

ОМАРОВА ЮЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА

**ВЛИЯНИЕ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ И НЕСООТВЕТСТВУЮЩЕЙ
ПОЛИПРАГМАЗИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тарловская Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Кузнецова Татьяна Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, заместитель директора по постдипломному образованию медицинского института

доктор медицинских наук, профессор

Виллевальде Светлана Вадимовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник службы анализа и перспективного планирования, заведующий кафедрой кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. АЛМАЗОВА» Минздрава России (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 года на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: : www.rsmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современный этап развития медицины характеризуется переходом от эпохи «одного хронического заболевания» в эпоху «полиморбидной медицины» (Fabbri E. et al., 2015; Buffel du Vaure C. et al., 2016).

Для лечения полиморбидного пациента, врачи должны сочетать все рекомендации, разработанные для каждого конкретного заболевания, что приводит к полипрагмазии (Тарловская Е.И., 2017).

Проблема полипрагмазии и ее оптимизации была показана в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании OPERAM (оптимизация терапии у пожилых пациентов с полиморбидностью с целью сокращения частоты госпитализаций). Исследование OPERAM оценивало влияние структурированного обзора лекарственных средств (ЛС) на качество фармакотерапии у пожилых людей с полиморбидностью и полипрагмазией (Crowley E.K. et al., 2020). Определенный вклад в назначение потенциально нежелательных ЛС вносит следование врачами рекомендациям по ведению пациентов с определенной нозологией, которые в большинстве случаев основаны на рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, исключаящих пожилых людей с полиморбидностью (Curtin D. et al., 2019).

HQSC сообщает, что частота нежелательных побочных реакций (НПР) составляет 13% при применении двух лекарств, данные увеличивались до 58% при применении пяти лекарств и до 82% - при приеме семи или более лекарств. Данные из трех Новозеландских районных медицинских центров показали, что показатель НПР составляет 30 на 100 госпитализаций. НПР способствуют ухудшению состояния здоровья, инвалидности, госпитализации и смерти (Scott I.A. et al., 2015). Нежелательные побочные реакции, возникающие из-за применения потенциально опасных комбинаций ЛС, представляют собой как клиническую, так и экономическую проблему, поскольку расходы на их лечение составляют 50% затрат на терапию всех лекарственных осложнений (Сычева Д.А., 2013).

Степень разработанности темы

Полипрагмазию эксперты традиционно рассматривают как неоптимальный вариант фармакотерапии (Curtin D. et al., 2019; Almodóvar A.S. et al., 2019), который связан с такими проблемами как лекарственное взаимодействие (Guthrie B. et al., 2017), «каскад назначений», «терапевтическая конкуренция» (Lorgunpai S.J. et al., 2014) и финансовая нагрузка (Birtcher K.K. et al., 2023), что влечет за собой неблагоприятные последствия для здоровья, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста (Al-Musawe L. et al., 2019). Однако, с другой стороны, полиморбидные пациенты с сочетанием серьезных заболеваний реально нуждаются в полипрагмазии для качественного лечения. Поэтому в клинической практике постоянно ведется поиск инструментов для оптимизации фармакотерапии. Для решения этой задачи была разработана концепция разделения полипрагмазии на «соответствующую» и «несоответствующую»

(Hirsch J.D. et al., 2014; Rankin A. et al., 2021). В рамках этой концепции для разделения вариантов фармакотерапии были предложены критерии EURO-FORTA (EF) (Pazan F. et al., 2018), наряду с которой мы предприняли попытку разделить варианты полипрагмазии на основании национальных клинических рекомендаций (КР) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) (Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020). В отечественной и зарубежной литературе мы не нашли исследований, оценивающих влияние соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на клинический статус пациентов с ХСН, где вариант полипрагмазии определялся на основании критериев EURO-FORTA и национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН.

Цель исследования

Изучить влияние соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на клинический статус пациентов с ХСН по данным локального регистра.

Задачи исследования

1. Изучить варианты фармакотерапии, предшествующей госпитализации, пациентов с ХСН в реальной клинической практике по данным локального регистра.
2. Оценить частоту приема потенциально неприемлемых лекарственных препаратов (ПНЛП) на амбулаторном этапе и их влияние на качество лечения ХСН и клинический статус впоследствии госпитализированных пациентов.
3. Провести сравнительный анализ подходов, основанных на национальных клинических рекомендациях и критериях EURO-FORTA, для разделения полипрагмазии на соответствующую и несоответствующую.
4. Изучить частоту соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на амбулаторном этапе и ее влияние на качество терапии пациентов с ХСН.
5. Провести сравнительный анализ влияния соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на амбулаторном этапе на клинический статус госпитализированных пациентов с ХСН.

Научная новизна исследования

Впервые проведен сравнительный анализ соответствующей и несоответствующей полипрагмазии и отсутствия полипрагмазии на амбулаторном этапе лечения впоследствии госпитализированных пациентов с ХСН и показано, что полипрагмазия в сравнении с отсутствием полипрагмазии является лучшим вариантом фармакотерапии ХСН. При сравнении несоответствующей и соответствующей полипрагмазии показаны преимущества последней для пациентов с ХСН.

Впервые проведен сравнительный анализ подходов, основанных на национальных клинических рекомендациях или на критериях EURO-FORTA для разделения полипрагмазии на соответствующую и несоответствующую и показано, что группы пациентов с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией, разделенные либо по критериям национальных клинических рекомендаций (КР), либо критериям EURO-FORTA (EF), практически не различаются, что делает

возможным использование любого из этих вариантов.

Теоретическая значимость работы

Полученные данные расширяют представление о целесообразности соответствующей полипрагмазии у пациентов с ХСН, а также частоте приема потенциально неприемлемых препаратов в реальной клинической практике.

Практическая значимость работы

В работе показано, что 44,6% (критерии EF) и 37,8% (критерии национальных КР) госпитализированных пациентов с ХСН на догоспитальном этапе получали потенциально неприемлемые лекарственные препараты (ПНЛП), прием которых происходил в ущерб рекомендованной терапии и вытеснял необходимые препараты для лечения ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС) и фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП), что ассоциировалось с большей частотой ФП, в том числе остро возникшей ФП, с большей частотой анемии, отека легких и более выраженной дисфункцией почек.

Среди ПНЛП преобладали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (78%), которые пациенты принимали преимущественно самостоятельно, неселективные, внутрь, ситуационно или более месяца, более 1 раза в неделю, для купирования болевого синдрома (артралгий). Кроме НПВП, среди ПНЛП на амбулаторном этапе пациенты принимали антиаритмические препараты (ААП) I-III класса (кроме амиодарона) (21%), ацетилсалициловую кислоту (АСК) при ФП без ИБС (6%), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нББК) (5%), бензодиазепины (2%), глибенкламид (2%), ципрофлоксацин (1%).

Для снижения частоты нежелательных явлений при приеме ПНЛП рекомендуется более точно следовать клиническим рекомендациям и инструкции к лекарственным препаратам. Для профилактики развития осложнений при наличии болевого синдрома рекомендуется прием селективных НПВП, непродолжительное время, местно или внутрь, в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Положения, выносимые на защиту:

1. У полиморбидных пациентов с ХСН в реальной клинической практике полипрагмазия имела следующие преимущества: более частый прием 3-х компонентной базовой терапии ХСН, более частый прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β – адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), статинов при ИБС, оральных антикоагулянтов (ОАК) при ФП/ТП и антигипергликемической терапии при сахарном диабете (СД).

2. Полипрагмазия при лечении пациентов с ХСН на амбулаторном этапе может быть разделена на соответствующую и несоответствующую на основании национальных клинических рекомендаций или критериев EURO-FORTA, применение которых дает одинаковый результат по количеству пациентов, клиническому статусу пациентов и варианту фармакотерапии.

