



Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике

Гиляревский С. Р.

В настоящем обзоре рассматривается клиническое и эпидемиологическое значение госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а также особенности использования указанных событий в качестве показателя эффективности проводимой терапии. Приведены данные о частоте применения препаратов, снижающих риск госпитализаций, в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной практике. Обсуждаются причины недостаточно частого назначения препаратов для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и использования их в недостаточно высоких дозах, к которым относятся терапевтическая инертность и физиологические ограничения и необходимость внедрения в клиническую практику препаратов с альтернативными механизмами действия.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лекарственная терапия, эпизод декомпенсации.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке компании АО "БАЙЕР", PP-VER-RU-0005-1.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГДСН — частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ДСН — декомпенсация сердечной недостаточности, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РАС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, СНснФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, β -АБ — β -адреноблокатор.

Рукопись получена 17.09.2021

Рецензия получена 28.09.2021

Принята к публикации 29.09.2021



Для цитирования: Гиляревский С. Р. Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4699. doi:10.15829/1560-4071-2021-4699

Influence of standard heart failure therapy on readmission rate: opportunities and limitations in modern clinical practice

Gilyarevsky S. R.

This review considers the clinical and epidemiological significance of hospitalizations for decompensated heart failure, as well as using it as an indicator of therapy effectiveness. The data on the frequency of using medications that reduce the hospitalization risk in randomized clinical trials and in real practice are presented. The reasons for inadequate prescription of drugs for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction and their use in insufficient doses, which include therapeutic inertness and physiological limitations, as well as the need to introduce drugs with alternative mechanisms of action into clinical practice, are discussed.

Keywords: heart failure, medication therapy, episode of decompensation.

Relationships and Activities. This publication was supported by Bayer (PP-VER-RU-0005-1).

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R. ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Corresponding author:
sgilarevsky@rambler.ru

Received: 17.09.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 29.02.2021

For citation: Gilyarevsky S. R. Influence of standard heart failure therapy on readmission rate: opportunities and limitations in modern clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4699. doi:10.15829/1560-4071-2021-4699

Частота госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (ГДСН), наряду со смертностью от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или общей смертностью, становится одним из главных критериев оценки эффективности вмешательств при сердечной недостаточности (СН). Необходимость оценки таких неблагоприятных исходов в клинических исследованиях

была обусловлена сомнениями в безопасности использования некоторых лекарственных препаратов для лечения СН, в частности милринона* и флзеквина* [1, 2], применение которых оказывало отчетливое положительное влияние на клинические проявления СН и переносимость физической нагрузки, но в последующем были получены данные об отрицательном влиянии такой терапии на выживаемость.

мость [3]. Именно разнонаправленное влияние применения препаратов на клинические проявления СН и прогноз стали основанием для выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих достаточное число пациентов для обеспечения необходимой статистической мощности и подтверждения безопасности изучаемых вмешательств.

Частота ГДСН занимает особое место среди основных показателей, оцениваемых в ходе выполнения РКИ, т.к. такой исход значим как для пациентов, так и врачей, а также для представителей регуляторных органов [4]. Имеются данные о статистически значимой связи между ГДСН и прогрессированием заболевания, а также прогнозом [5, 6]. Частота ГДСН имеет не только клиническое значение, но и существенно влияет на экономику здравоохранения большинства экономически развитых стран мира. Так, в некоторых странах 1-2% общего бюджета здравоохранения тратится на лечение СН, а ~50% от таких затрат обусловлено ГДСН [7].

Частота повторных госпитализаций как критерий оценки эффективности терапии

Госпитализация, несомненно, представляет собой вполне определенный клинический исход, частота госпитализаций может быть показателем эффективности лечения СН, но в то же время ГДСН представляет собой, по крайней мере, отчасти, субъективный критерий, т.к. решение о госпитализации принимает врач на основании не только объективной, но и субъективной оценки состояния пациента. Кроме того, имеется существенная вариабельность показаний к ГДСН. Пороговые критерии показаний к госпитализации различаются в разных странах мира, что может влиять на возможность интерпретации и применимость результатов исследований в определенных частях мира, особенно, в случае международных многоцентровых РКИ [8]. В частности, в США выраженность одышки пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи, была существенно меньше, чем в европейских странах. Экономические факторы также могут влиять на выбор тактики оказания помощи пациенту с декомпенсацией кровообращения. Например, такая помощь может быть оказана в условиях амбулаторной практики или в отделении неотложной помощи, что может влиять на частоту ГДСН и затрудняет интерпретацию показателя частоты ГДСН [9]. В качестве примера можно привести данные, полученные в ходе выполнения анализа результатов исследования EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) [10]. Так, частота ГДСН в Северной Америке, Южной Америке, Западной Европе и Восточной Европе существенно различалась и составляла 52,5, 41,6, 47,3 и 35,3%, соответственно.

Считается, что традиционный анализ частоты первых ГДСН не учитывает частоту ГДСН в целом в ходе выполнения РКИ, т.е. не включает оценку частоты повторных ГДСН. Так, результаты анализа частоты только первой ГДСН в исследовании CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой приема розувастатина и группой применения плацебо на ГДСН (отношение рисков (ОР) 0,91 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,82 до 1,02; $p=0,105$) [11]. В то же время результаты анализа частоты повторных ГДСН указывали на статистически значимое снижение частоты ГДСН (стандартизованный относительный риск =0,82 при 95% ДИ от 0,72 до 0,92; $p=0,001$).

