% переносили в прошлом ОИМ. Наличие сопутствующей АГ выявлено у 79,8% и у 23,8% пациентов уровень САД был выше 140 мм рт. ст. а у 4% ниже 100 мм рт. ст.. Средняя ЧСС составила 72 [66; 82] уд./мин. Из сопутствующих заболеваний СД выявлен у 20,4% и наличие фибрилляции предсердий (ФП) – в 39,5% случаев.

Распределение пациентов по ФК ХСН представлено на рисунке 9. I ФК ХСН определялся у 10,3%, II ФК ХСН – у 51,8%, III ФК ХСН – у 36,2% и наиболее тяжелый IV ФК – у 1,7% включенных в регистр пациентов. Распределение пациентов по фенотипам ХСН (величине ФВЛЖ) представлено на рисунке 10 [36]. ХСНнФВ диагностирована у 44,2%, ХСНусФВ – у 23,9% и ХСНсФВ – у 31,9% обследованных. В этом регистре у 23% был исследован уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Медиана N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 1257 [603; 2554] пг/мл.

Сравнение результатов трех регистров, проводившихся с интервалом 10 лет позволяет сделать определенные выводы. Средний возраст пациентов оставался ниже 70 лет и меньше, чем в подавляющем числе международных исследований. Это свидетельствует о раннем наступлении признаков ХСН в РФ. Однако средний возраст пациентов с ХСН за 20 лет увеличился на 3,5 года, при этом во всех трех регистрах более половины пациентов были мужского пола. Основной этиологией ХСН остается ИБС (более 60%), при этом максимум у 1/3 этих больных имел место доказанный ОИМ в анамнезе. Среди сопутствующих заболеваний лидирует АГ (около 80%). В программе ПРИОРИТЕТ-ХСН более 40% имели сопутствующую ХБП и более 1/3 больных ожирение. Тщательного анализа частоты этих заболеваний в программах ЭПОХА-О-ХСН (2002 г.) и Регистре ОССН (2012 г.) не проводилось. Частота СД увеличилась с 13,6% в 2002 году до 20,4% в 2012 году и до 26,7% в 2022 году. Однако необходимо отметить, что при специальном, прицельном анализе число пациентов с ХСН и СД минимум на 20% выше и еще около 20% пациентов имеют преддиабет или нарушенную толерантность к глюкозе [37]. Наличие ФП фиксировалось более, чем у 1/3 пациентов во всех трех регистрах.

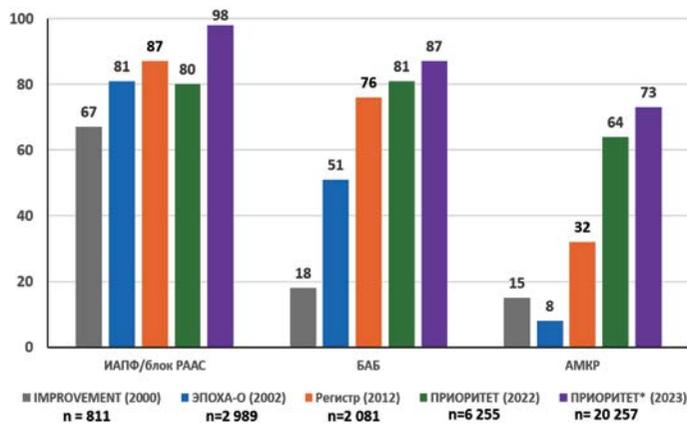
При анализе тяжести ХСН по ФК установлено, что она не сильно изменилась за 20 лет. До 10% пациентов с начальной ХСН (I ФК) и самой тяжелой (IV ФК). ХСН умеренной тяжести II ФК регистрировалась у 43–52%, а продвинутой (III ФК) у 36–49% больных. Как видно из рисунка 9, кажется, что за 20 лет реальных изменений в распределении пациентов с ХСН по ФК не происходило. Но при разделении больных на начальную ХСН (I–II ФК) и тяжелую (III–IV ФК) ХСН различия очевидны. Доля пациентов с начальной ХСН увеличилась с 52,5% (2002 г.) и 49,1% (2012 г.) до 62,5% (2022 г.). А по данным ШОКС, число пациентов с ХСН I–II ФК в регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН достигает 71,7%, что может отражать большее внимание к пациентам с начальной ХСН и улучшение терапии декомпенсированных пациентов.

Специальный интерес представляет анализ фенотипов ХСН по ФВЛЖ (рис. 10). Доля больных с «классической» ХСНнФВ, где диагноз не вызывает трудностей увеличилась с 14,4% (2002 г.) до 26,2% (2012 г.) и до 44,2% (2022 г.). Параллельно количество больных с ХСНсФВ, где диагноз гораздо менее очевиден, снизилось с 56,8% (2002 г.) до 42,7% (2012 г.) и до 31,9% (2022 г.). Скорее всего это иллюстрирует более точную диагностику наличия синдрома ХСН и снижение ложной диагностики пациентов с высокими показателями ФВЛЖ. Например, в регистре 2012 года среди пациентов с ХСН, получавших регулярное лечение петлевыми диуретиками

встречаемость ХСНнФВ (42%) совпала с данными ПРИОРИТЕТ-ХСН (44,2%), полученными через 10 лет. Аналогично встречаемость ХСНсФВ также практически не различалась (29% в 2012 году и 31,9% в 2022). Подводя итог можно представить, что при правильной диагностике около 70% пациентов с ХСН в РФ имеют ХСН с ФВ <50% (ХСНнФВ и ХСНусФВ), а оставшиеся 30% имеют ХСНсФВ.

Лечение пациентов с ХСН (в большей степени этот вопрос исследован у пациентов с ХСНнФВ) базируется на тройной нейрогормональной блокаде, включающей использование блокаторов РААС (исходно иАПФ), БАБ и АМКР. Именно иАПФ на рубеже 80–90 годов (РКИ CONSENSUS 1987, SOLVD treatment 1991, SAVE 1991, SOLVD prevention 1992) доказали способность снижать риск смерти при ХСН на 23% и госпитализаций из-за обострения ХСН на 35% [38]. Для спасения одной жизни необходимо было пролечить иАПФ 17 пациентов с ХСН. Частота назначения блокаторов РААС в Российских регистрах разных лет представлена на рис 11. Уже в Российской части исследования **IMPROVEMENT-HF** (1999–2000 гг.) 55,1% врачей предполагали обязательное назначение иАПФ при ХСН, а после тренинга в реальной практике эти препараты (преимущественно эналаприл 47,5% и каптоприл 41,8%) были назначены 67% пациентов [2]. В регистре **ЭПОХА-О-ХСН** (2002 г.) частота назначения иАПФ составила 81%. В 72,3% случаев применялся эналаприл, как препарат этого класса с наиболее доказанным эффектом [30]. Спустя 10 лет в **Регистре ОССН 2012 года** частота применения блокаторов РААС достигала 87%, причем в подавляющем большинстве случаев по-прежнему назначались иАПФ (76%). И, наконец, в регистре **ПРИОРИТЕТ-ХСН 2022 года** среди включенных больных с ХСН 80,2% принимали блокаторы РААС. После серии исследований в клинике появился новый класс блокаторов РААС с комбинированным эффектом блокады ангиотензина II и неприлизина (АРНИ). Валсартан/сакубитрил в сравнении с иАПФ и АРА дополнительно снижал риск смерти больных с ХСН на 17% [39]. В регистре 2022 года в качестве блокаторов РААС 38,6% больных получали иАПФ, 21,4% АРНИ и 20,2% АРА. Через год частота назначения блокаторов РААС возросла до 98,3% из которых 43,8% принимали иАПФ, 27,3% АРНИ и 17,2% АРА [36]. Таким образом блокаторы РААС в РФ назначались 2/3 пациентов уже через 6–8 лет после окончания успешных РКИ на рубеже 80–90-х лет XX века и опубликования успешного мета-анализа. За 20+ лет частота назначения этого класса лекарств достигла 98% и, хотя по-прежнему иАПФ удерживают лидерство, быстро нарастает и частота применения АРНИ.

Рисунок 11. Динамика лечения пациентов с ХСН нейрогормональными модуляторами (по данным регистров ОССН и РКО 2000 – 2023 гг.)