3. Соответствующая полипрагмазия – наиболее оптимальный вариант

фармакотерапии пациентов с ХСН, так как в этой группе необходимость госпитализации наблюдалась у пациентов с более тяжелым исходным клиническим статусом ХСН, чем при несоответствующей полипрагмазии. Соответствующая полипрагмазия в сравнении с несоответствующей характеризовалась более высокой частотой 3-х компонентной терапии ХСН, более частым приемом иАПФ, β -АБ, АМКР, статинов при ИБС и ОАК при ФП, что ассоциировалось, несмотря на большую тяжесть ХСН с лучшим состоянием функции почек, меньшей встречаемостью анемии и остро возникшей ФП.

4. В последние 3 месяца перед госпитализацией 37,8% (по критериям КР) или 44,6% (по критериям EF) пациентов с ХСН принимали ПНЛП, среди которых преобладали НПВП. Вне зависимости от варианта фармакотерапии прием ПНЛП ассоциируется со снижением частоты приема базовых препаратов для лечения ХСН и с большей частотой ФП/ТП, в том числе остро возникшей ФП, с большей частотой анемии, отека легких и более выраженной дисфункцией почек.

Степень достоверности и апробация работы

Научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, соответствуют поставленным задачам, получены с использованием современных методических подходов, статистического анализа результатов, большого изученного материала, проанализированного и сопоставленного с имеющимися в литературе данными. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных. Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяются дизайном регистрового одномоментного исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных адекватных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования.

Полученные основные результаты исследования внедрены в практику работы кардиологических отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» и кардиологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: научной конференции XXIII Межрегиональный кардиологический форум в рамках «Недели здорового сердца» (Нижний Новгород, 2019), Конгресс «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019), X Международная Конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов «Конгресс внутренней медицины» (2020 онлайн), XXV Межрегиональный кардиологический форум «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде», посвященный 100-летию Приволжского исследовательского медицинского университета (Нижний Новгород, 2020), XXV Межрегиональный кардиологический форум с международным участием «Неделя здорового сердца в Нижнем Новгороде» (Нижний Новгород, 2021), XXVIII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство» (Москва, 2021) в рамках съезда молодых терапевтов Конкурс научных работ молодых ученых по

специальности «Кардиология»; ESC Congress (Лондон, 2021); XIII Международная конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов «Терапевтические Аспекты кардиологической практики» (Москва, 2021), Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (Москва, 2021); Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 2022); 3-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Клиническая медицина на пути к активному долголетию» (Нижний Новгород, 2023); XXVII Всероссийский кардиологический форум с международным участием «Неделя здорового сердца-2023» (Нижний Новгород, 2023), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференции «Кардиология на марше 2023» и 63-й сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2023).

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в разработке дизайна исследования, определяла методологию исследований, проводила анализ и обобщение полученных данных, статистическую обработку материала и написание всех глав диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология.

Внедрение результатов исследования в практику

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования используются в кардиологических отделениях ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода».

Публикации

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 5 в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включавшего 109 источников, из них 64 иностранных, приложения (таблицы 1-89). Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 2 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе городского центра лечения ХСН – в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской

области «Городской клинической больнице № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода».

В исследование включены 398 больных, госпитализированных с 1 февраля 2019 г. до 1 октября 2020 г.

Проанализирована фармакотерапия по критериям EURO-FORTA (2021) (старше 65 лет или старше 60 лет и принимающие ≥ 6 ЛС) и по национальным клиническим рекомендациям (2020).

Пациентов распределяли на группы в зависимости от вида полипрагмазии (соответствующая и несоответствующая) по критериям EURO-FORTA (2021)

Анализ проводили при сравнении 4 групп: соответствующая и несоответствующая полипрагмазия, без полипрагмазии (принимавшие 1-4 препарата) ($n=91$ (EF) и $n=117$ (КР)) и не принимавшие терапию на догоспитальном этапе ($n=55$ (EF) и $n=75$ (КР)), - в течение последних 3 месяцев до настоящей госпитализации.

Критерии включения в исследование: госпитализация в городской центр лечения ХСН; возраст >18 лет; ХСН IIА-III стадий, информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; беременность или лактация; коматозные состояния, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость; тяжелые когнитивные нарушения; психические расстройства; отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании.

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2020).

Приверженность к терапии оценивали с помощью опросника Мориски – Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), 2008). Учитывали количество болезней и рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона.

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) и острого повреждения почек (ОПП), анемии устанавливали в соответствии с действующими национальными КР.

У всех пациентов в 1-е сутки госпитализации забирали венозную кровь с целью определения уровней NT-proBNP, sST2, NGAL, цистатина С.

Клиническая характеристика больных.

Больные ХСН, включенные в исследование ($n=398$), были в возрасте от 30 до 95 лет, средний возраст пациентов составлял $72,17 \pm 11,12$ лет, средний возраст мужчин ($n=187$, 46,98%) — $68,45 \pm 12,13$ года, женщин ($n=211$, 53,02%) — $75,48 \pm 8,93$ года. Женщины (от 56 до 95 лет), включенные в исследование, были старше мужчин (от 30 до 92 лет); $p < 0,0001$.

Первично (в исследуемом периоде) госпитализированы более половины ($n=292$, 73,37%) пациентов, повторная госпитализация за год – у каждого четвертого ($n=106$, 26,63%) больного. Почти все пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ) (98,4%). Более половины больных имели ИБС (80,2%) до поступления, длительность которой у большинства из них составила более 5 лет. Среди больных, имеющих до включения в исследование ИБС, 39,6% перенесли

ранее инфаркт миокарда (ИМ). Более половины пациентов имели ФП (61,80%). У каждого десятого (10,05%) больного был имплантирован электрокардиостимулятор. Сахарный диабет (СД) имели более трети больных (38,4%). Заболевания почек в анамнезе имели 26,3% больных, а продвинутые додиализные стадии ХБП – более половины (53,0%). Следует отметить, что у больных ХСН, включенных в наше исследование, ранее было диагностировано онкологическое заболевание у каждого пятого (16,7%) и более трети имели анемию (40,2%). Заболевания щитовидной железы имели 50 (15,5%) пациентов, у 3 диагностирован синдром тиреотоксикоза, у 19 – синдром гипотиреоза. Почти половина (48,92%) пациентов ранее были признаны инвалидами (1-3 группа).

У 234 (58,79%) пациентов с ХСН имелось более 5 заболеваний, 1—2 болезни диагностировали у 45 (11,30%), 3—4 болезни — у 119 (29,89%) больных.

Индекс коморбидности Чарлсона составил 8,00 (6,00; 10,00) баллов.

У 67,59% пациентов установлена ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), у 18,09% — с промежуточной / умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СНунФВ), у 14,32% — со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ). Почти половина (57,54%) пациентов имели IIА стадию ХСН, IIБ-III стадии диагностированы у 42,46% больных.

Более половины (61,30%) пациентов были госпитализированы с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). У 20,39% больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы диагностирована нестабильная стенокардия. Они были госпитализированы в стационар с неинвазивной стратегией ведения. Пароксизм ФП явился причиной госпитализации у 9,79% пациентов. Гипертонический криз с развитием гипертонической энцефалопатии или острой левожелудочковой недостаточности верифицирован у 5,03% больных.

По данным опросника Мориски-Грина приверженными к лечению были (n=153) 38,44%, возможно приверженными - (n=29) 7,28%, неприверженными - (n=216) 54,28%.

В период госпитализации умерли 11 (2,76%) больных ХСН. Причины смерти: ИМ (n=1), «тромбоэмболический дождь» (тромбоз мезентериальных сосудов + тромбоэмболия легочной артерии + острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) (n=1), ОПП (2 и 3 стадии) на фоне ХБП (3б-5 стадий) (n=4), терминальная стадия злокачественного новообразования (n=3), дилатационная кардиомиопатия (n=2).