При выполнении РКИ по оценке эффективности вмешательств для лечения пациентов с СН в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, исследователи столкнулись в целом с уменьшением числа госпитализаций по поводу ГДСН, что стало основанием в некоторых случаях учитывать не только первые ГДСН, но и повторные ГДСН. В частности, такой подход к увеличению числа оцениваемых исходов применили авторы исследования AFFIRM-AHF (A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure) [12]. Измененный в условиях пандемии основной комбинированный показатель стал включать частоту всех ГДСН, а не только первых. Считается, что включение в основной показатель частоты всех ГДСН в ходе выполнения исследования позволяет повысить статистическую мощность исследования за счет увеличения числа исходов, а также вероятность получения статистически значимых различий между группами в отсутствие увеличения выборки [9]. В РКИ EMPEROR-Reduced по оценке эффективности применения эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (СНснФВ) в качестве первого дополнительного показателя использовали частоту всех ГДСН, т.е. как первой, так и повторных (все госпитализации подтверждались членами комитета по утверждению клинических исходов) [13]. Такие данные, по-видимому, могут указывать на увеличение интереса к оценке повторных ГДСН в исследованиях по оценке эффективности вмешательств, выполняемых по поводу СН.

Ограничения использования частоты повторных госпитализаций как критерия оценки эффективности терапии

Как указывалось ранее, оценка повторных ГДСН в ходе выполнения РКИ может иметь определенные ограничения. Стандарты лечения СН, касающиеся продолжительности пребывания пациентов с СН

в стационаре или доступности амбулаторной помощи таким пациентам, могут существенно различаться в разных странах, что в некоторых случаях может влиять на результаты РКИ, в которых оценивалась частота госпитализаций или другие показатели, связанные с госпитализацией [9]. Так, средняя продолжительность пребывания пациента с СН в стационаре в Европе составляет от 6 до >10 дней, в Японии ~21 дня и в США 4-6 дней [14-20]. На длительность пребывания в стационаре также могут влиять неклинические факторы, например, график работы медицинского персонала [21]. Если в соответствии с протоколом исследования пациентов включают в него в период пребывания в стационаре, продолжительность исходной госпитализации может влиять на продолжительность периода, в течение которого будут происходить последующие госпитализации и, соответственно, на частоту таких госпитализаций. Например, в исследовании SOLOIST-WHF первую дозу исследуемого препарата (сотаглифлозина* или плацебо) 48,8% пациентов получили в период исходного пребывания в стационаре [22]. Очевидно, что в странах или регионах с более продолжительным периодом пребывания в стационаре такой вмешивающийся фактор может влиять на интерпретацию частоты ГДСН. Одним из подходов к уменьшению выраженности такого влияния может стать выполнение стратификационной рандомизации с учетом региона, что обеспечивает равномерное распределение в группы пациентов, проживающих в разных регионах, по продолжительности пребывания в стационаре. Кроме того, для пациентов, которые умерли в период исходной госпитализации, по понятным причинам, не будет возможности оценить частоту повторных госпитализаций, так что в группе с более высокой смертностью во время пребывания в стационаре может снижаться частота повторных госпитализаций. Таким образом, представляется обоснованным преимущественное использование в современных исследованиях по оценке эффективности вмешательств у пациентов с СН комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты ГДСН.

Преимущества оценки частоты повторных госпитализаций

и методологические подходы к ее выполнению

Пациенты с СН часто госпитализируются повторно, что отрицательно влияет как на самих пациентов, так и на здравоохранение в целом. Тем не менее во многих современных исследованиях повторные неблагоприятные исходы обычно не учитываются [23]. Несмотря на важность таких исходов, они обычно игнорируются в большинстве крупных РКИ, и предпочтение отдается анализу периода до развития первого неблагоприятного клинического исхода. Так,

в РКИ EMPHASIS-HF анализ основного показателя включал оценку продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включая период до первой ГДСН, но также учитывались вторая и последующие ГДСН. Следует отметить, что в группе плацебо повторные госпитализации составляли ~42% от общего числа ГДСН [24]. В исследовании SHARM-Preserved только 53% от общего числа ГДСН и 57% от общего числа смертельных исходов были включены в основной показатель, который анализировался с использованием стандартного подхода, т.е. с оценкой продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, включенного в такой показатель. Очевидно, что учет повторно развивающихся исходов в целом лучше отражает клинически значимые исходы как с точки зрения врача, так и пациента, а также позволяет точнее оценить эффект вмешательства в течение всего периода наблюдения [25]. Следует также отметить, что при анализе повторных исходов существенно увеличивается статистическая мощность исследования, что позволяет, по крайней мере, теоретически, почти в 2 раза уменьшить размер выборки по сравнению со стандартным подходом к анализу [26].

К сожалению, анализ всех ГДСН имеет ряд ограничений, включая вариабельность показаний к госпитализации и продолжительности пребывания пациента в стационаре, а также кластеризацию исходов в небольшой группе пациентов и влияние вмешивающихся факторов, связанных с различиями по смертности у пациентов, которые были госпитализированы, и пациентов, которые не госпитализировались [25].

Для преодоления недостатков анализа, основанного на оценке продолжительности периода до развития первого неблагоприятного исхода, был предложен метод, который называется “win ratio” (“отношение числа победителей”) [24-27]. При использовании такого метода пациенты двух групп формируются в пары в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода. В РКИ по оценке эффективности вмешательств анализируют компоненты основного показателя, т.е. обычно число умерших от осложнений ССЗ и число ГДСН. В каждой паре пациентов выбирают “победителей” и “проигравших”, если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была смерть от осложнений ССЗ. Если в анализируемой паре не было смертельных исходов, то выбирают “победителей” и “проигравших”, если в данной паре был пациент, у которого первым развившимся исходом была ГДСН. Если в анализируемой паре не было исходов, включенных в основной показатель, для такой пары признается “ничья”. “Win ratio” рассчитывают, как отношение общего числа “победителей” и общего числа “проигравших”. Для такого отношения также легко рассчитать 95% ДИ и значение “p”. В случае неприем-

лемости формирования пар, оценить показатель “win ratio” можно с помощью альтернативного подхода с использованием попарного сравнения без формирования групп со сходным риском. Считается, что в целом такой подход в большей степени важен для оценки числа смертельных исходов, но в ходе его выполнения можно учитывать и продолжительность периода до развития исхода.