БАБ продемонстрировали способность к улучшению прогноза больных с ХСН уже находящихся на лечении иАПФ в нескольких РКИ (MERIT-HF 1999, CIBIS-II 1999, COPERNICUS 2001). По данным мета-анализа БАБ снижали риск смерти на 35% и обострения ХСН на 36% [40]. Для спасения одной жизни необходимо было пролечить БАБ 26 пациентов с ХСН. Частота назначения БАБ в Российских регистрах разных лет представлена на рисунке 11. В Российской части исследования **IMPROVEMENT-HF**, которое проводилось в 1999–2000 годах, когда БАБ еще не были рекомендованы в лечении ХСН, только 16,3% врачей планировали применять этот класс лекарств в лечении ХСН и лишь 18% применили их на практике. По данным исследования **ЭПОХА-О-ХСН** в 2002 году частота назначения БАБ возросла до 51%, однако самыми популярными среди бета-блокаторов оказались метопролол, в основном короткодействующий (45,5%) и атенолол (38,9%), эффективность которых не была доказана. Через 10 лет в **Регистре ОССН 2012 года** частота назначения БАБ достигла 75,6%, причем наиболее часто использовался бисопролол (48,8%), гораздо реже карведилол (9,1%) и длительная форма метопролола (6,2%). В регистре **ПРИОРИТЕТ-ХСН 2022 года** частота назначения БАБ составила 81% исходно при включении в регистр и 87% после одного года наблюдения [36]. Таким образом даже через 10 лет после доказательств эффективности БАБ в лечении ХСН, только около половины пациентов лечились этими лекарствами и в большинстве случаев коротко действующими формами, не рекомендованными к применению. Только через 20 лет 87 больных с ХСН из 100 находятся на лечении комбинацией блокаторов РААС и БАБ.

Способность третьего основного класса АМКР улучшать прогноз больных с ХСН была доказана в трех РКИ (RALES, 1999 со спиронолактоном; EPHEUS, 2005 и EMPHASIS, 2011 с эплереноном). Снижение риска смерти составило 15% и обострений декомпенсации

на 15% у пациентов с дисфункцией ЛЖ; 24% и 42%, соответственно, при ХСН II ФК и 30% и 35% соответственно, при ХСН III–IV ФК, причем кривые выживаемости расходились уже после трех месяцев лечения [41]. Частота назначения АМКР в Российских регистрах разных лет представлена на рисунке 11. В Российской части исследования **IMPROVEMENT-HF** лишь 15% пациентов принимали спиронолактон, который врачи рассматривали в качестве калийсберегающего диуретика. По данным исследования **ЭПОХА-О-ХСН** в 2002 году назначение АМКР составило 8%, хотя результаты исследования RALES уже были известны. В **Регистре ОССН 2012 года** уже после успешного завершения РКИ с эплереноном, российские врачи применяли АМКР (исключительно спиронолактон) лишь у 32% пациентов с ХСН. В регистре **ПРИОРИТЕТ-ХСН 2022 года** частота назначения АМКР составила 64% исходно при включении в регистр и 73% после одного года наблюдения [36]. Налицо быстрая адаптация (6–8 лет) практикующих врачей к применению блокаторов РААС (первый класс нейрогормональных модуляторов), гораздо более медленное привыкание к лечению БАБ и двойной терапии (10 лет) и не полная адаптация к применению тройной нейрогормональной терапии (более 12 лет). Хотя успешность тройной нейрогормональной блокады в лечении больных с ХСН в РФ не вызывает сомнений и сопровождается снижением риска смерти на 45% [42, 43]. Частота назначения трех нейрогормональных модуляторов в 2000 году составляла 2,4% [2]; в 2002 году 3,7% [29, 30]; в 2012 году 9,8% [33, 34]; в 2022 году 44,3% и в 2023 году 46,2% [36].

В 20-е годы XXI века идея тройной нейрогормональной блокады трансформировалась в практику «квадротерапии», что закреплено в Клинических рекомендациях [15]. Четвертым компонентом лечения ХСН признаны ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2), доказавшие способность значимого снижения риска смерти и обострения (госпитализации) ХСН на 24% и смертности на 14% **на фоне тройной нейрогормональной блокады** [44]. По данным регистра **ПРИОРИТЕТ-ХСН** частота применения квадротерапии в лечении ХСН составляла 11,8% при включении пациентов в исследование (2022 год) и возросла до 24,1% (2003) [36]. Таким образом, идея квадротерапии уже в течение 3–4 лет приобретает популярность среди практикующих врачей, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Роль МКИ, проводившихся ОССН, в продвижении рекомендованного лечения ХСН в клиническую практику

Кроме регистров, не предполагавших воздействия на пациентов, под эгидой ОССН было проведено 37 МКИ,

из которых 18 касались лечения различных форм ХСН. В оценке динамики основной терапии ХСН использованы результаты МКИ ФАСОН (2000), БЕЗЕ (2002), СНЕГОВИК (2004), АРХИМЕД (2006), ДУЭЛЬ (2008), ТРИОЛЯ (2010), ПРЕАМБУЛА (2012), КУДЕСНИК (2014) и ДЖ-ХСН-РФ (2020). Краткая информация по результатам исследований ФАСОН и БЕЗЕ изложена выше, обзор других МКИ ОССН представлен ниже.

Сердечная Недостаточность при артериальной Гипертонии. Оценка Возможности Использования Квинаприла (СНЕГОВИК), многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное (метод конвертов) исследование, проводившееся в 20 клинических центрах и включившее 813 больных (466 в группу активного лечения и 347 в группу контроля). [Доложено на: конгрессе ВНОК (РКО) 20/10/2005; конгрессе Человек и Лекарство 03/04/2006; конгрессе ОССН 07/12/2006]

Целью МКИ было определение эффективности и безопасности терапии ингибитором АПФ квинаприлом больных с артериальной гипертензией и легкой и умеренной ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ.

В эту когорту были включены пациенты со средним возрастом 60 лет, преимущественно женского пола (60,8%); с медианой ФВЛЖ 53,8%; со средним ФК ХСН 2,1; количеством баллов по ШОКС – 5,57 и дистанцией 6МТХ – 346 метров. Хинаприл (квинаприл) использовался в дозе 20 мг/сут. в течение 12 недель. В группе контроля 83,1% больных также получали иАПФ (в 41,9% эналаприл).

Терапия в активной группе позволила снизить АД со 156/90 до 130/80 мм рт.ст (значимое отличие от группы контроля на 7 мм рт.ст по систолическому и 3,4 мм рт.ст. по диастолическому АД, соответственно). Снижение ФК ХСН составило –0,6 против –0,3 ($p=0,003$); баллов по ШОКС –3,1 против –2,0 ($p=0,002$); прирост дистанции 6 МТХ на 89 метров против 49 метров ($p=0,009$) в группах лечения и контроля, соответственно. Динамика ФВЛЖ была незначимой в обеих группах. Встречаемость микроальбуминурии (МАУ) была значимо ниже в группе лечения (66,4% против 78,4%, $p=0,004$).

Пациенты в 65,8%, а врачи в 61,4% оценили результаты как отличные или очень хорошие в активной группе и в 36,1% и 30% в группе контроля, соответственно. Число смертей составило 0 и 1 случай, а потребность в усилении терапии из-за прогрессирования ХСН 25,1% против 45,4% ($p=0,001$) в группах лечения и контроля, соответственно. Лечение хинаприлом предотвращало 2 госпитализации, 7 вызовов скорой медицинской помощи и 23 визита к врачу, что вылилось в 164,6 рублей экономии за 12 недель терапии. В пересчете на одного больного на месяц с учетом курсовой разницы в 2024 году 166 рублей.

Заключение: СНЕГОВИК – первое российское многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование по лечению больных с ХСН в сочетании с АГ и средней ФВЛЖ более 50%. Ингибитор АПФ хинаприл (квинаприл) по сравнению с обычной терапией (в большинстве включавшей другие иАПФ) продемонстрировал способность к одновременному устранению явлений ХСН и нормализации АД при минимуме побочных реакций (и уменьшении МАУ). Результаты исследования еще раз подтверждают, что рекомендованное лечение современными эффективными и безопасными препаратами способно не только серьезно улучшить терапию самых тяжелых категорий пациентов, но и снизить затраты на лечение.

МКИ АкРидилол (карведилол) у больных ХСН и АГ Многоцентровое клиническое и фармакоэкономическое исследование (АРХИМЕД) проводилось в 34 клинических центрах из 22 городов РФ и включило 448 больных, рандомизированных (метод конвертов) в группу активного лечения ($n=223$) и группу контроля ($n=225$). [Доложено на: конгрессе Человек и Лекарство 18/04/2007; конгрессе ВНОК (РКО) 10/10/2007; конгрессе ОССН 07/12/2006].

Целью МКИ было: Изучение клинической эффективности применения современного альфа-бета адреноблокатора акридиллола (карведилола) в комплексном лечении больных с клинически выраженной ХСН в условиях реальной практики; обучение практикующих кардиологов и терапевтов принципам рациональной диагностики, методам лечения ХСН и способам оценки эффективности проводимой терапии; установление фармакоэкономической выгоды использования бета-блокаторов у больных с ХСН, находящихся на амбулаторном лечении.