ОПП выявлено почти у каждого третьего (n=109; 29,39%) пациента. У половины (n=67, 61,46%) пациентов с ОПП верифицирована 1 стадия, у (n=31) 28,44% – 2 стадия, у (n=11) 10,09% – 3 стадия. ОПП по исходному креатинину, который сравнивали с «базальным» креатинином, диагностировано у 106 пациентов. ОПП по динамике уровня креатинина ($Kp2 > Kp1$) диагностировано у 19 (4,77%) пациентов (1 стадия – у 11, 2 стадия – у 3, 3 стадия – у 5), причем у 11 из них при госпитализации было верифицировано ОПП по исходному креатинину в сравнении с «базальным» креатинином. У всех пациентов с ОПП по динамике креатинина оно развилось на фоне ХБП (3-5 стадий).

Анемия диагностирована почти у половины (n=165; 41,46%) пациентов: легкая – 140 (84,85%), средняя – 13 (7,88%) и тяжелая – 12 (7,27%).

По данным рентгенографии органов грудной клетки диагностировали инфильтративные изменения (признаки пневмонии, $n=36$, 9,04%), признаки застоя в малом круге кровообращения ($n=226$, 56,78%), выпот в плевральной полости у 82 (20,60%; односторонний – $n=35$, 42,68%, двусторонний – $n=47$, 57,31%) больных.

При эхокардиографии выпот в перикарде верифицирован у 67 (16,83%) пациентов, преимущественно легкий (до 10 мм).

Медиана срока госпитализации составила 10 (8; 13) суток.

По результатам теста 6 минутной ходьбы при выписке из стационара ($n=387$) медиана составила 260 (190; 320) м. Диагностированы следующие функциональные классы (ФК) ХСН: II – 27,65%, III–IV – 72,35%.

База данных проведенного исследования создана с помощью электронного пакета Microsoft Office Excel 2007. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ STATISTICA (data analysis software system) version 10.0 (StatSoft. Ins. (2011)). Вид распределения признака был определен с помощью критерия Шапиро-Уилка. При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$). При распределении признака отличного от нормального применяли непараметрические методы анализа. Для сопоставления двух групп по количественным данным использовали U-критерий Манна-Уитни. В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении независимых групп данных была принята мульти-групповая величина $p_{mg} < 0,017$ и 0,0125. Для сравнения качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2). В случае, если хотя бы в одной из сравниваемых групп число случаев было меньше 5, применяли точный критерий Фишера (двусторонний критерий). Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5 использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_{25} ; Q_{75}), где Q_{25} и Q_{75} – нижний и верхний квартили, в %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления факторов, связанных с развитием неблагоприятных событий (установления вероятности наступления события (исхода) в зависимости от значений независимых переменных), выполнен логистический регрессионный анализ (Полякова В.В., 2015).

Результаты исследования

Полипрагмазия является более оптимальным вариантом фармакотерапии пациентов с ХСН, чем отсутствие полипрагмазии, так как в этой группе необходимость экстренной госпитализации наблюдалась у пациентов с наиболее тяжелым исходным клиническим статусом ХСН в сравнении с пациентами без полипрагмазии: у пациентов с полипрагмазией чаще имела место IIБ стадия ХСН, чаще возникал выпот в плевральную полость, в качестве основного заболевания чаще имел место постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). У пациентов с полипрагмазией наблюдалась более выраженная полиморбидность, у них чаще встречались такие сопутствующие заболевания как хроническая обструктивная

болезнь легких/бронхиальная астма (ХОБЛ/БА), болезни почек, болезни суставов (таблица 1). Эти закономерности частично сохранялись при раздельном анализе пациентов с СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинического статуса пациентов с ХСН в зависимости от наличия полипрагмазии

Параметры	Все пациенты ≥1 препарат n=323	1-4 препарата n=117	≥ 5 препаратов n=206	p
Возраст, М±SD, лет	,			0,828
Мужчины, n (%)	153/47,36	55/47,00	97/47,08	0,989
СНсФВ, n (%)	214/66,25	79/67,52	135/65,53	0,716
СНунФВ, n (%)	60/18,57	22/18,80	38/18,44	0,936
СНнФВ, n (%)	49/15,17	16/13,67	33/16,01	0,572
ИБС, n (%)	259/80,18	111/99,14	148/71,84	0,00001
ПИКС, n (%)	128/39,62	38/32,47	90/43,68	0,047
Индекс Чарлсона, Me [Q25, Q75]	8,00 (6,00;9,00)	7,50 (7,00;9,50)	8,00 (6,00; 9,25)	0,219
Количество заболеваний, Me [Q25, Q75]	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 7,00)	0,024
1-2 СЗ, n (%)	32/9,90	13/11,11	19/9,22	0,585
3-4 СЗ, n (%)	96/29,72	44/37,60	52/25,24	0,019
≥5 СЗ, n (%)	195/60,37	60/51,28	135/65,53	0,011
Стадия ХСН IА, n (%)	191/59,13	79/67,52	112/54,36	0,020
Стадия ХСН IБ-III, n (%)	132/40,86	38/32,47	94/45,63	0,020
Стадия ХСН IБ, n (%)	125/38,69	35/29,91	90/43,68	0,014
АГ, n (%)	318/98,45	114/97,43	204/99,02	0,356
СД*, n (%):	124/38,39	38/32,47	86/41,74	0,121
Онкологическое заболевание, n (%)	54/16,71	27/23,07	27/13,10	0,021
ХОБЛ/ БА, n (%)	64/19,81	16/13,67	48/23,30	0,037
ФП/ТП, n (%)	201/62,22	66/56,41	135/65,53	0,104
Заболевания почек**, n (%)	85/26,31	18/15,38	67/32,52	0,0008

ХБП С3-5 стадий, n (%)	174/53,86	57/48,71	117/56,79	0,161
ОПП, n (%)	109/33,74	30/25,64	79/38,34	0,020
Сердечная астма, n (%)	179/55,41	61/52,13	118/57,28	0,371
Отек легких, n (%)	13/4,02	4/3,41	9/4,36	0,775
Выпот в плевральную полость: Односторонний, n (%) Двухсторонний, n (%)	24/7,43 37/11,45	3/2,56 17/14,52	21/10,19 20/9,70	0,013 0,135
Анемия, n (%)	132/40,86	52/44,44	81/39,32	0,368
Заболевания суставов***, n (%)	98/30,34	25/21,36	73/35,43	0,008
ОДСН при госпитализации, n (%)	192/59,44	65/55,56	127/61,65	0,283
ФП при госпитализации, n (%)	36/11,14	13/11,11	23/11,16	0,988
Умерли, n (%)	10/3,09	2/1,70	8/3,88	0,337

Примечание. *СД – 1 тип, 2 тип, впервые выявленный; ** заболевания почек - пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, кисты; ***заболевания суставов – остеоартрит, подагра, анкилозирующий спондилит.

Качество терапии ХСН в группе полипрагмазии было значительно лучше, чем в группе с отсутствием полипрагмазии (таблица 2): пациенты с полипрагмазией, чаще получали 2-х и 3-х компонентную терапию ХСН и чаще принимали иАПФ, β-АБ, АМКР; пациенты с полипрагмазией при ИБС чаще получали статины, при ФП/ТП чаще получали ОАК (как варфарин, так и ПОАК), при СД чаще получали антигипергликемическую терапию.