Показатель “числа дней, в течение которых пациент был жив и не находился в стационаре”

Показатель “числа дней, в течение которых пациент был жив и не находился в стационаре” зависит от смертности, продолжительности пребывания в стационаре после начальной госпитализации и частоты повторных госпитализаций в ходе наблюдения [4]. Такой показатель может использоваться изолированно, но следует учитывать, что при его анализе статистическая мощность будет снижаться за счет вариабельности продолжительности пребывания в стационаре после исходной госпитализации [28]. Обычно такой показатель измеряют в течение 30 или 60 дней после рандомизации. Первоначально данный показатель разрабатывался для оценки частоты госпитализаций по поводу всех причин, но как указывалось ранее, он не позволяет оценить относительную значимость смертельных исходов и повторных госпитализаций [29]. Очевидно, что при таком подходе к суммарной оценке частоты развития неблагоприятных исходов, рано наступившие смертельные исходы будут играть более важную роль в оценке прогноза по сравнению с повторными госпитализациями.

Важность снижения частоты повторных госпитализаций

В клинической практике сохраняется актуальность снижения частоты повторных ГДСН. Результаты недавно опубликованного обсервационного исследования, включавшего данные о пациентах с СН, которые были занесены в национальную базу данных повторных госпитализаций США (National Readmission Database), позволили установить тенденции в изменении числа повторных ГДСН в течение 30 и 90 дней в период с 2010 по 2017гг [30]. В анализ частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней и 90 дней были включены данные о 6669313 и 5077949 исходных госпитализациях. В целом частота повторных госпитализаций в течение 30 и 90 дней достигала 18,2 и 31,2% пациентов, соответственно. В период между 2010 и 2017гг отмечено увеличение стандартизованной частоты повторных ГДСН и частоты госпитализаций по любой причине как в течение 30 дней, так и 90 дней. Так, в течение 30 дней стандартизованная частота повторных ГДСН увеличивалась с 8,1 до 8,7% (р для тенденции 0,04), а частота госпитализаций по любой

причине — с 18,3 до 19,9% (р для тенденции <0,001). В течение 90 дней стандартизованная частота повторных ГДСН увеличивалась с 14,8 до 16,0%, а частота госпитализаций по любой причине — с 30,9 до 34,6% (р для тенденции <0,001 в обоих случаях).

Имеется большое число данных, свидетельствующих о статистически значимой связи между эпизодами декомпенсации СН (ДСН) и увеличением риска развития неблагоприятных исходов. Так, результаты анализа данных о пациентах с СНснФВ, включенных в национальный регистр ССЗ США PINNACLE [31], свидетельствовали о том, что после первого развития декомпенсации кровообращения смертность в течение последующих 2 лет достигала 22,5%, а средняя выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, составляла $19,7 \pm 0,2$ мес. При оценке числа пациентов, у которых была повторная ГДСН в любой момент в ходе выполнения исследования, было установлено, что в течение 24 мес. наблюдения от 56 до 70% госпитализировались повторно по поводу ДСН. Более высокая частота повторных ГДСН в этом исследовании по сравнению с рассмотренным ранее обусловлена тем, что в него включались только пациенты с ранее установленным диагнозом хронической СН (ХСН), но не впервые развившейся СН.

Более того, данные обсервационного исследования, выполненного в Дании [32], в которое было включено 17176 пациентов, впервые госпитализированных в период с 2013 по 2015гг, свидетельствовали о существенно менее благоприятном прогнозе пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, по сравнению с пациентами, которые направлялись в стационар в связи с впервые развившейся СН, т.е. в отсутствие ранее диагностированной ХСН. Так, по сравнению с пациентами, которых госпитализировали по поводу впервые развившейся СН, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель общей смертности и частоты ГДСН, была статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,31 до 1,43). У пациентов с ХСН были также выше компоненты основного показателя, т.е. общая смертность (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,16 до 1,28) и частота повторных ГДСН (ОР 1,81 при 95% ДИ от 1,69 до 1,93). Сходные данные о неблагоприятном прогнозе пациентов с ХСН после ГДСН были получены и в российском исследовании ЭПОХА-Д-ХСН [33]: общая смертность в течение года после выписки из стационара достигала 25,1% (в 46,4% смертельный исход отмечался у пациентов с развившейся артериальной гипотонией). В этом исследовании была установлена связь между числом повторных госпитализаций и риском смерти (отношение шансов (ОШ) 1,35; $p=0,04$).

Следует отметить, что обычно, когда говорят о ДСН, подразумевают, что она развилась несмотря

на применение оптимальной терапии. Однако очевидно, что прогностическая значимость ДСН может существенно различаться в случае ее развития при использовании оптимальной терапии, включающей сакубитрил/валсартан, β -адреноблокатор (β -АБ) и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в целевых дозах, и в случае отсутствия оптимальной терапии. Качество терапии может оцениваться по критерию использования доз препаратов, относящихся к базовой терапии, которые составляют не <50% от целевой. Но при такой формальной оценке не учитывается возможность использования максимально переносимых доз, которые могут быть гораздо меньше, чем 50% от максимальной, например, если пациент ранее не мог переносить прием препарата, или имеются относительные противопоказания к его использованию [34]. В таких случаях предоставление информации о попытках оптимизации терапии и о ее переносимости может помочь разграничить ДСН, развившуюся несмотря на оптимизированную терапию, от ДСН, обусловленной недостаточным лечением. Разграничение таких типов ДСН представляется важным, т.к. помогает в определении показаний к использованию препаратов, относящихся к новым классам.