Больные с ХСН (средний возраст 61,5 лет), 55,2% – мужчины, 88,8% – ишемическая этиология и 55,6% – в анамнезе ОИМ; со средней ФВЛЖ $47,2 \pm 0,8\%$; ФК ХСН $2,38 \pm 0,07$; баллами по ШОКС $6,7 \pm 0,2$; дистанцией 6МТХ 286 ± 16 метров и уровнем мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) 762 ± 128 пг/мл наблюдались в течение 24 недель.

До включения в исследование 83,4% больных получали иАПФ и 44,4% – БАБ. В группе лечения 100% был назначен карведилол и 85,2% сохранили терапию до конца, а в группе контроля 66,7% также получали БАБ. Титрование карведилола начиналось с $3,125 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$ до максимума $25 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$ В итоге 5 пациентов осталось на стартовой дозе, что снизило ЧСС на 9,6%; 20 больных получали $6,25 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$, что снизило ЧСС на 14,3%; 189 пациентов остановились на дозе $12,5 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$ при этом ЧСС снижалась на 19,4% и лишь один больной получал максимальную дозу $25 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$ Средняя доза составила $11,8 \text{ мг} \times 2 \text{ р./д.}$

В результате по динамике всех основных параметров в группе больных, получавших карведилол, было достиг-

нито значимое преимущество. Снижение ЧСС –17,6 против – 8,1 уд./мин; САД –22 против –15 мм рт.ст; ФК ХСН –1,0 против –0,6; баллов ШОКС –3,8 (–57%) против –2,6 (–40%) прирост дистанции бМТХ на 74 против 12 метров; ФВЛЖ на 4,1% против 0,6% и снижение уровня МНУП на 33,7% против 13,4% в группах активного лечения против контроля, соответственно. Расходы на лечение (стоимость препаратов) не различались в двух группах, но число вызовов скорой медицинской помощи в группе карведилола снизилось с 200 (за 3 месяца до начала МКИ) до 45 ($p < 0,001$) за первые три месяца и до 22 ($p < 0,001$) за вторые три месяца МКИ. В группе контроля снижение с 202 (3 месяца ДО) до 135 (первые три месяца) и до 122 (вторые три месяца) было статистически не значимым. В итоге число дней нетрудоспособности было значимо меньше в активной группе, на 12,8% реже активировалось лечение диуретиками и в 10,8% – дигоксином.

Заключение: Лечение альфа – бета блокатором карведилолом В ДОПОЛНЕНИЕ К БЛОКАТОРАМ РААС оказалось высоко эффективным и отлично переносимым (НЯ 4,5% против 11% в контроле, $p = 0,009$). При этом лишь 14,8% пациентов прекратили прием препарата. Несмотря на то, что в группе контроля 66,7% больных принимали БАБ, лечение карведилолом при оптимальном титровании в амбулаторных условиях позволило достоверно улучшить: клиническое состояние (ШОКС), КЖ, толерантность к физическим нагрузкам, систолическую и диастолическую функцию сердца. Снизилась потребность в приеме диуретиков, сердечных гликозидов и нитратов. Лечение карведилолом позволило уменьшить количество госпитализаций, не плановых визитов к врачу и вызовов скорой медицинской помощи, что позволило снизить суммарные затраты на лечение.

Контролируемое проспективное сравнительное МКИ Диувер против фуросемида: Эффективность при Лечении больных с декомпенсированной Хронической Сердечной Недостаточностью («ДУЭЛЬ – ХСН») было организовано ОССН и проводилось в 30 клинических центрах из 23 городов РФ и включило 470 больных, поступивших в клинику с декомпенсацией и рандомизированных (центральная рандомизация) в группы лечения торасемидом ($n = 326$) или фуросемидом ($n = 144$), наблюдение проводилось в течение 180 дней [Доложено на «горячей линии» Европейского конгресса по сердечной недостаточности Берлин, 2010; [45, 46].

Цель: Изучить клиническую эффективность торасемида (Диувера®) в лечении больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью в сравнении с фуросемидом, и оценить отдаленное воздействие на прогноз (смертность и госпитализации из-за обострения ХСН за 6 месяцев).

Включались пациенты, поступившие в стационар в связи с декомпенсацией ХСН, в возрасте от 18 до 75 ($\approx 61,8$)

лет, 57% мужчины, в 78,5% ишемической этиологии, в 47,9% перенесших в прошлом ОИМ. Средняя ФВЛЖ составила $46,8 \pm 0,8\%$ ($n = 143$, ФВЛЖ $< 40\%$, среднее значение $32,6\%$ и $n = 184$, ФВЛЖ $> 50\%$, среднее значение $56,9\%$). Средний ФК ХСН $2,98 \pm 0,05$, баллы по ШОКС $8,0 \pm 0,8$, дистанция ходьбы $195 \pm 5,0$ метров. Базовая терапия включала иАПФ в 87%, БАБ в 80% и АМКР в 52%.

Торасемид (Т) оказался более эффективным, что позволило достичь полной компенсации в 95% (к 6-му дню лечения) против 86% – при приеме фуросемида (Ф), к 10-м суткам ($p < 0,01$). Потеря жидкости составила 7,3 л и массы тела 5,4 кг против 5,8 л и 3,7 кг в группах Т и Ф, соответственно ($p < 0,001$). Преимущество Т имело место как при ХСНнФВ ($< 40\%$), так и при ХСНсФВ ($> 50\%$).

Потребность во внутривенном введении лазикса составила 6,7% (доза 56,6 мг) в группе Ф и 4,2% (доза 36,0 мг) в группе Т. СНЯ были значительно реже в группе Т- 0,3% против 4,1% на Ф ($p < 0,001$). Ухудшение функции почек (повышение креатинина $> 0,3$ мг/дл) выявлено только у 1,2% у пациентов с Т против 4,2% у пациентов, получавших лечение Ф.

Через 180 дней 13/144 пациентов (9%) умерли в группе Ф против 19/326 (5,8%) в группе Т ($p = 0,23$) и 41/144 (28,5%) были повторно госпитализированы в связи с ухудшением ХСН против 50/326 (15,4%), в группах Ф и Т, соответственно ($p = 0,0014$). Риск комбинированной конечной точки смерть + госпитализации из-за обострения ХСН был значимо ниже в группе Т в сравнении с Ф (21,2% против 37,5%, $p = 0,0004$)

Заключение: Неинтенсивная терапия пероральными диуретиками ПЛЮС К НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ БЛОКАДЕ как основному методу лечения ХСН у пациентов с декомпенсацией сердечной деятельности эффективна, хорошо переносится и не вызывает серьезного ухудшения функции почек и электролитного дисбаланса. Торасемид имел преимущества перед Фуросемидом по скорости компенсации ХСН, степени клинического улучшения и достижению полной компенсации при достоверно меньшей частоте нежелательных явлений и повторных госпитализаций.

Контролируемое проспективное сравнительное МКИ ПРЕДУКАЛ МВ в АМБУЛАТОРНОМ лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии (ПРЕАМБУЛА) было организовано ОССН и проводилось в 42 городах РФ при участии 165 врачей, включивших 802 пациентов, рандомизированных в группу лечения цитопротектором триметазидином (Предуктал МВ в дозе 35 мг х 2р/д, $n = 551$) и группу контроля ($n = 251$) в течение 6 месяцев. [Доложено на: конгрессе ОССН 07/12/2010; конгрессе Человек и Лекарство 16/04/2013; конгрессе ВНОК (РКО) 27/09/2013].

Цель: изучение клинической и гемодинамической эффективности и безопасности применения современного

цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексном лечении больных с ИБС и признаками ХСН в условиях реальной амбулаторной практики НА ФОНЕ ОПТИМАЛЬНОЙ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ. Обучение практикующих кардиологов и терапевтов принципам рациональной диагностики, оптимальным методам лечения ХСН и способам оценки эффективности проводимой терапии.

Все включенные пациенты среднего возраста $60,9 \pm 0,4$ лет (в 55% мужчины) имели подтвержденный диагноз ИБС, из которых 60,9% перенесли в прошлом ОИМ, и 85% имели сопутствующую АГ. Длительность сопутствующей ХСН составила 38,8 месяцев, средний ФК ХСН $2,3 \pm 0,4$, количество баллов по ШОКС $5,5 \pm 0,2$, длительность 6МТХ 276 ± 9 метров Средняя ФВЛЖ ($n = 182$) составила $52,5 \pm 0,7\%$, при этом у 31% из них исходная ФВЛЖ была ниже 40% ($n = 56$). Отличий в частоте применения основных средств лечения ХСН (блокаторы РААС, БАБ, АМКР, диуретики, дигоксин) между группами не было.