Таблица 2 -Анализ фармакотерапии пациентов с ХСН

Препараты	Все пациенты ≥1 препарат n=323	1-4 препарата n=117	≥ 5 препаратов n=206	p
Количество препаратов, Ме [Q25,Q75]	5,00 (3,00; 6,00)	3,00 (2,00; 4,00)	6,50 (5,00; 8,00)	0,0001
1 базовый препарат*, n (%)	68/21,05	41/35,04	27/13,10	0,00001
2 базовых препарата, n (%)	132/40,86	36/30,76	96/46,60	0,005
3 базовых препарата, n (%)	77/23,83	1/0,85	76/36,89	0,00001
иАПФ, n (%)	146/45,20	36/30,76	110/53,39	0,0001
АРА**, n (%)	68/21,05	15/12,82	53/25,72	0,006

АРНИ***, n (%)	5/1,54	-	5/2,42	-
иРААС***** любой, n (%)	219/67,80	51/43,58	168/81,55	0,00001
β-АБ, n (%)	234/72,44	61/52,13	173/83,98	0,00001
АМКР, n (%)	127/39,31	13/11,11	114/55,33	0,00001
Петлевой диуретик, n (%)	135/41,79	14/11,96	121/58,73	0,00001
ОАК, n (%): Варфарин ПОАК	98/30,34 30/9,28 68/21,05	21/17,94 4/3,41 17/14,40	77/37,37 26/12,62 51/24,75	0,0003 0,011 0,030
ИПП, n (%)	25/7,73	2/1,70	23/11,16	0,001
БКК (амлодипин, фелодипин)*****, n (%)	43/13,27	7/5,98	36/17,47	0,005
БКК недигидропиридиновые, n (%)	14/4,33	1/0,85	13/6,31	0,021
Метамизол натрия, n (%)	23/7,12	8/6,83	15/7,28	0,939
Инсулин, n (%)	19/5,88	3/2,56	16/7,76	0,082
Метформин, n (%)	28/8,66	3/2,56	25/12,13	0,003
Препараты СМ, n (%): Глибенкламид Гликлазид	32/9,90 5/1,84 27/8,35	3/2,56 - 3/2,56	29/14,07 5/2,42 24/11,65	0,0007 - 0,003
иНГЛТ-2*****, n (%)	1/0,30	-	1/0,48	-
НПВП, n (%): НПВП + 1 базовый препарат НПВП + 2 базовых препаратов НПВП + 3 базовых препаратов НПВП + петлевой диуретик НПВП + ОАК НПВП + АСК	108/33,43 23/7,12 41/12,69 27/8,35 42/13,00 25/7,73 43/13,31	30/25,64 8/6,83 8/6,83 1/0,85 2/1,70 4/3,41 6/5,12	78/37,86 15/7,28 33/16,01 26/12,62 40/19,41 21/10,19 37/17,96	0,025 0,939 0,027 0,0001 0,00001 0,030 0,002
Статины, n (%)	104/32,19	13/11,11	91/44,17	0,00001
Сердечные гликозиды, n (%)	17/5,26	4/3,41	13/6,31	0,310
Нитраты внутрь, n (%)	28/8,64	4/3,41	24/11,65	0,012

Примечание. *базовые препараты – иАПФ \ АРА \ АРНИ \ β-АБ \ АМКР; ** АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ***АРНИ – антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина; ****иРААС - ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; ***** БКК – блокаторы кальциевых каналов; *****иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Более высокое качество терапии ХСН при полипрагмазии способствовало тому, что у пациентов с СНунФВ и СНнФВ в группе с полипрагмазией были ниже,

чем у пациентов без полипрагмазии уровни NT-proBNP и sST2, несмотря на большую тяжесть по стадии ХСН (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная характеристика биохимических параметров у пациентов с СНунФВ и СНнФВ в зависимости от варианта фармакотерапии, Ме [Q25, Q75]

Параметры	1-4 препарата n=38	≥ 5 препаратов n=71	p
NT-proBNP, пг/мл	2970,00 (1638,00; 3175,00)	1690,00 (807,99; 2594,00)	0,021
sST2, нг/мл	71,05 (36,20; 100,70)	31,02 (21,85; 46,14)	0,029

Таким образом, пациенты с ХСН и полипрагмазией с одной стороны получали лучшее лечение ХСН, ИБС, СД, ФП, но с другой чаще получали ПНЛП (недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нББК) и НПВП) и нежелательные комбинации препаратов такие как НПВП + петлевой диуретик, НПВП + ОАК, НПВП + АСК (табл. 2). Эти закономерности частично сохранялись при раздельном анализе пациентов с СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ. Как следствие у пациентов с полипрагмазией в стационаре чаще развивалось ОПП (таблица 1). Это свидетельствует о том, что полипрагмазию при ХСН следует разделять на соответствующую и несоответствующую и оценивать эффективность и безопасность этих вариантов полипрагмазии отдельно.

При проведении сравнительной характеристики пациентов с ХСН с соответствующей полипрагмазией на догоспитальном этапе при анализе по национальным клиническим рекомендациям (КР) и критериям EURO-FORTA (EF) выявлено, что группы пациентов с соответствующей полипрагмазий, разделенные по двум системам, не различаются по демографическим и клиническим характеристикам, что делает возможным использование любого из этих вариантов для определения варианта полипрагмазии (таблица 4).

Таблица 4 - Клиническая характеристика пациентов с ХСН с соответствующей полипрагмазией на догоспитальном этапе при анализе по национальным клиническим рекомендациям (2020) и критериям EURO-FORTA

Параметры	Соответствующая полипрагмазия (КР) n	Соответствующая полипрагмазия Е Ы	p
Возраст, М±SD, лет			
Пол, n (%)		55/53,39	
И	0 10,00)	8,00 (7,00; 9,00)	
К о	5 ,	5,00 (4,00; 7,00)	

Стадия ХСН IА, n (%)	64/53,33	51/49,51	
Стадия ХСН IБ, n (%)	5	50/48,54	
СНсФВ, n (%)	76/63,33	63/61,16	
СНунФВ, n (%)	22/18,33	20/19,41	
СНнФВ, n (%)	22/18,33	20/19,41	
Причина госпитализации: ОДСН, n (%)	76/63,33	6	
ФП, n (%)	11/9,16	6/5,82	
Л	3	3/2,91	
ИБС, n (%)	100/83,33	87/84,46	
ПИКС, n (%)	58/48,33	54/52,42	
СД*, n (%)	50/41,66	4	
АГ, n (%)	118/98,33	101/98,05	
ХОБЛ/БА, n (%)	1	20/19,41	
Онкологическое заболевание, n	1 8	16/15,53	
ОНМК в анамнезе, n (%)	14/11,66	8/7,76	
ХБП, n (%)			
ФП/ТП, n (%)	80/66,66	6	
З	22/18,33	19/18,44	
Анемия, n (%)	44/36,66	39/37,86	
О	22/18,33	31/30,09	

Примечание. *СД – 1 тип, 2 тип, впервые выявленный

Проведен сравнительный анализ клинических параметров пациентов с ХСН с несоответствующей полипрагмазией по национальным КР и критериям EF на догоспитальном этапе: пациенты не различались между собой при разделении по двум системам (таблица 5).