Частота применения препаратов, снижающих риск госпитализаций по поводу ДСН в РКИ

Обычно при оценке частоты назначения базовой терапии для лечения СН, и в частности, направленной на снижения частоты ГДСН как одного из важных показателей эффективности терапии, обращаются к результатам обсервационных исследований, включая регистры. Остановимся подробнее на частоте применения рекомендованной терапии в РКИ по оценке эффективности терапии для лечения СН.

Очевидно, что анализ данных об участниках крупных РКИ представляет собой важный источник данных, т.к. в ходе выполнения крупных РКИ обычно тщательно собирают и анализируют любые данные, а оцениваемые клинические исходы обычно подтверждаются членами специальной комиссии по подтверждению клинических исходов. Попробуем обратиться к таким источникам информации для того, чтобы ответить на вопрос о частоте применения препаратов с доказанной эффективностью для лечения СН.

Начнем с анализа данных об участниках РКИ по оценке эффектов β -АБ у пациентов с СНснФВ левого желудочка (ЛЖ). Первый пациент был включен в первое исследование по оценке эффективности применения β -АБ при СН MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [35] через 10 лет после опубликования результатов исследования CONSENSUS (Cooperative North

Scandinavian Enalapril Survival Study) [36] по оценке эффективности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла у пациентов с тяжелой СН. Таким образом, к моменту начала РКИ по оценке эффективности применения β -АБ и иАПФ были уже рекомендуемой стандартной терапией пациентов с СНснФВ. В исследовании MERIT-HF, CIBIS II и COPERNICUS в группе приема β -АБ частота применения иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) достигала 95, 96 и 97%, соответственно, а в группе плацебо — 96, 96 и 97%, соответственно [36–38]. То есть частота приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), была очень высокой, и проявлений терапевтической инертности не было.

Теперь проанализируем частоту применения базовой рекомендуемой терапии в исследованиях АМКР в РКИ EMPHASES-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) по оценке эффективности применения АМКР эплеренона при СНснФВ [39]. В целом и в этом исследовании частота применения блокаторов РАС и β -АБ была высокой, достигая в группе эплеренона 94 и 86,6%, соответственно, а в группе плацебо — 92,9 и 86,9%, соответственно.

Как часто пациенты применяли терапию с доказанной эффективностью при рандомизации в более современное исследование PARADIGM-HF [40] по сравнительной оценке эффективности применения сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом у пациентов с СНснФВ? Частота применения β -АБ и АМКР в группе сакубитрила/валсартана составляла 93,1 и 54,2%, соответственно, а в группе эналаприла — 92,9 и 57%, соответственно. Возможно, отчасти невысокая частота применения АМКР была обусловлена тем, что результаты исследования EMPHASES-HF [39] были опубликованы 14 ноября 2010г, т.е. спустя год после начала включения пациентов в исследование PARADIGM-HF. В то же время нельзя не отметить, что еще 2 года после опубликования результатов EMPHASES-HF продолжалось включение пациентов в РКИ PARADIGM-HF.

Ну и наконец, остановимся на частоте применения базовой терапии в момент рандомизации в двух РКИ по оценке эффективности двух ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2).

В исследовании DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [41] частота применения блокаторов РАС, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР в группе дапаглифлозина достигала 84,5, 10,5, 96 и 71,5%, соответственно, а в группе плацебо — 82,8, 10,9, 96,2 и 70,6%, соответственно. В исследовании EMPEROR-Reduced частота применения блокаторов РАС, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР в группе эмпаглифлозина достигала 70,5, 18,3, 70,1 и 94,7%, соответственно, а в груп-

пе плацебо — 68,9, 20,7, 72,6 и 94,7%, соответственно. Таким образом, в исследованиях ингибиторов НГЛТ2 сохранялась высокая частота применения РАС и β -АБ, но существенно увеличивалась доля пациентов, принимавших АМКР. В то же время в таких исследованиях частота приема сакубитрила/валсартана была относительно невысокой, что, вероятно, отражает терапевтическую инертность в его назначении в клинической практике и далее будет обсуждаться подробнее в соответствующей части статьи.

Таким образом, результаты анализа частоты применения препаратов базовой терапии для лечения СН в целом свидетельствуют о высокой частоте использования таких препаратов, в т.ч. в наиболее современных исследованиях, и о высокой частоте применения АМКР. В то же время частота применения сакубитрила/валсартана остается невысокой, но очевидно, что пациенты, которых включали в РКИ, могут отличаться от пациентов, которые наблюдаются в условиях клинической практики.

Частота применения рекомендуемой терапии для лечения СН в современных наблюдательных исследованиях

Результаты крупных международных обсервационных исследований, выполненных в начале XXI в, свидетельствовали в целом об относительно высокой частоте назначения иАПФ, которая составляла >60%, а также о недостаточно высокой частоте использования β -АБ и АМКР, которая составляла от 30 до 60% [42]. Результаты исследования ESC Heart Failure Long Term Registry, основанные на анализе данных о 2834 амбулаторных пациентах с СНснФВ, свидетельствовали о высокой частоте применения базовой терапии: иАПФ/БРА, β -АБ и АМКР применяли у 92,6, 93,3 и 74,5% пациентов, соответственно [43].