Лечение триметазидином было успешным и приводило к улучшению ФК ХСН на 0,5 против 0,2; снижению баллов по ШОКС на 2,9 против 1,8; приросту дистанции 6 МТХ на 73 против 41 метра; и улучшению КЖ на 19 против 11 баллов в сравнении с группой контроля, соответственно. Различия по всем параметрам были статистически значимыми. Дополнительно зарегистрировано увеличение ФВЖ на 3,6% ($p = 0,03$), а среди пациентов с исходно ХСНнФВ на 6,3% ($p = 0,01$) в сравнении с группой контроля. Частота ишемических изменений на ЭКГ уменьшилась на 30,8% в группе лечения триметазидином и на 19,8% в группе контроля ($p = 0,001$). Встречаемость НЯ была небольшой и не различалась в группах лечения и контроля (8,2% против 8,0%, соответственно). Прекращение лечения в группе триметазидина составило 2,2%, против 3,2% в группе контроля ($p = 0,081$). Суммарно 59,3% врачей посчитали итоги лечения как отличные или очень хорошие (в группе контроля 24%) и 66% пациентов (в группе контроля 26,4%) также высоко позитивно оценили итоги проведенного лечения триметазидином.

Заключение: была показана (и доказана) эффективность и безопасность применения цитопротектора триметазидина НА ФОНЕ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХСН ишемической этиологии. Одновременное уменьшение симптомов ХСН и ИБС при минимальном риске НЯ позволило рекомендовать триметазидин как препарат второй линии для терапии пациентов с ИБС и проявлениями ХСН.

МКИ **КОРАКСАН** в лечении больных с ИБС И ХСН с синусовым ритмом в реальной клинической практике (**КОРВЕТ**) проводилось в 45 регионах РФ, в которых 546 врачей включили 2247 больных с ХСН ишемической этиологии с синусовым ритмом, ЧСС более 70 уд./мин,

получавших лечение ивабрадином (средняя доза $6,45 \times 2$ мг р/д) в течение 6 месяцев. [конгрессе Человек и Лекарство 14/04/2013; конгрессе ОССН 09/12/2016].

Цель: Подтверждение эффективности и безопасности применения блокатора I_f-каналов ивабрадина (Кораксана) у больных ХСН ишемической этиологии с синусовым ритмом и разными фенотипами синдрома в реальной клинической практике.

Включены пациенты с ИБС и сопутствующей ХСН в среднем $61,4$ ($28-86$) лет, в 60% мужчины средний ФК $2,67 \pm 0,3$ ФК ХСН; $6,5 \pm 2,5$ баллами по ШОКС; проходящие 269 ± 84 метров при 6МТХ, со средней ФВЛЖ $40,2 \pm 6,9\%$. Всего 56,6% пациентов соответствовали фенотипу ХСНнФВ (<40%); 32,5% – ХСНусФВ (41–49%) и 9,9% – ХСНсФВ (>50%). Наличие синусового ритма с ЧСС более 70 уд./мин было условием включения, и исходная ЧСС была $88,8 \pm 10,7$ уд./мин. При этом 95,4% получали блокаторы РААС и 88% больных находились на терапии БАБ, 54% – на терапии АМКР.

В процессе лечения ЧСС снизилась до $63,7 \pm 6,8$ уд./мин на 25 уд./мин (на 28,5%) в покое и со $105,3 \pm 15,1$ до $80,9 \pm 12,8$ ($-24,4\%$) уд./мин после 6МТХ. Это сопровождалось снижением ФК на 25%, баллов по ШОКС на 38% и приростом дистанции 6МТХ на 100,8 метров (на 37,4%). Прирост ФВЛЖ составил 5,3% (+13,2%). Все изменения были статистически значимыми и сопровождалось улучшением КЖ с 30,3% до 51,4% (шкала общего состояния здоровья SF-36). В итоге 64% врачей и пациентов оценили эффективность лечения как отличную или очень хорошую. Из исследования выбыло 73 (3,24%) пациента из них 8 (0,36%) умерли и 24 (1,87%) имели СНЯ.

Из числа пациентов были выделены группы ХСНнФВ <40% ($n = 1259$, средняя ФВЛЖ $35,8 \pm 3,7\%$) и ХСН с ФВЛЖ >40% ($n = 988$, средняя ФВЛЖ $46,0 \pm 5,5\%$). Пациенты с ФВЛЖ >40% реже были мужского пола (54,4% против 65,3%), имели меньшую длительность ХСН (4,4 против 4,7 лет), более низкий средний ФК ХСН (2,54 против 2,78), меньшее число баллов по ШОКС (6,0 против 7,0) и проходили большую дистанцию 6 МТХ (287 против 256 метров) в сравнении с ХСНнФВ. Отличия по ЧСС между пациентами с ХСН и ФВ >40%, в сравнении с ХСНнФВ были небольшими $88,0 \pm 10,6$ против $89,3 \pm 10,7$ уд./мин в покое и $105,3 \pm 15,1$ против $106 \pm 14,7$ уд./мин после 6 МТХ, но достигали статистической значимости. Базовая терапия БАБ имела место у 91,3% больных с ФВЛЖ меньше 40% и 85,7% у пациентов с ФВЛЖ более 40% ($p = 0,01$).

Дозы ивабрадина составили $6,5 \pm 2,8$ мг \times 2 р./д. у пациентов с ФВЛЖ <40% и $6,35 \pm 3,0$ мг \times 2 р./д. ($p = 0,02$). Снижение ЧСС составило 28,7% и 27,3% в покое, а ЧСС после 6МТХ снизилась на 23,7% против 23,2%; улучшение ФК ХСН на 0,65 и 0,7; снижение баллов по ШОКС на 3,4 про-

тив 3,0; прирост дистанции 6 МТХ на 102 против 98 метров в группах пациентов с ХСНнФВ в сравнении с больными ХСН и ФВЛЖ >40%, соответственно. Прирост ФВЛЖ составил 5,7% и 4,5% ($p=0,001$) для пациентов с ФВЛЖ ниже и выше 40%, соответственно. При этом КЖ (шкала общего состояния здоровья SF-36) улучшалась на 14,2% и 15% в группах пациентов с ФВЛЖ ниже и выше 40%. По мнению 64% врачей и 62% больных, эффект терапии был отличным или очень хорошим у больных с ХСНнФВ и, по мнению 67% врачей и 66% больных, у пациентов с ХСН и ФВЛЖ > 40%, соответственно. В общей сложности СНЯ регистрировались у 42 пациентов (1,87%): 17 (1,35%) из них в группе ХСНнФВ и 25 (2,53%) в группе с ФВЛЖ > 40% ($P=0,040$). Умерло 6 больных (0,48%) с ХСНнФВ и 2 пациента (0,2%) с ХСН и ФВЛЖ >40%

Заключение: Терапия ивабрадином НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСН КОМБИНАЦИЕЙ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ за счет снижения ЧСС как в покое, так и при нагрузке приводила к улучшению клинического состояния, толерантности к физическим нагрузкам, увеличению ФВЛЖ, улучшению КЖ и хорошо переносилась, независимо от исходной величины ФВЛЖ большие или меньше 40%. По оценке двух третей врачей и больных терапия была успешна (отличный и очень хороший эффект) как у пациентов с ФВЛЖ менее, так и более 40% при минимальном количестве нежелательных явлений.

МКИ, организованное ОССН, Сравнительная оценка клинической эффективности торасемида (ТРИГРИМА) и фуросемида у БОЛЬНЫХ с ХСН и их ВЛИЯНИЮ на маркеры фиброза миокарда (ТРИОЛЯ) проводилось в 4 клинических центрах из 3 городов РФ и включило 108 больных, со стабильной ХСН, рандомизированных в группу лечения торасемидом (Т) ($n=55$, средняя доза $9,8 \pm 5,3$ мг/сут.) или фуросемидом (Ф) ($n=53$, средняя доза $28,7 \pm 14,7$ мг/сут.) и лечившихся в течение 6 месяцев [47].

Целью исследования было сравнение безопасности длительной терапии Т и Ф на течение заболевания и качество жизни, функцию ЛЖ и уровень NT-proBNP, а также на содержание альдостерона и биохимических маркеров баланса коллагена I типа у пациентов с компенсированной ХСН без очевидных признаков задержки жидкости в организме и не нуждающихся во внутривенном введении петлевых диуретиков.

Больные с ХСН 65 ± 8 лет, 42% мужчины, в 47,9% ишемической этиологии, со средним ФК ХСН $2,56 \pm 0,5$, баллами по ШОКС $4,9 \pm 2,9$, дистанцией 6МТХ 298 ± 71 метр, средней ФВЛЖ $47 \pm 12\%$ и средним уровнем МНУП (NT-proBNP) 1598 ± 3474 пг/мл. Сопутствующая терапия включала в 96% случаев блокаторы РААС (74% иАПФ), 88% БАБ и 72% АМКР.