Таблица 5 - Клиническая характеристика пациентов с ХСН и несоответствующей полипрагмазией на догоспитальном этапе при анализе по национальным клиническим рекомендациям (2020) и критериям EURO-FORTA

Параметры	Несоответствующая полипрагмазия (КР) n	Н а с о	p
-----------	---	------------------	---

Возраст, M±SD, лет	7	4	
Пол, n (%)	35/40,69	42/40,77	
Индекс Чарлсона, Me [Q25, Q75]	7,00 (6,00 9,00)	7,00 (6,00; 10,00)	
Количество заболеваний, Me [Q25, Q75]	5 ,	5,00 (4,00; 7,00)	
Стадия ХСН ПА, n (%)	48/55,81	61/59,22	
Стадия ХСН ПБ, n (%)	36/41,86	40/38,83	
СНсФВ, n (%)	59/68,60	72/69,90	
СНунФВ, n (%)	16/18,60	18/17,47	
СНнФВ, n (%)	11/12,79	13/12,62	
Причина госпитализации: ОДСН, n (%) ФП, n (%)	58,13 1	5 17/16,50	
Летальный исход, n (%)	5,81	5/4,85	
ИБС, n (%)	71/82,55	84/81,55	
ПИКС, n (%)	32/37,20	36/34,95	
СД*, n (%)	41,86	4	
АГ, n (%)	86/100	103/100,00	
ХОБЛ/БА, n (%)	1	19/18,44	
Онкологическое заболевание, n (%)	10,46	11/10,67	
ОНМК в анамнезе, n (%)	13,95	18/17,47	
ХБП, n (%)	/	102/99,01	
ФП/ТП, n (%)	63,95	6 ~	
Заболевания суставов, n (%)	59,30	54/52,42	
Анемия, n (%)	43,02	42/40,77	
ОПП при госпитализации, n (%)	39,53	25/24,27	

Среди госпитализированных пациентов с ХСН, получавших перед госпитализацией фармакотерапию, 44,6% (критерии EF) и 37,8% (критерии КР) получали ПНЛП. Из них с СНсФВ – 46,7% (критерии EF) и 39,7% (критерии КР), с СНунФВ и СНнФВ – 40,4% (критерии EF) и 33,9% (критерии КР).

Среди ПНЛП (по системе EF) преобладали НПВП (78%), которые пациенты принимали преимущественно самостоятельно, неселективные, внутрь, ситуационно или более месяца, более 1 раза в неделю, для купирования болевого

синдрома (артралгий). Кроме НПВП среди ПНЛП на амбулаторном этапе пациенты принимали ААП I-III класса, кроме амиодарона (21%), АСК при ФП без ИБС (6%), недигидропиридиновые БКК (5%), бензодиазепины (2%), глибенкламид (2%), ципрофлоксацин (1%).

Среди ПНЛП (по КР) на амбулаторном этапе пациенты принимали НПВП (91,76%) и метамизол натрия (20,00%), а при СНунФВ и СНнФВ: пероральные препараты железа (2,70%), нБКК (8,10%), ОАК при синусовом ритме (без показаний) (5,40%), ААП I класса (1,38%).

На догоспитальном этапе ПНЛП (по критериям КР и ЕФ) чаще принимали женщины, чем мужчины (60,66% против 39,34%; $p=0,024$ и 59,73% против 40,27% $p=0,022$).

На догоспитальном этапе согласно критериям ЕФ пациенты, принимавшие ПНЛП чаще, чем не принимавшие ПНЛП, имели ФП (82,63% против 45,81%; $p=0,00001$) любой формы (постоянная, пароксизмальная, впервые выявленная) и чаще госпитализировались по поводу остро возникшей ФП (15,27% против 7,82%; $p=0,034$), эта закономерность сохранялась при отдельном анализе в зависимости от ФВ ЛЖ (СНсФВ).

По данным анамнеза пациенты с СНсФВ из группы, принимавшей ПНЛП (критерии ЕФ), чаще имели заболевания почек (38,00% против 23,68%; $p=0,023$) и заболевания суставов (52,00% против 17,54%; $p=0,00001$).

По данным анамнеза пациенты из группы, получающих ПНЛП с СНунФВ и СНнФВ, чаще имели более 5 СЗ (70,45% против 50,76%; $p=0,040$) и заболевания суставов (43,18% против 10,76%; $p=0,0002$). В группе пациентов с СНунФВ и СНнФВ, принимающих ПНЛП, чаще развивался отек легких (15,90% против 1,53%; $p=0,007$).

Пациенты с ХСН, особенно пациенты с СНунСН и СНнФВ, из группы приема ПНЛП (по критериям ЕФ) реже получали 2-х и 3-х компонентную терапию ХСН, чем не принимающие ПНЛП, реже принимали β -АБ (66,66% против 77,09%; $p=0,037$), что может говорить о более низком качестве терапии ХСН в данной группе. При анализе терапии по критериям ЕФ выявлено, что пациенты с СНсФВ принимавшие ПНЛП, реже принимали β -АБ (64,00% против 78,94%; $p=0,015$). Таким образом, пациенты, принимающие ПНЛП, получают их в ущерб рекомендованной терапии ХСН.

По данным анамнеза у пациентов с СНсФВ из группы, принимавшей ПНЛП (согласно критериям КР), чаще встречались заболевания почек (42,35% против 22,48%; $p=0,002$) и заболевания суставов (60,00% против 16,27%; $p=0,00001$). У пациентов с СНсФВ, принимавших ПНЛП (по критериям КР), были достоверно ниже уровни гемоглобина (123,00 (109,00;136,00) против 129,00 (116,00; 143,00) г/л; $p=0,043$) и гематокрита (35,00 (30,70;39,10) против 37,60 (33,70;41,05) %; $p=0,006$).

По данным анамнеза в группе приема ПНЛП (по критериям КР) была больше частота пациентов с СНунФВ и СНнФВ, имеющих 5 и более СЗ (75,67% против 50,00%; $p=0,017$), ХСН IIБ стадии (67,56% против 47,22%; $p=0,043$), заболевания почек (43,24% против 16,66%; $p=0,002$) и заболевания суставов (48,64% против 11,11%; $p=0,00001$). В стационаре у пациентов, принимающих на амбулаторном

этапе ПНЛП, была выше частота отека легких при госпитализации (18,91% против 1,38%; $p=0,002$).

У пациентов с СНунФВ и СНнФВ, принимающих ПНЛП (по критериям КР и EF), были выше уровни NGAL (29,30 (21,90; 35,40) против 20,55 (17,02; 25,55) нг/мл, $p=0,003$ и 28,10 (21,65; 35,05) против 19,20 (16,47; 25,45) нг/мл, $p=0,004$) и цистатина С (3,10 (2,65; 4,10) против 2,45 (1,81; 3,15) мкг/мл, $p=0,047$ и 3,10 (2,42; 3,90) против 2,35 (1,68; 2,85) мкг/мл, $p=0,026$), что свидетельствует о более выраженной дисфункции почек (смешанная нефропатия) у этих пациентов.

У пациентов, принимавших ПНЛП (по критериям КР), чаще, чем у не принимавших наблюдалась анемия (48,36% против 36,31%, $p=0,039$), уровни гемоглобина (124,50 (112,00; 137,00) против 131,00 (117,00; 144,00) г/л, $p=0,010$) и гематокрита (35,80 (31,10; 39,32) против 38,10 (33,75; 42,05), $p=0,002$) были ниже, несмотря на то, что в группе пациентов, не принимавших ПНЛП, возможно, имела место более тяжелая СН, согласно более высокому уровню NT-proBNP (1222,00 (515,82; 2457,50) против 594,39 (146,45; 1593,00) пг/мл, $p=0,026$). Таким образом, более низкие уровни гемоглобина, гематокрита и более частый диагноз анемии у пациентов, принимавших ПНЛП, можно считать нежелательными явлениями, связанными с приемом ПНЛП, а не признаками более тяжелого течения ХСН.

Пациенты с СНсФВ, принимающие ПНЛП (по критериям КР), реже чем пациенты не принимающие ПНЛП, получали 2-х и 3-х компонентную терапию, реже принимали β -АБ (63,52% против 77,51%, $p=0,038$) и ОАК при ФП (20,00% против 34,10%, $p=0,025$). Таким образом, пациенты, принимающие ПНЛП, получали их в ущерб рекомендованной терапии ХСН.

Пациенты с **соответствующей полипрагмазией** (по критериям КР и критериям EF) чаще, чем пациенты с отсутствием полипрагмазии имели в анамнезе ИМ (48,33% против 32,47 %; $p=0,012$ и 52,42% против 35,16%; $p=0,016$), ХСН IIБ стадии (45,00% против 29,05%; $p=0,011$ и 48,54% против 27,47%; $p=0,003$), пароксизмальную форму ФП (30,83% против 19,66% $p=0,047$ и 38,83% против 18,68%; $p=0,002$).