Несмотря на увеличение частоты соблюдения клинических рекомендаций по лечению пациентов СН в странах Европы в течение последующих 15 лет, в целом отмечается невысокая частота достижения целевых доз препаратов, относящихся к базовой терапии СН. Так, в ходе выполнения проспективного обсервационного исследования QUALIFY частота назначения иАПФ/БРА, β -АБ и АМКР пациентам с СНснФВ достигала 87,2, 86,7 и 69,3%, соответственно. В целом 67% принимали все препараты, относящиеся ко всем рекомендуемым классам, но лишь 25% пациентам назначалась доза таких препаратов, которая превышала 50% от целевой, и 8% пациентов принимали препараты в дозах, составляющих 50% и менее от рекомендуемых в отсутствие определенных противопоказаний и непереносимости [44]. Следует отметить, что хотя дозу иАПФ, БРА или β -АБ, которая составляла >50% от целевой, принимали 63,3, 39,5 и 51,8%, соответственно, целевую дозу препаратов, относящихся к таким классам, при-

меняли лишь у 27,9, 6,9 и 9,7% пациентов, соответственно.

Результаты анализа данных, полученных в одном из современных регистров CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure) [45], в который были включены пациенты с СНснФВ, наблюдавшиеся в условиях амбулаторной практики США и принимавшие хотя бы 1 препарат для лечения СН, свидетельствовали о существенно меньшей частоте применения большинства рекомендуемых препаратов для лечения СНснФВ. В целом в регистр было включено 3518 пациентов, наблюдавшихся в 150 практиках первичного звена здравоохранения США. Средний возраст пациентов составлял 66 ± 13 лет, 29% женщины, средняя фракция выброса (ФВ) ЛЖ $29 \pm 8\%$. В группе пациентов, у которых были показания к применению иАПФ/БРА/сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР, препараты, относящиеся к таким классам, не были назначены 27, 33 и 67% пациентов, соответственно. Обращает на себя особое внимание тот факт, что в группе пациентов, которым такие препараты были назначены, только у небольшой части пациентов рекомендовали прием целевых доз иАПФ/БРА, сакубитрила/валсартана и β -АБ: частота использования целевых доз препаратов, относящихся к таким классам, составляла 17, 14 и 28%, соответственно. В то же время частота назначения целевых доз АМКР достигала 77% [46].

Следует отметить, что в группе пациентов, у которых показания к применению сакубитрила/валсартана соответствовали I классу рекомендаций, только 13% пациентов был назначен такой препарат. В группе пациентов, у которых были показания к применению препаратов, относящихся ко всем классам, только у 22,1% были одновременно назначены какие-либо дозы иАПФ, БРА, сакубитрила/валсартана, β -АБ и АМКР и только у 1,1% пациентов, включенных в исследование, были назначены целевые дозы всех препаратов указанных классов. Следует отметить, что противопоказания к приему иАПФ, БРА, АМКР и сакубитрила/валсартана были лишь у 1,1, 0,2, 1,1 и 1,1% пациентов, а в группе пациентов, не имевших противопоказаний к применению таких препаратов, не принимали их 39,1, 32,9, 65,9 и 86,1% пациентов, соответственно. В случае назначения указанных средств целевую дозу иАПФ или БРА, β -АБ и сакубитрила/валсартана принимали 17, 28 и 14% пациентов, соответственно. В то же время частота применения целевой дозы АМКР достигала 77%. Учитывая отсутствие существенных различий по основным показателям жизнедеятельности, ФВ ЛЖ и частоте сопутствующих заболеваний между пациентами, различающимися по применяемой лекарственной терапии, такими факторами нельзя объяснить выраженное различие между пациентами по объему лекарственной терапии, т.е. по ее соста-

ву и дозам [46]. При сравнении результатов анализа данных об участниках регистра CHAMP-HF с результатами, полученными в регистре IMPROVE HF за 10 лет до этого, обращает на себя внимание сходная частота назначения АМКР, которая составляла <40%, а также некоторое снижение частоты применения иАПФ/БРА и β -АБ [47].

Сходные результаты были получены и в расположенных в Нидерландах амбулаторных клиниках для лечения пациентов с СН, где была отмечена высокая частота неоптимальной терапии в группе пациентов с СНснФВ (n=5701) [48]. Частота применения иАПФ/БРА, β -блокаторов и АМКР составляла 84, 86 и 56%, соответственно, в то время как непереносимость указанных средств была зарегистрирована лишь у 9,4, 3,3 и 5,4% пациентов, соответственно. Но даже в случае применения иАПФ/БРА и β -АБ, частота их назначения в дозах, соответствующих <50% от целевой, составляла 24 и 45%, соответственно. Кроме того, была отмечена высокая вариабельность назначаемой терапии между клиниками.

Далее вкратце остановимся на возможных причинах недостаточно частого назначения базовой терапии для лечения СНснФВ, включая сакубитрил/валсартан.

Возможные причины недостаточно частого назначения препаратов для лечения СНснФВ и/или использования их в недостаточно высоких дозах

К наиболее частым основаниям использования недостаточно высоких доз блокаторов РАС, а также для отказа от использования таких препаратов или для прекращения их приема относят артериальную гипотонию, гиперкалиемию или сниженную функцию почек [49]. Результаты анализа базы данных записей электронных медицинских карт >200 тыс. пациентов с СН свидетельствовали о том, что смертность в течение 1 года после эпизода гиперкалиемии у пациентов, которые прекратили прием блокаторов РАС, продолжили прием таких средств в субмаксимальной или максимальной дозе, составляла 11,0, 8,2 и 4,1%, соответственно [50]. Такие данные представляются особенно важными, учитывая высокую частоту выявления гиперкалиемии у пациентов с СНснФВ. Так, по данным регистра SwedeHF, в течение года наблюдения повышение уровня калия >5,0 ммоль/л выявляли у 24,7% пациентов с СНснФВ [51].