При лечении Т улучшение ФК составило 12%, баллов по ШОКС 37%, прирост дистанции ходьбы составил

43 метра, снижение уровня NT-pro BNP составило 22,3% в группе – все изменения были значимыми. В группе Ф значимое улучшение ФК ХСН составило 5%, ШОКС 22,3%, прирост дистанции ходьбы на 21 метр и снижение NT-proBNP на 4,9% было незначимым. По динамике ШОКС преимущество Т над Ф было значимым ($p < 0,05$), а по динамике МНУП имело тенденцию к этому ($p=0,08$). Улучшение КЖ (по Миннесотскому опроснику) было значимым в обеих группах, но значимо большим при применении Т ($p < 0,05$). ФВЛЖ увеличивалась в одинаковой степени, а параметр наполнения ЛЖ (E/e') снижался значимо только в группе Т, что свидетельствовало об улучшении диастолического наполнения ЛЖ. Лишь прием Т приводил к достоверному и значительному снижению уровня альдостерона (в среднем на 22,6%, $p < 0,001$). При этом достоверных изменений плазменного уровня маркеров синтеза (С-терминального пропептида проколлагена I типа (П1ПК)) и деградации коллагена (С концевых телопептид коллагена I типа (ТК1) и, соответственно соотношения П1ПК/ТК1 в группе Т не было. В группе Ф П1ПК значимо возрастал на 17,8* параметр ТК1 значимо не менялся, а соотношение П1ПК/ТК1 возрастало на 26,4% ($p < 0,05$), что соответствовало увеличению развития фиброза. Динамика уровня калия и креатинина была незначимой в обеих группах.

Заключение: Настоящее исследование демонстрирует, что терапия как Т, так и Ф В ДОПОЛНЕНИЕ К ТРОЙНОЙ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ БЛОКАДЕ у большинства стабильных больных с ХСН является безопасной и эффективной в плане снижения ФК и повышения КЖ больных с компенсированной ХСН. Однако Т превосходит Ф по влиянию на диастолическую функцию ЛЖ, что, вероятно, связано с наличием у торасемида дополнительных антиальдостероновых механизмов влияния на функцию сердца, в том числе на процессы синтеза коллагена I типа.

Двойное слепое плацебо контролируемое МКИ КУДЕсан (водорастворимая форма коэнзима Q-10) в лечении больных с Сердечной Недостаточностью: эффективность И безопасность в Комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК), организованное ОССН проводилось в 8 клинических центрах в 7 городах РФ и включило в финальный анализ 148 пациентов с ХСН (101 в группе коэнзима Q10 и 47 в группе плацебо), получавших лечение в течение 6 месяцев [48, 49]. Коэнзим Q10 является естественным биологическим веществом, которое участвует в синтезе АТФ в митохондриях как переносчик электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Это определяет эффективность синтеза макроэргических соединений и свойства антиоксиданта и мембраностабилизатора [50]. Низкая кон-

центрация коэнзима Q 10 в крови больных ХСН является предиктором плохого прогноза, причем по своей предсказуемой значимости может дополнять такой общепринятый маркер, как МНУП [51].

Целью настоящего исследования являлась оценка клинической и гемодинамической эффективности и безопасности длительного применения препарата Кудесан® (водорастворимой формы коэнзима Q 10 в дозе 90 мг) в СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН в условиях реальной клинической практики.

Обследованы пациенты с ХСН 69±8,1 лет в 77% мужчины, в 63,5% с ишемической этиологией заболевания, получавшие терапию блокаторами РААС в 90%, БАБ – в 75% и АМКР – в 57% случаев. Средний ФК ХСН составил 2,56±0,16, количество баллов по ШОКС 4,64±0,17, дистанция 6МТХ 285±68 метров, средняя ФВЛЖ 39,4±5,9% и содержание в плазме МНУП 220 мг/мл. Большинство (90%) пациентов находились на лечении блокаторами РААС (65% иАПФ и 25% АРА), 75% – БАБ и 57% – АМКР.

Использованная оригинальная водорастворимая форма коэнзима Q 10 имеет лучшую биоусвояемость и обеспечивает концентрацию активного вещества в 2,6 раза больше, чем обычные жирорастворимые формы [52]. Лечение сопровождалось значимым увеличением концентрации коэнзима Q 10 в плазме с 1,43±0,06 до 2,62±0,15 мкг/мл (+1,18 мкг/мл или +82,5%) только в активной группе. Терапия коэнзимом Q 10 приводила к значимому снижению ФК ХСН на 0,16 против 0,08 (p=0,029), баллов по ШОКС на 1,06 против 0,53 (p=0,036), увеличению дистанции 6МТХ на 32 метра в группе воздействия и 13 метров в группе плацебо (p=0,044). Оценка динамики ФВЛЖ независимыми экспертами продемонстрировала ее значимое увеличение на 3,1% в группе коэнзима Q 10 и незначимое в группе контроля на 1,3% (p=0,038). Изменения уровня МНУП были незначимыми в обеих группах, но при лечении коэнзимом Q 10 этот показатель снижался на 34 пг/мл, а в группе плацебо увеличивался на 34 пг/мл и различия между дельтами были статистически значимыми (p=0,032). КЖ (по Канзасскому опроснику) значимо улучшилось на 11,4 балла только в группе активного лечения и не менялась в группе плацебо.

Заключение: Применение водорастворимой формы коэнзима Q 10 в дозе 90 мг/сут. ДОПОЛНИТЕЛЬНО К ОСНОВНЫМ СРЕДСТВАМ ЛЕЧЕНИЯ ХСН сопровождалось умеренным, но значимым клиническим и гемодинамическим улучшением течения ХСН, что подтверждалось положительной динамикой МНУП. Проводимое лечение положительно влияло на КЖ и было высоко безопасным.

В дальнейшем в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Q-SYMBIO (2014) была про-

демонстрирована способность коэнзима Q 10 значимо снижать риск достижения первого события, включавшего комбинацию сердечно сосудистой смерти или обострения ХСН или трансплантации сердца или механической поддержки (первичная точка исследования) на 11% (ОР 0,05; 95% ДИ: 0,32–0,80; p=0,003) при значимом снижении смертности как сердечно-сосудистой, так и по любой причине [53]. Способность коэнзима Q10 улучшать прогноз больных с ХСН (на фоне основной терапии) были подтверждены и в проведенном мета-анализе [54].

МКИ ОССН «Распространенность Дефицита железа у пациентов с Хронической Сердечной Недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ – ХСН – РФ)» проводилось в 13 клиниках центра РФ и включило 498 пациентов с ХСН.

Цель исследования: определение распространенности дефицита железа (ДЖ), его сочетания с анемией и оценка влияния ДЖ на тяжесть ХСН и прогноз пациентов.

Средний возраст пациентов составил 69 [61;79] лет, 60,2% мужского пола со средней ФВЛЖ 45% [32; 55]. Пациенты в 42,8% имели ХСНнФВ (<40%); в 16,7% случаев фиксирована ХСНусФВ 41–49% и, наконец, 40,6% больных имели ХСНсФВ (>50%). Средний ФК ХН составил 2,79 [2,01; 3,06], количество баллов по ШОКС – 6,3 [5,9; 6,8], дистанция 6МТХ – 252 [174; 328] и уровень МНУП (NT-pro BNP) – 3231 [995; 7723]. Всего 93% пациентов находились на лечении блокаторами РААС (58,8% иАПФ; 24,1% АРА; 10,1% АРНИ), 91% – БАБ и 73% – АМКР.

В качестве основного критерия ДЖ использовалось: наличие сниженного уровня ферритина (менее 100 мкг/л) плюс снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20% при уровне ферритина 100–299 мкг/л, признанное Европейским Обществом кардиологов (ЕОК) [55] и РКО [15]. Наличие анемии определялось как уровень гемоглобина <12,0 г/дл у женщин и <13,0 г/дл у мужчин по критериям Всемирной Организации Здравоохранения [56].

Наличие ДЖ выявлено у 83,1% пациентов, в то время как наличие анемии у 43,5% больных с ХСН. Сочетание ДЖ и анемии имело место у 36,1%, в то время как ДЖ без снижения уровня гемоглобина у 47%, а анемия без признаков ДЖ только у 4,2% обследованных пациентов. Пациенты с ДЖ были старше: 70,0 [63,0; 79,0] против 66,0 лет [57,0; 75,2] (p=0,009). Число пациентов с ДЖ увеличивалось параллельно повышению функционального класса ФК ХСН, и у большего количества пациентов была фибрилляция предсердий (60,1 против 45,2%, p=0,016). Средний ФК при ХСН и ДЖ был значимо большим – 2,84 против 2,52 (p=0,003) и дистанция 6 МТХ – 250 против 299 метров (p<0,001) – значимо меньшей в сравнении с пациентами ХСН без ДЖ. Значимых различий по фенотипам ХСН и величине

ФВАЖ выявлено не было. Множественная логистическая регрессия показала, что больший ФК ХСН (тяжесть ХСН) был ассоциирован с более частым выявлением ДЖ, а употребление алкоголя в прошлом ассоциировалось с менее выраженным ДЖ. Увеличение NTproBNP на каждые 100 пг/мл было ассоциировано с возрастанием шансов на выявление ДЖ (отношение шансов 1,006, 95% ДИ: 1,002–1,011, $p=0,0152$) [56, 57].