В группе соответствующей (по критериям EF) полипрагмазии было больше, чем в группе с отсутствием терапии пациентов с СНнФВ и ИБС (19,41% против 7,27%; $p=0,043$ и 84,46% против 60,00%; $p=0,001$).

У пациентов с соответствующей (по критериям КР и критериям EF) полипрагмазией был выше уровень NT-proBNP (1250,00 (530,50; 2415,500) против 594,39 (97,99; 1354,00) пг/мл, $p=0,028$ и 1429,50 (814,78; 2679,75) против 575,33 (98,23; 1401,25) пг/мл, $p=0,002$), чем у пациентов с несоответствующей полипрагмазией.

У пациентов, из группы соответствующей полипрагмазии (по критериям EF) чаще, чем у пациентов с несоответствующей полипрагмазией наблюдалась легочная гипертензия (67,96% против 47,57%; $p=0,003$), была ниже ФВ ЛЖ (55,00 (43,00; 60,00) против 56,00 (45,00; 61,00) %, $p=0,043$) и больше размер левого предсердия (по КР) (46,00 (39,00; 50,00) против 42,00 (36,00; 48,00) мм, $p=0,035$), что свидетельствует о более выраженном ремоделировании сердца у пациентов этой группы.

Таким образом, пациенты с соответствующей (по критериям КР и EF)

полипрагмазией имели более тяжелый исходный статус течения ХСН, чем пациенты с несоответствующей полипрагмазией.

Наиболее высокое качество фармакотерапии наблюдалось у пациентов, получающих соответствующую (по критериям КР и критериям ЕФ) полипрагмазию: эти пациенты чаще, чем пациенты с несоответствующей полипрагмазией и пациенты с отсутствием полипрагмазии получали 3-х компонентную терапию ХСН, чаще получали β -АБ и реже АРА при СНнФВ, а также чаще получали статины при ИБС, ОАК при ФП и амиодарон (рисунок 1).

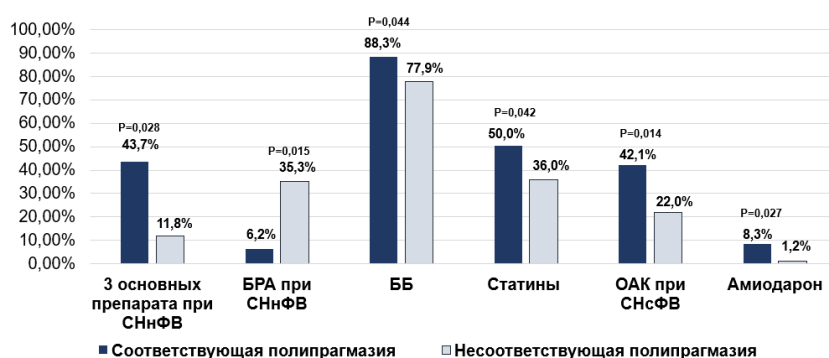


Рисунок 1 - Сравнительный анализ качества терапии ХСН, ФП, ИБС в группе соответствующей и несоответствующей полипрагмазии.

Пациенты с соответствующей полипрагмазией (по критериям ЕФ) в сравнении с пациентами с несоответствующей полипрагмазией реже госпитализировались по поводу остро возникшей ФП/ТП, у них реже развивалось ОПП, были ниже уровни NGAL и цистатина С (рисунок 2).

У пациентов с анемией реже имела место соответствующая полипрагмазия (по критериям КР) в сравнении с большей частотой несоответствующей полипрагмазии (рисунок 2).

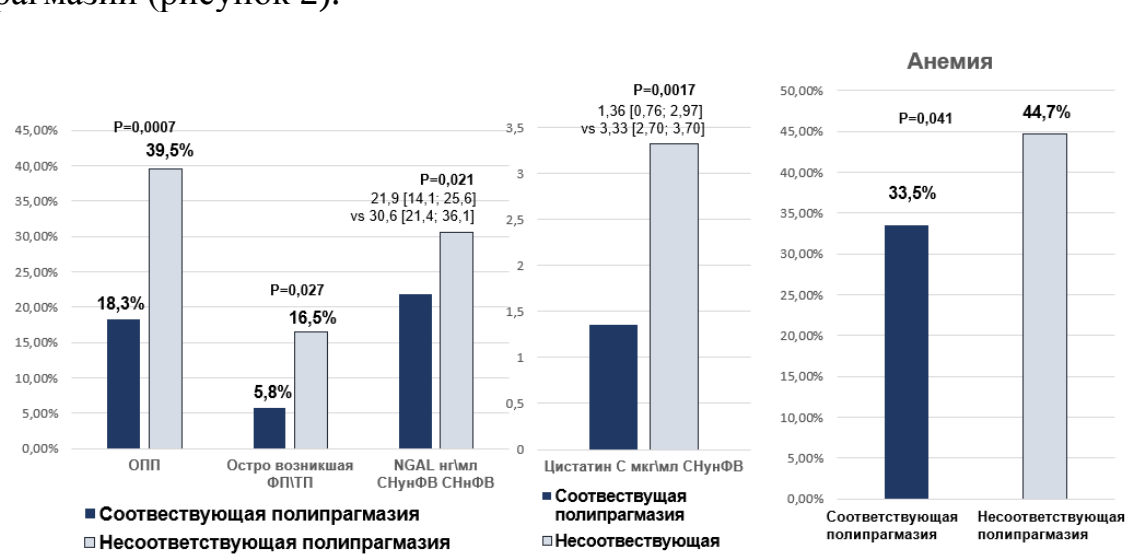


Рисунок 2 Сравнительный анализ клиничко-лабораторного статуса пациентов с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией.

Пациенты из группы **отсутствия полипрагмазии** имели более легкое течение ХСН: тяжелая ХСН IIБ стадии у них встречалась реже, чем в группе

соответствующей полипрагмазии (по критериям КР) (29,05% против 45,00%; $p=0,011$), у них реже имела место пароксизмальная ФП (19,66% против 30,83%; $p=0,047$) и они реже имели в анамнезе ИМ (32,47% против 48,33%; $p=0,012$), хотя по лабораторным и инструментальным параметрам они не отличались от более тяжелых клинически пациентов группы соответствующей полипрагмазии. Возможно, это явилось следствием более редкого приема препаратов базовой терапии ХСН в данной группе пациентов.

Самое низкое качество фармакотерапии на догоспитальном этапе наблюдалось в группе пациентов без полипрагмазии: они реже, чем пациенты с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией (по критериям КР) принимали иАПФ (30,77% против 55,00% против 51,16%, $p_{mg}=0,0001$), β -АБ (52,13% против 88,33% против 77,90%, $p_{mg}=0,0001$) и АМКР (11,11% против 57,50% против 52,32%, $p_{mg}=0,0001$) и достаточно часто в 30,77% ($p=0,00001$) принимали ПНЛП, что еще больше снижало качество терапии.

Пациенты из группы без полипрагмазии (по критериям КР), чаще имели онкологические заболевания (23,07% против 10,46%; $p=0,032$), чем пациенты из группы несоответствующей полипрагмазии, что позволяет предположить, что они не следовали рекомендациям по лечению сердечно-сосудистых заболеваний в связи с необходимостью лечить онкологическое заболевание, что привело к госпитализации в кардиологическое отделение этих пациентов по экстренным показаниям, причем по поводу ОДСН в 55,56%, а по поводу остро возникшей ФП в 13,67%.