Применение β -АБ нередко ограничено развитием артериальной гипотонии, повышенной утомляемости или брадикардии. Следует отметить, что во многих случаях развитие таких нежелательных явлений предсказуемо, а сами явления обратимы или поддаются лечению. Кроме того, имеются данные о том, что развитие таких нежелательных явлений не снижает преимуществ приема β -АБ по влиянию на выживаемость [52].

Недавно были опубликованы данные о том, что невысокая частота применения сакубитрила/валсартана в клинической практике обусловлена относительно небольшой долей пациентов, у которых имеются формальные показания к такой терапии. Так, в ходе выполнения ретроспективного когортного исследования, включавшего 1355 пациентов с СНснФВ, в период пребывания в стационаре лишь у 20% пациентов были определенные формальные показания к назначению сакубитрила/валсартана и еще у 8% пациентов возможные показания, но реально препарат был назначен лишь 13% пациентов [53]. Считалось, что у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ имеются определенные показания к приему сакубитрила/валсартана, если выполнялись критерии безопасности терапии (концентрация калия в крови $\leq 5,2$ ммоль/л, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела и уровень систолического артериального давления не <100 мм рт.ст.), а также пациенты принимали иАПФ или БРА в дозе, составляющей не <50% от целевой. Менее определенными показаниями к назначению сакубитрила/валсартана была доза иАПФ или БРА, составлявшая <50% от целевой. Следует отметить, что в большинстве случаев формальным ограничением к назначению сакубитрила/валсартана была недостаточная базовая терапия, в первую очередь иАПФ или БРА. Пациенты, которым был назначен сакубитрил/валсартан, были моложе, чаще причиной СН у них была дилатационная кардиомиопатия, и у них чаще по поводу СН применялась рекомендованная базовая терапия, и чаще было имплантировано устройство для ресинхронизирующей терапии и/или кардиовертер-дефибриллятор. Целевая доза сакубитрила/валсартана была достигнута у 59% пациентов и 15% в течение первых 6 мес. прекратили его прием из-за развития нежелательных явлений. Наиболее частыми причинами прекращения приема сакубитрила/валсартана были слабовыраженные симптомы, обусловленные влиянием на желудочно-кишечный тракт, а также, в меньшей степени, увеличение концентрации креатинина в крови, общее недомогание или головокружение. Факторы риска прекращения приема сакубитрила/валсартана включали женский пол и увеличение концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида до уровня, соответствующего медиане его значения или более.

Клиническая инертность и физиологические ограничения как причины неоптимальной базовой терапии для лечения СН

Клиническую инертность определяют как «отсутствие интенсификации лечения у пациента, терапия которого не привела к достижению целей лечения, основанных на имеющейся доказательной



Рис. 1. Группы факторов, препятствующих назначению и подбору доз лекарственных препаратов у пациентов с ХСН.

информации” [42]. Однако считается, что понятие клиническая инертность выходит за рамки такого определения, в котором под инертностью понимают отсутствие начала или интенсификации терапии, несмотря на наличие показаний. В модели клинической инертности выделяют 3 принципиальных составляющих: системные факторы, связанные с пациентом факторы и связанные с врачом факторы, которые в структуре клинической инертности составляют 20, 30 и 50%, соответственно [54].

Таким образом, факторы, связанные с врачом, становятся наиболее частой причиной клинической инертности (рис. 1). Почему же несмотря на наличие клинических рекомендаций по тактике лечения большинства хронических заболеваний, включая ХСН, их содержание недостаточно используется в клинической практике? Были получены данные о том, что основные причины, по которым врачи не следуют клиническим рекомендациям, включают отсутствие осведомленности о научно обоснованных целях лечения, недостаточное ознакомление с рекомендациями или несогласие с тактикой, приводимой в них [55]. Кроме того, далеко не всегда имеются убедительные данные о применимости соответствующих рекомендаций у пациентов с сопутствующими заболеваниями [56]. Следует отметить, что несмотря на высокую встречаемость сопутствующих заболеваний у пациентов с СН в целом, она особенно высока у пациентов с ДСН [32].

Следует отметить, результаты анализа частоты назначения и применения лекарственных препаратов, относящихся к базовой терапии СН, которые были получены в ходе выполнения обсервационных исследований, не позволяют ответить на вопрос о том,

в какой степени неоптимальная частота применения таких средств обусловлена терапевтической инертностью, а в какой реальными клиническими (физиологическими) ограничениями использования их в такой клинической ситуации. Для ответа на такой вопрос попробуем обратиться к результатам анализа качества лечения пациентов с СН, которые наблюдались в условиях специализированных центров по лечению СН, в которых, по понятным причинам, можно предполагать минимальную выраженность терапевтической инертности. В таких центрах ограниченная частота применения препаратов, относящихся к определенным классам, вероятнее всего, была обусловлена “физиологическими барьерами”.