Для прояснения роли ДЖ и/или анемии в утяжелении состояния пациентов с ХСН было проведено сравнение подгрупп с ХСН и ДЖ с анемией (медиана гемоглобина 11,1 [10,1; 11,8] г/дл) и без анемии (медиана гемоглобина 14,0 [13,2; 14,9] г/дл). В группе ДЖ плюс анемия были значимо ниже уровни сывороточного железа, ферритина и КНЖТ. Были выявлены значимые различия по возрасту 71,5 против 68 лет и тяжести проявлений ХСН между пациентами с наличием или отсутствием анемии у пациентов с ХСН и ДЖ. Средний ФК был больше и составил 3,0 (22,7% с начальной ХСН I–II ФК и 77,3% с тяжелой ХСН III–IV ФК) против 2,74 (34,6% с начальной ХСН I–II ФК и 65,4% с тяжелой ХСН III–IV ФК), а дистанция 6 МТХ была на 28 метров меньше при ДЖ с анемией в сравнении с ДЖ и без анемии. Это подтверждалось значимо более высоким уровнем МНУП (NTproBNP) на 353 пг/мл. Также в группе больных с ДЖ и анемией значимо чаще фиксировалось наличие фибрилляции предсердий (69,3% против 57,3%, $p=0,017$). При присоединении анемии к ДЖ среднее содержание гемоглобина в эритроците снижалось с 29,4 пг [28,0; 30,9] до 27,6 пг [25,0; 30,0] и среднее отклонение размера

эритроцитов от нормального возрастало с 14,6% [13,5; 16,0] до 16,3% [14,8; 18,4], что косвенно могло определять более тяжелое течение ХСН.

Заключение: Частота ДЖ среди больных СН в Российской Федерации высока (83,1%). Только у 43,5% из этих пациентов выявлена анемия. Распространенность ДЖ в популяции увеличивалась параллельно с увеличением ФК СН и уровнем МНУП (NTproBNP). Наиболее тяжелым течением отличалась группа больных с ДЖ и анемией.

Анализ динамики терапии ХСН нейрогормональными модуляторами в 2000–2002 гг. по результатам избранных МКИ, проводившихся ОССН

Динамика применения основных средств лечения ХСН в рамках проводившихся при координации ОССН МКИ в хронологическом порядке представлена на рисунке 12, в сравнении с «точкой отсчета» исследованием IMPROVEMENT-HF. В первых четырех исследованиях была доказана эффективность, безопасность и фармакоэкономическая обоснованность применения иАПФ (ФАСОН, 2000 г. и СНЕГОВИК, 2004 г.) и БАБ (БЕЗЕ 2002 г., АРХИМЕД 2006 г.) при разных фенотипах ХСН. Учитывая безальтернативность лечения иАПФ или БАБ в исследованиях ФАСОН и БЕЗЕ, соответственно, в качестве частоты назначений основной терапии ХСН выбраны результаты до включения пациентов в МКИ. В исследованиях СНЕГОВИК и АРХИМЕД, использованы данные из групп контроля. Частота применения иАПФ с 2000 до 2006 года возросла с 69% до 83–84% и эти показатели бы-

Рисунок 12. Динамика назначения блокаторов РААС, БАБ и АМКР пациентам с ХСН (по данным МКИ, организованных ОССН)

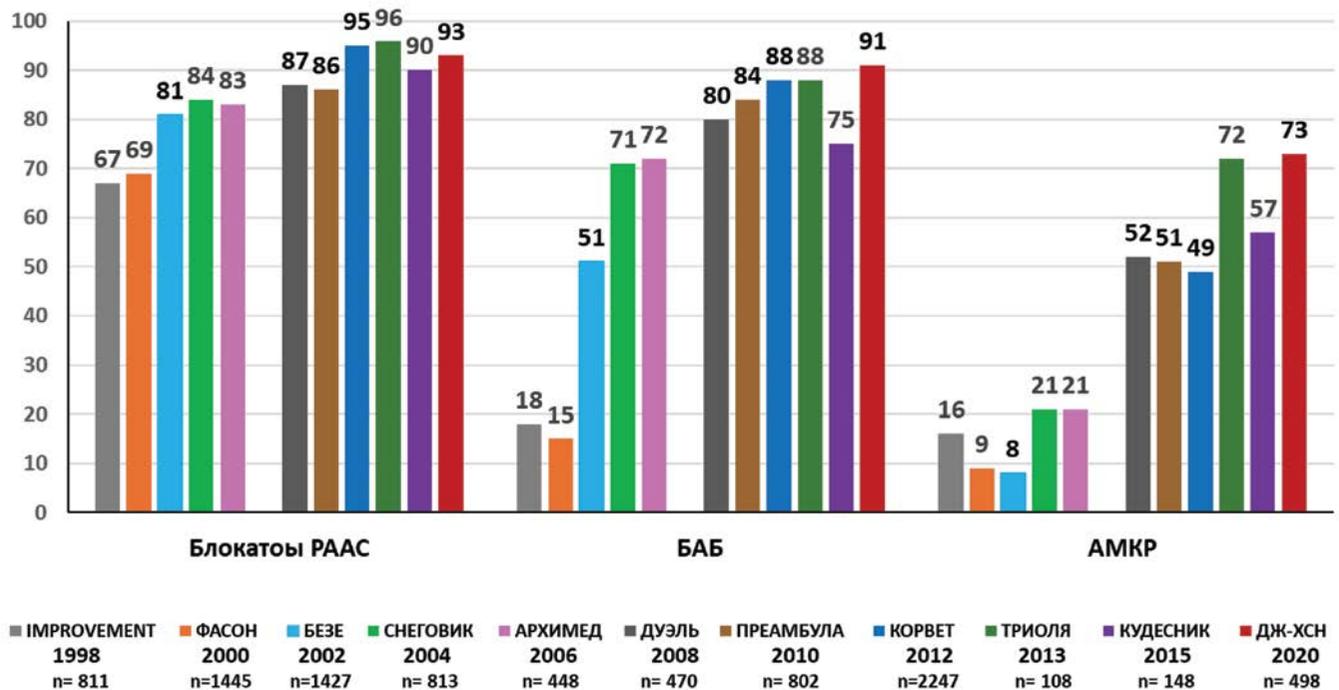
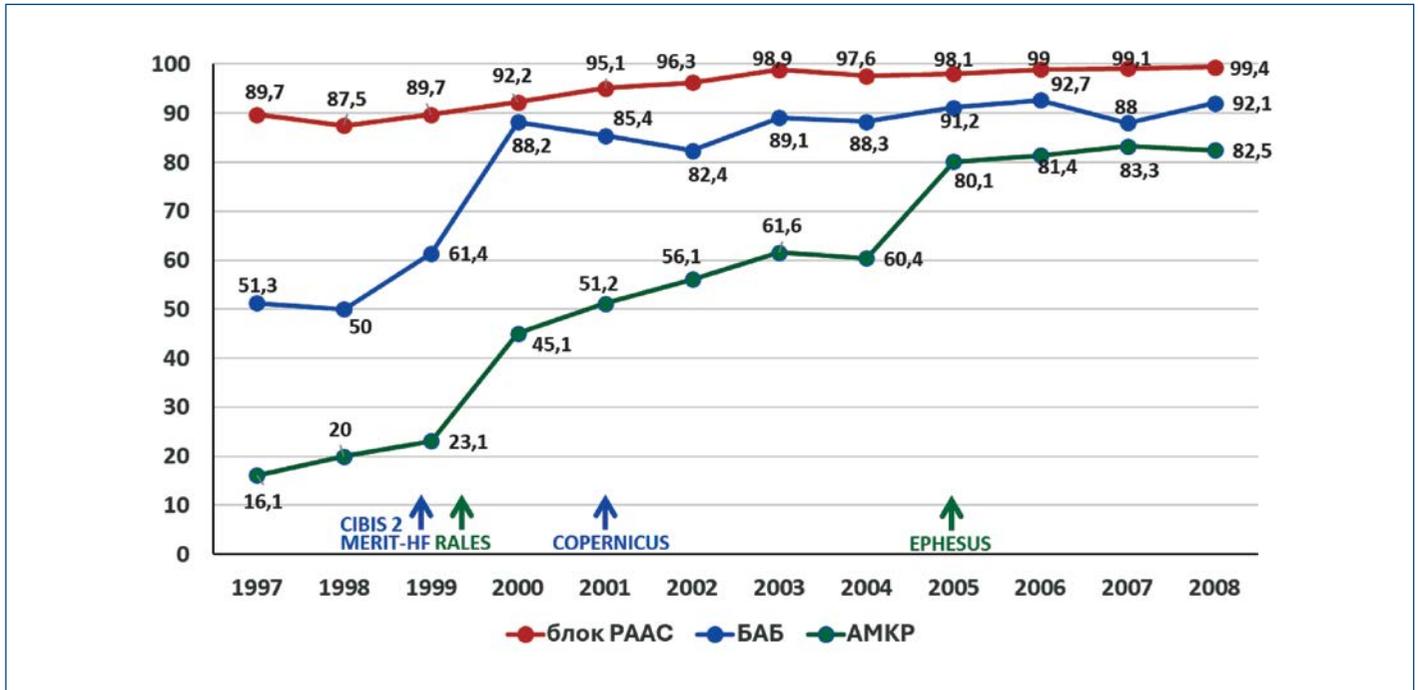


Рисунок 13. Динамика назначения блокаторов РААС, БАБ и АМКР пациентам с ХСН 1997 – 2008 гг. (по данным клиники ХСН, ОЗМиСН НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова). Адаптировано из [42]



ли лучше, чем в большинстве Европейских странах [58]. Частота назначений БАБ увеличилась с минимальных 15% (!) до 72%. Существенное увеличение частоты применения БАБ произошло после 2002 года и было стимулировано проводившимися ОССН МКИ. По частоте назначения БАБ к 2006 году РФ, по крайней мере, не уступала большинству стран Европы [58]. Применение АМКР во всех этих исследованиях было редким (менее четверти пациентов), что соответствовало Европейским данным [58].

На рисунке 13 представлена динамика назначения основных нейрогормональных модуляторов в специализированной клинике ХСН – ОЗМиСН НИИ кардиологии им.А.Л. Мясникова в те же годы. Применение иАПФ было стабильно высоким за весь период наблюдения, тогда как по результатам МКИ увеличение частоты назначений иАПФ в практической медицине возросло до уровня 80% после 2002 г. минимум на 5 лет позже, чем в специализированной клинике ХСН.

Значительно увеличение частоты применения БАБ в специализированной клинике произошло в 1999–2000 годах после опубликования успешных результатов РКИ (CIBIS 2 и MERIT-HF), в которых было доказано положительное влияние БАБ на прогноз больных с ХСН. В практическом здравоохранении прирост назначений БАБ, хотя и в меньшей степени, происходил только после 2004 года, также минимум на 5 лет позже, чем в специализированной клинике ХСН. И здесь важно отметить, что МКИ с иАПФ и БАБ, организованные и проведенные ОССН, во многом ускорили внедрение достижений доказательной медицины в практическое здравоохранение РФ.

Частота применения АМКР в ОЗМиСН НИИ кардиологии увеличилась до 45% уже в 2000 году после опубликования результатов исследования RALES со спиронолактоном и более 80% в 2005 году после доказательства улучшения прогноза пациентов с ХСНнФВ в исследовании EPHEBUS с эплереноном. В практическом здравоохранении применение АМКР в эти годы оставалось крайне редким, возможно и из-за того, что МКИ с этим классом препаратов в России не проводились.

Начиная с 2008 до 2020 года мы проанализировали результаты МКИ, организованных ХСН по сравнительному изучению диуретиков при декомпенсации (ДУ-ЭЛБ) и при стабильной ХСН и различными величинами ФВЛЖ (ТРИОЛЯ); эффективности и безопасности блокаторов If-каналов ивабрадина, снижающего ЧСС при синусовом ритме (КОРВЕТ); цитопротектора триметазидина (ПРЕАМБУЛА) при разных фенотипах ХСН; коэнзима Q 10 (КУДЕСНИК) и оценке частоты встречаемости ДЖ и его влияния на прогноз пациентов с ХСН (ДЖ-ХСН-РФ). В этих исследованиях мы оценили частоту назначения основных нейрогормональных модуляторов. Как видно из рисунка 12, частота назначений блокаторов РААС (до 2010 года иАПФ, потом и АРА, а в исследовании ДЖ-ХСН-РФ и АРНИ) стабильно колебалась в диапазоне 86–96%, а БАБ 75–91%. Проводившиеся ОССН МКИ стимулировали достаточно высокую частоту применения двойной нейрогормональной терапии практическими врачами. Сложнее выглядит ситуация с применением третьего класса нейрогормональных модуляторов, а именно АМКР. Лишь

после 2008 года, через 9 лет после доказательств эффективности этого способа лечения ХСН данными РКИ и внедрения в практику работы клиники ХСН в НИИ кардиологии, частота назначений АМКР практически врачами превысила 50%, и не достигла 75% даже к 2020 году. Даже в регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН после включения пациентов врачами ведущих клиник частота АМКР составила 73%. В этом случае налицо гораздо более медленное восприятие АМКР в качестве обязательного класса для лечения ХСН.

По данным анализа историй болезни пациентов с ХСН в практическом здравоохранении Нижегородской области (не – Сити 2022 г.) частота двойной терапии больных с ХСН нейрогормональными модуляторами составила 46,8%, тройной – 19,8% и квадротерапии, с назначением ИНГТ-2, – 3,6% [59]. Среди пациентов, наблюдаемых в ведущих лечебных учреждениях кардиологического профиля РФ (областные кардиодиспансеры, университетские клиники, ведущие клиники городов), участвовавших в программе регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН, в 2002 г. частота двойной терапии

составляла 45,5%, тройной – 40,1% и квадротерапии – 6,1%. Причем после включения в программу и обучения врачей по данным ПРИОРИТЕТ-ХСН через один год частота тройной нейрогормональной блокады возросла до 47,5% и квадротерапии до 24,1% в 2023 г. Несмотря на успехи, дальнейшее улучшение терапии ХСН практическими врачами в РФ в соответствии с результатами доказательной медицины и клиническими рекомендациями остается на повестке дня.

Таким образом можно сделать очевидный вывод, что многочисленные МКИ, организованные за 25 лет ОССН позволили существенно улучшить обоснованную и рекомендованную терапию ХСН практикующими врачами РФ. Хотя нет предела совершенству, и будущие программы ОССН будут направлены на преодоление имеющихся недостатков и внедрение всех современных рекомендаций в практику лечения ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 27.08.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Aseeva O.A., Bologova T.A. How we treat heart failure in real life. Improvement program (IMPROVEMENT-HF). Russian Medical Journal. 2000;8(2):59–64. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Асеева О.А., Бологова Т.А. Как мы лечим сердечную недостаточность в реальной жизни. Программа улучшения (IMPROVEMENT-HF). Русский медицинский журнал. 2000;8(2):59–64]
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. How do we diagnose and treat heart failure in real clinical practice in the early 21st century? The results of the study IMPROVEMENT HF. Consilium Medicum. 2001;3(2):65–73. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. Consilium Medicum. 2001;3(2):65–73]
3. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. On the classification of chronic heart failure at the turn of the century. Russian Heart Failure Journal. 2000;1(3):88–90. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков. Журнал Сердечная Недостаточность. 2000;1(3):88–90]
4. Mareev V.Yu. Treatment of heart failure at the turn of the century. Are the provisions of evidence-based medicine becoming evidence for practitioners? Kardiologiia. 2000;40(12):4–11. [Russian: Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности на рубеже веков. Становятся ли положения доказательной медицины доказательствами для практикующих врачей? Кардиология. 2000;40(12):4–11]
5. Cleland J, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Eastaugh J, Follath F et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. The Lancet. 2002;360(9346):1631–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11601-1
6. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF. Russian Heart Failure Journal. 2002;3(6):261–81. [Russian: Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3(6):261–81]
7. Ageev F.T., Gerasimova V.V., Mareev V.Yu., Barsov D.A., Sergeev I.L., Belenkov Yu.N. Use of functional classes in assessing the condition of patients with severe heart failure. Kardiologiia. 1992;32(2):48–51. [Russian: Агеев Ф.Т., Герасимова В.В., Мареев В.Ю., Барсов Д.А., Сергеев И.Л., Беленков Ю.Н. Использование функциональных классов в оценке состояния больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Кардиология. 1992;32(2):48–51]
8. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CSP, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. Clinical Cardiology. 2015;38(10):621–8. DOI: 10.1002/clc.22468
9. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2014;57(4):244–53. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.03.004
10. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Koroteev A.V., Revishvili A.Sh., Vasyuk Yu.A. RSCC and OSSH national guidelines on diagnostics and treatment of CHF (second revision). Russian Heart Failure Journal. 2007;8(1):4–41. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревишвили А.Ш., Васюк Ю.А. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8(1):4–41]
11. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Koroteev A.V., Revishvili A.Sh., Belenkov Yu.N. et al. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review) Approved by OSSH Conference, December 15, 2009. Russian Heart Failure Journal. 2010;11(1):3–62. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревишвили А.Ш., Беленков Ю.Н. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). (Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(1):3–62]
12. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSSIM 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. 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
 14. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
 15. 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. Галевич 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
 16. Cohn JN. Prognostic factors in heart failure: poverty amidst a wealth of variables. JACC. 1989;14(3):571-2
 17. Cody RJ. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: Research directions and clinical considerations. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(4 Suppl A):A165-71. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90484-I
 18. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavel CM et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. American Heart Journal. 2000;140(6):840-7. DOI: 10.1067/mhj.2000.110933
 19. Kapanadze L.G., Petrukhina A.A., Nasonova S.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Yu. The role of hypotension as a factor of unfavorable prognosis in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2011;51(10):53-60. [Russian: Капанадзе Л.Г., Петрухина А.А., Насонова С.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Роль гипотонии как фактора неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2011;51(10):53-60]
 20. Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V., Petrukhina A.A., Danielian M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. Russian Heart Failure Journal. 2012;13(5):255-66. [Russian: Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(5):255-66]
 21. Mareev V.Yu., Kapanadze L.G., Kheimets G.I., Mareev Yu.V. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate on the prognosis of patients with reduced and midrange LVEF. Kardiologiya. 2021;61(7):4-13. [Russian: Мареев В.Ю., Капанадзе Л.Г., Хеймец Г.И., Мареев Ю.В. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2021;61(7):4-13]. DOI: 10.18087/cardio.2021.7.n1684
 22. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. - 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. - 266с]
 23. Mareev V.Yu. Design and patient characteristics in the study «FASON». Russian Heart Failure Journal. 2002;3(2):97-8. [Russian: Мареев В.Ю. Организация исследования и характеристика больных в исследовании «ФАСОН». Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3(2):97-8]
 24. Iljina A.V., Mareev V.Yu., Gerasimova V.V., Dzhakhangirov T.Sh., Belenkov Yu.N. Efficacy of therapy with the ACEI fosinopril in patients with CHF combined with type 2 DM (by data of FASON study). Russian Heart Failure Journal. 2005;6(5):181-5. [Russian: Ильина А.В., Мареев В.Ю., Герасимова В.В., Джажангиров Т.Ш., Беленков Ю.Н. Эффективность терапии иАПФ фозиноприлом больных с ХСН в сочетании с сахарным диабетом II типа (по материалам исследования ФАСОН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6(5):181-5]
 25. Mareev V.Yu. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE-I in ambulatory patients with heart failure (FASON). Russian Heart Failure Journal. 2002;3(1):38-9. [Russian: Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2002;3(1):38-9]
 26. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Methods for assessing the severity of CHF and evaluating the results of treatment or twenty treatments or twenty answers to twenty questions in twenty illustrations based on the results of the Russian multicenter study 'FASON'. - M.: 2002, - 24p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Методы оценки тяжести ХСН и оценки результатов лечения или двадцать лечения или двадцать ответов на двадцать вопросов в двадцати иллюстрациях по результатам Российского многоцентрового исследования «Фасон». - М.: 2002, - 24с]
 27. Mareev V.Yu., Danielyan M.O. Optimizing the use of BETAloc ZOK in patients with CHF in routine medical practice. Design and results of the study BEZE. Russian Heart Failure Journal. 2005;6(6):251-7. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О. Оптимизация применения бетаблока ЗОК у больных ХСН в повседневной врачебной практике. Дизайн и результаты исследования БЕЗЕ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2005;6(6):251-7]
 28. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. P 1730. New clinical assessment scale - useful tool to analysis effect of treatment and prognosis of patients with heart failure. European Journal of Heart Failure. 2016;18(Suppl 1):412. DOI: 10.1002/ejhf.539
 29. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Danielian M.O. The first results of the national epidemiological study - epidemiological examination of patients with CHF in real clinical practice (according to the appeal) - ERA-O-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2003;4(3):116-21. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования - ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по Обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2003;4(3):116-21]
 30. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: contingent features, diagnosis and treatment (studies of AGE-O-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2004;5(1):4-7. [Russian: Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5(1):4-7.]
 31. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. Russian Heart Failure Journal. 2006;7(4):164-

71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(4):164-71]
32. Seredenina E.M., Begrambekova Yu.L., Mareev V.Yu. P 857. Implementation of European guidelines in real practice of congestive heart failure treatment in Russia 2002 – 2012. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(Suppl 1):191. DOI: 10.1002/ejhf.539
33. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologia*. 2017;57(S4):20–30. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(S4):20-30]. DOI: 10.18087/cardio.2433
34. Mareev V.Yu., Seredenina E.M., Mareev Yu.V., Borisov E.N., Begrambekova Yu.L., Tchaikovsky M.E. P 1924. Do patients with midterm HF have profile like HFrEF or HFpEF or they have their individual profile. Data from Russian National Register 2012. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl 1):484. DOI: 10.1002/ejhf.833
35. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):7–14. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):7-14]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5456
36. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'PRIORITET-CHF': initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации 'ПРИОРИТЕТ-ХСН': исходные характеристики и лечение первых включённых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93-103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
37. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017;31(5–6):545–9. DOI: 10.1007/s10557-017-6754-x
38. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450–6
39. Haseeb MT, Nouman Aslam M, Avanteeka F, Khalid UAR, Zubaer Ahmad D, Senaratne M et al. Comparison of Efficacy and Safety of Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(3):e36392. DOI: 10.7759/cureus.36392
40. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. β -Blockers in Congestive Heart Failure: A Bayesian Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134(7):550–60. DOI: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008
41. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJV, Swedberg K et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2782–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs257
42. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologia*. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16]
43. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A. Is it always necessary to use triple combination in the treatment of patients with chronic cardiac failure? Choice of the third neurohormonal blocker. *Therapeutic Archive*. 2008;80(9):5–12. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Всегда ли необходима тройная комбинация в лечении больных ХСН. Выбор третьего нейрогормонального блокатора. *Терапевтический архив*. 2008;80(9):5-12]
44. Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(1):27–30. DOI: 10.1002/ejhf.2075
45. Mareev V.Yu., Vygodin V.A., Belenkov Yu.N. Diuretic therapy with Effective doses of oral diuretics: torasemide (Diuver®) and furosemide in patients with acute exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(1):3–10. [Russian: Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(1):3–10]
46. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Vygodin V.A., Belenkov Yu.N. P 1629. Mortality and rehospitalization data from diuretic therapy with effective doses of oral torasemide and furosemide in treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(Suppl 1):382. DOI: 10.1002/ejhf.539
47. Ageev F.T., Zhubrina E.S., Gilyarevskiy S.R., Mareev V.Yu., Khoseva E.N., Golshmid M.V. Comparative efficacy and safety of chronic torasemide and furosemide therapy in patients with compensated heart failure. Effect on markers of myocardial fibrosis. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(2):55–62. [Russian: Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р., Мареев В.Ю., Хосева Е.Н., Голшмид М.В. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(2):55–62]
48. Tokareva O.G., Kharitonova E.V., Mareev V.Yu. Effect of coenzyme Q10 used as a part of standard therapy on plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15(4):232–7. [Russian: Токарева О.Г., Е. В. Харитоновна, В. Ю. Мареев, Е.И.Каленикова, О.С.Медведев. Влияние коэнзима Q10 в составе стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью на плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;15(4):232–7]
49. Mareev V.Yu., Minina Yu.V., Begrambekova Yu.L. KUDESan® (3% drops for oral use) in treatment of patients with heart failure: efficacy and safety In Combination with standard therapy (KUDESNIC). Design and results of a prospective, randomized, double-blind KUDESNIC study. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(4):236–49. [Russian: Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. КУДЕСан® (капли 3 % для приема внутрь) в лечении больных Сердечной Недостаточностью: эффективность и безопасность в Комбинации со стандартной терапией (КУДЕСНИК). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования КУДЕСНИК. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(4):236–49]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2257
50. Raizner AE. Coenzyme Q10. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2019;15(3):185–91. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-185
51. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Framp-ton CM, Lever M et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of

- mortality in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.044
52. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. The pharmacokinetics of coenzyme Q10. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):338–40. [Russian: Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q10. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(5):338-40]
53. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(6):641–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.06.008
54. Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L. Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis. *Kardiologiya*. 2022;62(6):3–14. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология*. 2022;62(6):3-14]. DOI: 10.18087/cardio.2022.6.n2050
55. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
56. World Health Organisation. Hemoglobin concentration for the diagnosis of anemia and assessment of its severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Av. at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22.
57. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4-8]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
58. Komajda M. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe Part 2: treatment. *European Heart Journal*. 2003;24(5):464–74. DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00700-5
59. Fomin I.V., Polyakov D.S., Vaisberg A.R. 25 years of chronic heart failure treatment in clinical practice in the Russian Federation - are we doing everything right in 2022? *Medical Almanac*. 2022;4(73):27–37. [Russian: Фомин И.В., Поляков Д.С., Вайсберг А.Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ - все ли мы правильно делаем в 2022 году? *Медицинский альманах*. 2022;4(73):27-37]