Пациенты с **отсутствием терапии ХСН** на догоспитальном этапе в сравнении с пациентами из группы соответствующей полипрагмазии (по критериям EF) были старше ($79,87 \pm 6,16$ против $71,86 \pm 11,73$; $p=0,0001$), среди них преобладали женщины (65,46% против 34,54%; $p=0,024$).

Пациенты с отсутствием терапии ХСН на догоспитальном этапе по тяжести течения ХСН не отличались от пациентов с соответствующей полипрагмазией (по критериям КР), имели более тяжелый вариант течения ХСН (чаще ХСН IIБ-III стадий) в сравнении с пациентами без полипрагмазии (49,33% против 31,62%; $p=0,016$) и в сравнении с пациентами из группы несоответствующей (по критериям EF) полипрагмазии (чаще III-IV ФК СН) (81,81% против 67,96%; $p=0,045$).

Пациенты, не принимавшие препараты для лечения ХСН на амбулаторном этапе (по КР), чаще, чем пациенты с соответствующей полипрагмазией имели онкологические заболевания (28,00% против 15,00%, $p=0,027$). Это может быть причиной отказа пациентов от лечения кардиологической патологии в том случае, если они приняли решение сосредоточиться на лечении онкологического заболевания. Подобная практика привела к тому, что пациенты, не получающие терапии ССЗ, были экстренно госпитализированы, причем 70,66% по поводу ОДСН и 13,33% по поводу остро возникшей ФП.

При сравнительном анализе лабораторных параметров пациентов с ХСН в зависимости от варианта фармакотерапии на догоспитальном этапе у пациентов, не получавших лечение (критерии EF), были выше уровни общего холестерина (9,00 (7,00; 11,00) против 8,00 (6,00; 10,00) ммоль/л, $p=0,029$), аспаратаминотрансферазы (23,15 (17,95; 34,10) против 19,40 (16,05; 23,70) Ед/л,

$p=0,013$) и мочевины (8,17 (6,22; 12,01) против 6,82 (5,47; 8,15) ммоль/л, $p=0,009$) что связано как с отсутствием приема липидснижающих препаратов, так с большим повреждением органов-мишеней при ХСН у пациентов, не принимающих препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в сравнении с пациентами с отсутствием полипрагмазии.

Качество **антикоагулянтной терапии** пациентов с ХСН и ФП было низким, только 88 (39,82%) больных получали антикоагулянтную терапию. Чаще всего ОАК при ФП получали пациенты с соответствующей полипрагмазией (61,19%), чем пациенты из группы несоответствующей полипрагмазии (48,53%) и пациенты из группы, получающих менее 5 препаратов (27,45%).

Качество **антигипергликемической терапии** у пациентов с ХСН и СД было низким, всего 62 (47,3%) из 131 пациента с СД 2 типа, получали антигипергликемическую терапию (метформин ($n=26$, 19,84%), препараты сульфаниламочевина ($n=32$, 24,43%), инсулин ($n=15$, 11,45%), и только один пациент получал иНГЛТ-2.

Пациенты с **ХСН и ИБС** старше 65 лет или старше 60 лет и принимающие ≥ 6 ЛС, редко получали статины: из 276 только 99 (35,87%). Пациенты с соответствующей полипрагмазией чаще получали статины (58,62%), чем пациенты с несоответствующей полипрагмазией (47,62%) и чем пациенты без полипрагмазии (11,11%).

В исследуемой выборке перед госпитализацией каждый третий (33,44%) пациент принимал **НПВП**, преимущественно неселективные. У пациентов, не принимающих НПВП, были выше уровни NT-proBNP (1194,00 (501,14; 2467,00) против 594,39 (106,50; 1436,00) пг/мл, $p=0,021$), мочевины (7,00 (5,60; 9,76) против 6,01 (5,07; 8,24) ммоль/л, $p=0,010$) и билирубина (13,51 (10,80; 21,76) против 11,89 (9,90; 17,80) мкмоль/л, $p=0,043$), что свидетельствует о более тяжелой сердечной недостаточности, но несмотря на это у пациентов, принимающих НПВП, были достоверно ниже: уровни гемоглобина (124,00 (111,25; 136,75) против 131,00 (117,00; 143,00) г/л, $p=0,007$), гематокрита (35,75 (31,10; 38,97) против 38,20 (33,70; 42,30), %, $p=0,001$) и цветового показателя (0,88 (0,84; 0,92) против 0,90 (0,84; 0,94), $p=0,029$), то есть чаще наблюдалась анемия (49,07% против 36,74%; $p=0,039$).

Наблюдалась тенденция к большей частоте отека легких у пациентов, получавших НПВП (7,40% против 2,32%, $p=0,058$).

По данным логистической регрессии прием НПВП у больных ХСН (любого возраста) был ассоциирован с риском развития анемии (1-3 степени тяжести) (отношение шансов (ОШ) 1,622 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-2,59); $p=0,043$), а у пациентов пожилого и старческого возраста - 1,727 (95% ДИ 1,04-2,84); $p=0,032$. Сочетанный прием НПВП и ОАК у лиц старше 65 лет был ассоциирован с повышением риска развития анемии (1-3 степени тяжести) почти в 4 раза (ОШ 3,97 (95% ДИ 1,11-14,25); $p=0,034$).

У пациентов с **ХСН и ХБП С3-5 стадий**, принимавших НПВП, чаще диагностировали ФП/ТП (22,03% против 11,18%; $p=0,043$) при госпитализации, в том числе пароксизмальную форму (16,94% против 5,92%; $p=0,025$).

У пациентов, принимавших НПВП, дисфункция почек (39,81% против 23,25%; $p=0,001$) была более выражена, чем у не принимавших НПВП:

- прием НПВП при ХСН ассоциируется с более частым наличием ХБП 3а-5 стадий;

- по данным логистической регрессии прием НПВП у больных ХСН (любого возраста) на фоне ХБП С3-5 был ассоциирован с повышением риска развития ОПП (по исходному креатинину) в 4 раза (ОШ 4,05 (95% ДИ 1,20-13,61); $p=0,024$), а у пациентов пожилого и старческого возраста в 4,28 раз (ОШ 4,28 (95% ДИ 1,25-14,25); $p=0,034$);

- выявлены различия в рСКФ по цистатину С, которая была ниже у пациентов с ХСН и ХБП С3-5, принимавших НПВП (23,50 (20,25; 39,75) против 35,00 (30,00; 41,00) мл/мин/1,73м²; $p=0,030$).

Пациенты, принимавшие НПВП, реже получали 2-х и 3-х компонентную терапию базовыми препаратами для лечения ХСН.

В исследуемой выборке **ОПП** выявлено почти у каждого третьего ($n=109$; 33,75%) пациента. У половины (43,12%) пациентов с ОПП верифицирована 1 стадия, у 24,77% – 2 стадия, у 7,34% – 3 стадия. Пациенты с ОПП амбулаторно чаще получали АРА (27,52% против 17,76%; $p=0,041$), АМКР (46,79% против 35,51%; $p=0,049$), петлевые диуретики (51,38% против 36,91%; $p=0,012$) и амиодарон ($p=0,008$). Каждый третий (34,86%) пациент с ОПП получал ПНЛП (НПВП), а каждый 8-й – метамизол натрия (8,26%). Пациенты получали такие потенциально опасные комбинации как: НПВП + петлевой диуретик (17,43%), НПВП + ОАК (7,34%), НПВП + АСК (15,59%).

Анемия диагностирована почти у половины 132 (40,87%) пациентов, принимавших ЛС на догоспитальном этапе: легкая – 85,61%, средняя – 9,09% и тяжелая – 5,30%. Пациенты с анемией реже принимали 3 базовых препарата (18,18% против 27,74%; $p=0,047$). Частота несоответствующей полипрагмазии (по критериям КР) была выше в группе пациентов с анемией (44,70% против 33,51%; $p=0,041$). Пациенты с анемией чаще принимали НПВП (40,15% против 28,79%; $p=0,033$).