В связи с этим представляют интерес результаты анализа данных о терапии 511 пациентов с СН, наблюдавшихся в клинике, специализирующейся на лечении СН [56]. В анализ были включены данные обо всех пациентах с СНснФВ, которые наблюдались в клинике в течение не <6 мес. с возможностью усовершенствования тактики лечения. В ходе выполнения анализа учитывали частоту назначения рекомендуемых лекарственных средств и установки имплантируемых устройств (кардиовертера-дефибриллятора и устройства для ресинхронизирующей терапии). После получения данных о такой частоте, выполняли анализ с использованием алгоритма, включающего такие характеристики, как функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA), частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, а также концентрация креатинина и калия в крови, т.е. показатели, которые были указаны в критериях включения и исключения в РКИ

по оценке эффективности вмешательств, указанных в клинических рекомендациях в качестве базовых при лечении пациентов с СНснФВ. Такие показатели использовали при анализе обоснованности отказа от назначения соответствующих лекарственных препаратов или имплантации устройств.

В целом результаты анализа свидетельствовали о высокой частоте назначения β -АБ, АМКР и блокаторов РАС/вазодилаторов при наличии определенных показаний, которая достигала 98,6, 93,4 и 90,3%, соответственно. Была установлена и высокая частота имплантации устройств: при наличии показаний кардиовертера-дефибриллятора и устройства для ресинхронизирующей терапии были установлены у 75,1 и 82,1% пациентов, соответственно. Исключение составила низкая частота назначения ивабрадина: такой препарат был назначен лишь 46,3% пациентов, имеющих показания к его использованию [57]. Следует отметить, что важным маркером высокой частоты применения базовой терапии в этом исследовании была беспрецедентно высокая частота назначения сакубитрила/валсартана, которая достигала 91,4% (по данным других источников, в клинической практике [46] и даже в РКИ она не превышала 20% [13]).

Несмотря на такие в целом благоприятные тенденции в частоте применения базовой терапии в условиях специализированного центра, отмечалась относительно невысокая частота использования целевых доз указанных средств. Так, частота назначения β -АБ, АМКР и блокаторов РАС/вазодилаторов в рекомендованных целевых дозах составляла 67,5, 58,9 и 63,4%, соответственно [56], а доля пациентов, у которых в ходе наблюдения увеличивали дозу препаратов, составляла ~20%. В ходе выполнения анализа была установлена связь между использованием препаратов в неоптимальных дозах и такими характеристиками пациентов, как более пожилой возраст ($p < 0,0001$) и наличие в анамнезе инсульта или переходящего нарушения мозгового кровообращения ($p = 0,0336$).

По данным многофакторного анализа была установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения β -АБ или их применением в неоптимальной дозе и такими факторами, как пожилой возраст (отношение шансов — ОШ 1,088 при 95% ДИ от 1,009 до 1,172; $p = 0,0277$), более выраженные клинические проявления СН, соответствующие III или IV ФК по классификации NYHA (ОШ 1,617 при 95% ДИ от 1,021 до 2,561; $p = 0,0405$), и отсутствие сахарного диабета (ОШ 1,572 при 95% ДИ от 1,064 до 2,322; $p = 0,0230$). По данным такого анализа была также установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения блокаторов РАС/вазодилаторов или подбора их доз и такими характеристиками пациентов, как пожилой возраст

(ОШ 1,194 при 95% ДИ от 1,104 до 1,291; $p < 0,0001$) и III или IV ФК по классификации NYHA (ОШ 1,672 при 95% ДИ 1,046 до 2,672; $p = 0,0318$). Была также установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения АМКР или их применением в неоптимальной дозе и такими факторами, как пожилой возраст (ОШ 1,244 при 95% ДИ от 1,144 до 1,351; $p < 0,0001$) и женский пол (ОШ 1,857 при 95% ДИ от 1,164 до 2,963; $p = 0,0094$). И наконец, была установлена статистически значимая связь между отсутствием назначения комбинированной трехкомпонентной терапии (β -АБ, АМКР и блокаторы РАС/вазодилаторы) или применением в ее составе неоптимальных доз препаратов и такими характеристиками, как более пожилой возраст (ОШ 1,221 при 95% ДИ от 1,125 до 1,325; $p < 0,0001$) и наличие в анамнезе перенесенного инсульта (ОШ для сравнения пациентов без инсульта в анамнезе и пациентов, перенесших инсульт, 0,262 при 95% ДИ от 0,077 до 0,902; $p = 0,0336$) [56].

Следует отметить, что несмотря на небольшое число противопоказаний к приему ингибиторов НГЛТ2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина, эффекты приема таких препаратов не изучались у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 и < 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, соответственно), и их назначение при выраженном снижении функции почек не показано пациентам с СНснФВ [57].

Следует отметить, что далеко зашедшая стадия СН в ходе выполнения данного исследования была одним из наиболее частых факторов, связанных с отсутствием назначения препаратов определенного класса или использованием недостаточно высоких доз. В целом в клинической практике такая ситуация может быть обусловлена не только ограничениями, связанными с определенными физиологическими показателями, ограничивающими возможность использования таких средств (например, низким уровнем артериального давления), но и появлением новых данных, которые позволяют предполагать о том, что при очень выраженной СН, клинические проявления которой соответствуют IV ФК по классификации NYHA, некоторые классы препаратов могут не оказывать существенного влияния на течение заболевания. Так, обращает на себя внимание, что по данным анализа в подгруппах пациентов в зависимости от исходного ФК по классификации NYHA, который был выполнен в 3 крупных РКИ современных средств для лечения СНснФВ, т.е. PARADIGM-HF, DAPA-HF и EMPEROR-Reduced [13, 41, 42], применение сакубитрила/валсартана или ингибиторов НГЛТ2 не приводило к статистически значимому улучшению прогноза у пациентов с IV ФК по классификации NYHA.

Заключение

Снижение частоты ГДСН становится одним из важных критериев эффективности терапии, несмотря на зависимость такого показателя от субъективных факторов и вариабельности показаний к ГДСН и продолжительности пребывания в стационаре. Особое внимание исследователей в последнее время привлекает показатель частоты повторных ГДСН, который может лучше отражать влияние исследуемой терапии на течение СН в целом.

По данным обсервационных исследований тактика применения стандартной базовой терапии для лечения пациентов с СНснФВ, в т.ч. и терапии, направленной на снижение частоты ГДСН, остается неоптимальной и отражается как в недостаточной частоте применения препаратов, включенных в такую терапию, так и в использовании доз препаратов, отличающихся от

целевых. В большинстве случаев неназначение оптимальной терапии для лечения СНснФВ, по-видимому, обусловлено терапевтической инертностью, но в некоторых случаях, особенно, у пациентов с СН с определенными характеристиками, физиологические факторы могут существенно ограничивать использование такой терапии. В связи с этим представляется перспективным **внедрение в клиническую практику препаратов с альтернативными механизмами действия и оптимальной безопасностью и переносимостью.**

Знаком (*) отмечены препараты, не зарегистрированные для применения в Российской Федерации.

Отношения и деятельность: публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР», PP-VER-RU-0005-1.

Литература/References

- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1468-75. doi:10.1056/NEJM199111213252103.
- Packer M, Pitt B, Rouleau JL, et al. Long-Term Effects of Flosequinan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the PROFILE Trial After 24 Years. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):399-407. doi:10.1016/j.jchf.2017.03.003.
- Fiuzat M, Lowy N, Stockbridge N, et al. Endpoints in Heart Failure Drug Development: History and Future. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):429-40. doi:10.1016/j.jchf.2019.12.011.
- Goenka L, George M, Selvarajan S. End points in heart failure-are we doing it right? *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):651-9. doi:10.1007/s00228-017-2228-0.
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al.; Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116:1482-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154:260-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1966-2011. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.001. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):132.
- Collins SP, Pang PS, Lindsell CJ, et al. International variations in the clinical, diagnostic, and treatment characteristics of emergency department patients with acute heart failure syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1253-60. doi:10.1093/eurjhf/hfq133.
- Zannad F, Garcia AA, Anker SD, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1082-94. doi:10.1093/eurjhf/hft095.
- Blair JE, Zannad F, Konstam MA, et al.; EVEREST Investigators. Continental differences in clinical characteristics, management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1640-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.056.
- Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):289-97. doi:10.1016/j.jchf.2013.12.007.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Arch Intern Med.* 2007;167:1493-502. doi:10.1001/archinte.167.14.1493.
- Maggiore AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
- Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA.* 2010;303:2141-7. doi:10.1001/jama.2010.748.
- Adams KFJr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005.
- Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med.* 2011;37:619-26. doi:10.1007/s00134-010-2113-0.
- Eapen Z, Reed S, Yanhong L, et al. Do countries or hospitals with longer stays have lower readmission rates? Findings from the ASCEND-HF trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):727-32. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000265.
- Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159:949-55. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.019.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Day of admission and clinical outcomes for patients hospitalized for heart failure: findings from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):50-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.748376.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
- Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J.* 2012;33:2764-5. doi:10.1093/eurheartj/ehs277.
- Rogers JK, McMurray JJ, Pocock SJ, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. *Circulation.* 2012;126(19):2317-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110536.
- Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012;33:176-2. doi:10.1093/eurheartj/ehs352.
- Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):33-40. doi:10.1002/ehf.29. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):592.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, et al.; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2813-20. doi:10.1093/eurheartj/ehs259.
- Allen LA, Hernandez AF, O'Connor CM, Felker GM. End points for clinical trials in acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2248-58. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.079.
- Ariti CA, Cleland JG, Pocock SJ, et al. Days alive and out of hospital and the patient journey in patients with heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J.* 2011;162(5):900-6. doi:10.1016/j.ahj.2011.08.003.

30. Khan MS, Sreenivasan J, Lateef N, et al. Trends in 30- and 90-Day Readmission Rates for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e008335. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008335.
31. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
32. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1777-85. doi:10.1002/ejhf.1800.
33. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в российской федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
34. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
35. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
36. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
37. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. doi:10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. doi:10.1056/NEJM200105313442201.
39. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
40. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
42. Verhestraeten C, Hegggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Fail Rev.* 2020. Ahead of print. doi:10.1007/s10741-020-09979-z.
43. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, et al.; project research team. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(9):785-93. doi:10.1016/j.rec.2015.03.008.
44. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):514-22. doi:10.1002/ejhf.510.
45. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
46. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al., Investigators C-H. Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: the CHECK-HF Registry. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):13-21. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.010.
47. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation.* 2010;122(6):585-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471.
48. Linssen GCM, Veenis JF, Brunner-La Rocca HP, et al.; CHECK-HF investigators. Differences in guideline-recommended heart failure medication between Dutch heart failure clinics: an analysis of the CHECK-HF registry. *Neth Heart J.* 2020;28(6):334-44. doi:10.1007/s12471-020-01421-1.
49. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
50. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015;21(suppl 11):S212-20.
51. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemia in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):65-76. doi:10.1016/j.jchf.2018.10.003.
52. Rossignol P, Ménard J, Fay R, et al. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1958-66. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.049.
53. Nordberg Backelin C, Fu M, Ljungman C. Early experience of Sacubitril-Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in real-world clinical setting. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1049-55. doi:10.1002/ehf2.12644.
54. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, et al., editors. *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005 Feb.
55. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract* 2014;5:141-7. doi:10.2147/AMEP.S59022.
56. Jarjour M, Henri C, de Denuis S, et al. Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines: Clinical Inertia or Physiological Limitations? *JACC Heart Fail.* 2020;8(9):725-38. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.019.
57. Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006623. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006623.