В целом, анализ вариантов фармакотерапии ХСН и заболеваний пациентов на догоспитальном этапе показал невысокое качество терапии, как в отношении базовой терапии ХСН, так в отношении лечения ИБС, СД и ФП (антикоагулянтная терапия). Наиболее оптимальную терапию получали пациенты из группы соответствующей полипрагмазии, наименее оптимальную терапию получали пациенты без полипрагмазии. Терапия пациентов из группы несоответствующей полипрагмазии занимала промежуточное положение.

ВЫВОДЫ

1. Госпитализированные в большинстве случаев по экстренным показаниям, пациенты с ХСН на догоспитальном этапе в 25,2% не получали лечение ХСН, в 39,3% отсутствовала полипрагмазия и в 69,1% наблюдалась полипрагмазия, которая являлась лучшим вариантом фармакотерапии ХСН, чем отсутствие полипрагмазии, при которой наблюдалось самое низкое качество лечения ХСН.

2. 44,6% (критерии EF) и 37,8% (критерии КР) госпитализированных

пациентов с ХСН на догоспитальном этапе получали потенциально неприемлемые лекарственные препараты, прием которых происходил в ущерб рекомендованной терапии и вытеснял препараты, необходимые для лечения ХСН, ИБС и ФП, что ассоциировалось с большей частотой ФП/ТП, в том числе остро возникшей ФП, с большей частотой анемии, отека легких и более выраженной дисфункцией почек.

3. Группы пациентов с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией, разделенные по критериям национальных клинических рекомендаций или критериям EURO-FORTA, практически не различаются, что делает возможным использование любого из этих вариантов для определения вида полипрагмазии.

4. 21,6% госпитализированных пациентов с ХСН получали на догоспитальном этапе несоответствующую полипрагмазию (критерии КР) и 30,1% пациентов - соответствующую полипрагмазию, которая являлась наиболее оптимальным вариантом фармакотерапии пациентов с ХСН, так как в этой группе необходимость госпитализации наблюдалась у пациентов с более тяжелым исходным клиническим статусом ХСН, чем при несоответствующей полипрагмазии. Соответствующая полипрагмазия характеризовалась более высокой частотой 3-х компонентной терапии СНнФВ, более частым приемом β -АБ, статинов при ИБС и ОАК и амиодарона при ФП.

5. У пациентов с соответствующей полипрагмазией (по критериям КР и EF) реже, чем у пациентов с несоответствующей, имела место остро возникшая ФП, реже развивалось ОПП во время госпитализации и были ниже уровни NGAL и цистатина С, что говорит о менее выраженной дисфункции почек. У пациентов с анемией реже имела место соответствующая полипрагмазия.

Практические рекомендации

Для снижения частоты нежелательных явлений при приеме ПНЛП рекомендуется более точно следовать клиническим рекомендациям и инструкции к лекарственным препаратам. Для профилактики развития осложнений при наличии болевого синдрома рекомендуется прием селективных НПВП непродолжительное время, местно или внутрь, в сочетании с ИПП. Выбор наиболее безопасных НПВП должен соответствовать рекомендациям Ассоциации ревматологов России.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной выявлению полипрагмазии у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста, является разработка отечественного алгоритма, не уступающего системам: EURO-FORTA, STOPP/START, Beers.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ **Публикации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра / А.Р. Вайсберг, Е.И.

Тарловская, И.В. Фомин, Д.С. Поляков, **Ю.В. Омарова** // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 22–28.

2. **Омарова, Ю.В.** Потенциально неприемлемые лекарственные препараты при ХСН: частота назначения в реальной клинической практике [тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 09–10 декабря 2022 г.)] / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская, М.М. Жиркова. // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 4. – С. 32–33.

3. **Омарова, Ю.В.** Приверженность к терапии полиморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская, А.А. Мордвинов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 45–52.

4. **Омарова, Ю.В.** Уровни NT-proBNP, sST2, NGAL и цистатина С у пациентов с ХСН при оценке полипрагмазии на амбулаторном этапе по системе EURO FORTA [тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (Москва, 10–11 декабря 2021 г.)] / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская // Кардиология. – 2021. – Т. 62, № 2. – С. 87–88.

5. Тарловская, Е.И. Анализ соответствия назначенной терапии системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / Е.И. Тарловская, **Ю.В. Омарова** // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 11. – С. 57–64.

6. Тарловская, Е.И. Клинико-биохимическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от варианта полипрагмазии / Е.И. Тарловская, **Ю.В. Омарова**. // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 54–60.

7. Тарловская, Е.И. Пациенты с сердечной недостаточностью: частота приема НПВС по данным локального регистра [тезисы Юбилейного Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2019»] / Е.И. Тарловская, **Ю.В. Михайлова**, Ю.М. Планкина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 109.

8. Тарловская, Е.И. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра / Е.И. Тарловская, **Ю.В. Михайлова**. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 59–64.

Публикации в других изданиях

1. **Михайлова, Ю.В.** Влияние приема НПВП на риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности: данные локального регистра / Ю.В. Михайлова, Е.И. Тарловская // V съезд Евразийской ассоциации терапевтов (Минск, 16–17 мая 2019 г.) : сборник тезисов. – Минск, 2019. – С. 37–38.

2. **Омарова, Ю.В.** Анализ соответствия амбулаторного лечения системе EURO FORTA у полиморбидных пациентов с ХСН / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская // Российские дни сердца : VIII Международный образовательный форум (Санкт-Петербург, 22–24 апреля 2021 г.) : сборник трудов конференции. – СПб., 2021. – С. 55.

3. **Омарова, Ю.В.** Анализ соответствия догоспитального лечения системе EURO FORTA у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская // VolgaMedScience : сборник тезисов VII

Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Нижний Новгород, 16–18 марта 2021 г.) / под ред. А. С. Благодановой [и др.]. – Н. Новгород, 2021. – С. 200–202.

4. **Омарова, Ю.В.** Характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от варианта полипрагмазии / Ю.В. Омарова, Е.И. Тарловская // Терапевтические аспекты кардиологической практики : XIII Конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов (Москва, 26–27 ноября 2021 г.) : сборник тезисов. – М., 2021. – С. 16–17.

5. Тарловская, Е.И. Сердечно-сосудистые осложнения и частота приема НПВП по данным локального регистра пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е.И. Тарловская, **Ю.В. Михайлова**, Ю.М. Планкина // Пандемии XXI века. Глобальные заболевания и многогранность проблемы коморбидности : сборник тезисов IX Международной Конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (Санкт-Петербург, 17–18 октября 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 37–38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмический препарат	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
АГ – артериальная гипертензия	ОПП – острое повреждение почек
АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов	ОШ – отношение шансов
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II	ПОАК – прямой оральные антикоагулянты
АРНИ – антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина	ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
АСК – ацетилсалициловая кислота	ПНЛП – потенциально неприемлемый лекарственный препарат
БА – бронхиальная астма	СД – сахарный диабет
ББК – блокаторы кальциевых каналов	СЗ – сопутствующие заболевания
ДИ – доверительный интервал	СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ИМ – инфаркт миокарда	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	ФК – функциональный класс
ИПП – ингибиторы протонной помпы	ФП – фибрилляция предсердий
иРААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	ХБП – хроническая болезнь почек
КР – клинические рекомендации	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
Кр – креатинин	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛС – лекарственное средство	EF – EURO-FORTA
нББК – недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	β -АБ β – адrenoблокатор
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат	$M \pm SD$ – M - среднее арифметическое, SD - стандартное отклонение
НПР – нежелательная побочная реакция	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) – Me - медиана, Q ₂₅ и Q ₇₅ - нижний и верхний квартили
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности	