

## Влияние дозирования основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.Г. АРУТЮНОВ, Д.О. ДРАГУНОВ, Г.П. АРУТЮНОВ, А.В. СОКОЛОВА

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### Impact of the dosing of basic drugs on the risk of rehospitalization in patients with chronic heart failure

A.G. ARUTYUNOV, D.O. DRAGUNOV, G.P. ARUTYUNOV, A.V. SOKOLOVA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние доз, достигнутых в ходе дозирования препаратов и составляющих уровни менее и более 50% от максимальных терапевтических, на риск повторной госпитализации.

**Материалы и методы.** По данным Павловского регистра проведена оценка лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. С целью оценки риска повторной госпитализации пациентов в зависимости от дозы препарата все дозы представлены в процентом отношении в зависимости от максимальной терапевтической.

**Результаты.** У пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, риск госпитализации в течение 6 мес при дозировке 25% и менее от терапевтической составлял 21,18% (отношение шансов — ОШ 1,41 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,13 до 1,76), при дозировке 50% от терапевтической — 16% (ОШ 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,88), при дозировке 100% терапевтической — 34% (ОШ 0,51 при 95% ДИ от 0,43 до 0,60). У пациентов, получавших  $\beta$ -блокаторы, риск повторной госпитализации в группе, получавшей 25% от терапевтической дозировки, составил 26% (ОШ 1,05 при 95% ДИ от 0,94 до 1,17), в группе, получавших дозировку 50% от терапевтической — 23% (ОШ 0,902 при 95% ДИ от 0,75 до 1,07), в группе, получавших 100% дозировку — 6,25% (ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,07 до 0,56). Сочетанный анализ дозы и частоты назначения мочегонных препаратов показал, что самый высокий риск повторной госпитализации оказался у больных, получавших однократно 100 мг фуросемида (4,2% случаев) один раз в неделю, и достиг 39% (ОШ 1,45 при 95% ДИ от 1,04 до 1,98).

**Заключение.** Риск повторной госпитализации во многом определяется фактором дозирования препаратов на амбулаторном этапе. Повышение доз в ходе дозирования снижает риск повторной госпитализации.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, дозирование препаратов, повторная госпитализация, риск.

**Aim.** To investigate the impact of doses of the drugs, which have been achieved during adjustment and account for less or more than 50% of the maximal therapeutic ones on the risk of rehospitalization.

**Subjects and methods.** The data of the Pavlov Register were used to assess the treatment of patients with chronic heart failure. To assess the risk of rehospitalization in relation of the dose of a drug, all the doses were represented in percentage terms depending on the maximum therapeutic one.

**Results.** The risk of hospitalization during 6 months in the patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors at a dose of 25% or less of the therapeutic one was 21.18% (odds ratio (OR), 1.41; 95% confidence interval (CI), 1.13—1.76), that at doses of 50 and 100% of the therapeutic one was 16% (OR, 0.71; 95% CI, 0.56—0.88) and 34% (OR, 0.51; 95% CI, 0.43—0.60), respectively. The risk of rehospitalization in the patients taking  $\beta$ -blockers at doses of 25, 50, and 100% of the therapeutic one was 26% (OR, 1.05; 95% CI, 0.94—1.17), 23% (OR, 0.902; 95% CI, 0.75—1.07), and 6.25% (OR, 0.19; 95% CI, 0.07—0.56), respectively. The combined analysis of the dose and use frequency of diuretics showed that the highest risk of rehospitalization turned was noted in the patients using a single dose of 100 mg of furosemide (4.2% of cases) once weekly and was as high as 39% (OR, 0.45; 95% CI, 1.04—1.98).

**Conclusion.** The risk of rehospitalization is largely determined by the dosing factor in outpatient settings. Increasing the doses during adjustment reduces the risk of rehospitalization.

*Keywords:* chronic heart failure, drug dosing, rehospitalization, risk.

АГ — артериальная гипертония  
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II  
ДИ — доверительный интервал

ИМТ — индекс массы тела  
ОИМ — острый инфаркт миокарда  
ОШ — отношение шансов  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Известно, что каждая последующая госпитализация пациентов с декомпенсацией кровообращения приводит к резкому росту смертности в этой популяции [1–3]. После четвертой госпитализации выживаемость составляет 10–14% [4]. Одной из возможных причин роста числа повторных госпитализаций, по-видимому, является ненадлежащее лечение пациентов — необоснованное отступление от рекомендаций по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5], отказ от принципа обязательности дозирования. По сути принцип обязательного назначения базовых препаратов всем пациентам доминирует над принципом индивидуализации лечения — в первую очередь подбора индивидуальных доз, т.е. дозирования препаратов.

Цель исследования — изучить уровни доз препаратов в реальной клинической практике и влияние уровня доз, достигнутых в ходе дозирования препаратов, на риск повторной госпитализации.

## Материалы и методы

Проанализирована база данных пациентов Павловского регистра [6]. Регистр формировался с 01.01.09 по 31.12.11 на базе ГКБ №4 (многопрофильный стационар на 1000 коек). Регистр сформирован в 2009 г. и включает 1001 пациента с декомпенсацией ХСН. Наблюдение за пациентами продолжалось 1 год с контрольными точками на 30, 90, 180 и 360-й дни со дня выписки.

Цели создания регистра: 1) оценить демографические, анамнестические и клинические характеристики пациентов; 2) оценить распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе инфекционных; 3) оценить смертность в период пребывания больных в стационаре; 4) оценить смертность и частоту повторных госпитализаций на 30, 90, 180 и 360-й дни после начала наблюдения; 5) оценить прогностическую роль ряда лабораторных показателей; 6) изучить частоту назначения препаратов их дозы и терапевтические подходы в зависимости от профиля отделения, в которое осуществлена госпитализация; 7) оценить степень и полноту использования рекомендаций по лечению больных с декомпенсацией кровообращения; 8) оценить качество лечения на постгоспитальном этапе.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; симптомы застойной сердечной недостаточности в анамнезе; декомпенсация сердечной недостаточности, при которой требуется госпитализация, с клиническими признаками перегрузки объемом, что подтверждается по крайней мере 3 симптомами из следующих:

- одышка или положение ортопноэ;
- влажные хрипы;
- периферические отеки;
- увеличение пульсации яремных вен;
- рентгенограмма органов грудной клетки, демонстрирующая признаки застоя в малом круге кровообращения;
- содержание в плазме мозгового натрийуретического гормона >150 пг/мл или его N-концевого предшественника >450 пг/мл.

Критерии отказа от включения: миокардиты; декомпенсация ХСН, обусловленная миокардитом, острым перикардитом, клапанной патологией, инфекционным эндокардитом, диффузными заболеваниями соединительной ткани или кардиопатией.

Минимальная продолжительность наблюдения составила 13 мес, максимальная — 35 мес (23,4±13,8 мес).

На 30, 90, 180, 365-й дни после выписки осуществлялся визит пациента либо телефонный контакт с пациентом или его родственниками. В ходе беседы выясняли следующие вопросы: число повторных госпитализаций, принимаемые препараты, активность пациента, масса тела и частота сердечных сокращений. В случае летального исхода уточняли причину смерти.

По данным регистра проведена оценка лечения пациентов с ХСН.

**Клиническая характеристика включенных пациентов.** Анализ базы данных показал, что средний возраст пациентов составил 69,4±11,8 года. Число женщин в регистре составило 58%. Средний возраст женщин достигал 73,6±8,7 года, а мужчин — 65,2±9,8 года ( $p=0,0043$ ). Таким образом, основным контингентом госпитализируемых по поводу декомпенсации кровообращения оказались женщины старших возрастных групп.

В терапевтические отделения госпитализированы 91% пациентов, 9% в отделения реанимации. Индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> имелся у 32,4% пациентов, ≤18,5 кг/м<sup>2</sup> — у 6,5%. Таким образом, у 61,1% пациентов ИМТ превышал 25 кг/м<sup>2</sup>, что объясняется высокой распространенностью отеков. Курили 19% пациентов. Артериальная гипертония (АГ) имела у 73%, включенных в регистр (регулярный прием препаратов отмечали 23% пациентов). Острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 62%. АГ в сочетании с ОИМ отмечена у 57% пациентов, стойкая стенокардия различных функциональных классов — у 45%. Чувство нехватки воздуха на момент госпитализации отмечали 100% пациентов, при этом число дыхательных движений более 16 в 1 мин зафиксировано у 73%. У 79% пациентов регистрировались влажные хрипы ниже горизонтальной линии, соединяющей углы лопаток. Отеки ног зафиксированы у 63%, отеки рук и ног — у 23%, отеки ног и гепатомегалия — у 74%, отеки ног, гепатомегалия и влажные хрипы в легких — у 73%, асцит (разная степень выраженности) — у 24%. Таким образом, приблизительно у 3/4 пациентов имелись четкие клинические признаки перегрузки объемом.

**Особенности оценки риска повторной госпитализации в зависимости от дозы препаратов.** С целью оценки риска повторной госпитализации пациентов в зависимости от дозы препарата, все дозы представлены в процентном отношении в зависимости от максимальной терапевтической. Максимальная доза составляла 100%, средняя терапевтическая — 50% и 1/4 от рекомендуемой суточной дозировки составляла 25%. Учитывали повторные госпитализации за 6 мес наблюдения только по поводу декомпенсации кровообращения. Дважды госпитализированы менее 1% больных, пациенты, госпитализируемые более 3 раз в течение 6 мес, исключены из анализа.

## Результаты

**Анализ назначенной терапии.** Анализ получаемой терапии показала, что 83% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В 69% случаев назначен эналаприл; лизиноприл получали 14% больных, фозиноприл — 9%, периндоприл — 1,4%, рамиприл — 2,6%, другие ингибиторы АПФ получали 4%. У 39% пациентов доза ингибиторы АПФ превышала 50% от терапевтической. У 91% пациентов терапия ингибиторами АПФ началась на 1-е сутки, у 7,5% — на 2–3-и сутки, у 1% — на 5–10-и сутки и у менее 1% — на 10–15-и сутки от момента госпитализации. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) получали 12% пациентов: 83%

### Контактная информация

Драгунов Дмитрий Олегович — к.м.н., ассистент каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета; 113093 Москва, ул. Павловская, 25, корп. 13; e-mail: tamops2211@gmail.com

### Сведения об авторах

Арутюнов Александр Григорьевич — к.м.н., доц. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета

Арутюнов Григорий Павлович — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета

Соколова Анна Викторовна — ассистент каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета

— лозартан, 16% — валсартан и 1% — другие АРА. У 97% пациентов терапия начата в 1-е сутки, в 1% случаев на 5—10-е сутки, в 2% с 10-х по 30-е сутки от момента госпитализации. Медианы доз на момент поступления для ингибиторов АПФ (эналаприла и лизиноприла) составляли 10 (5; 20) мг, наиболее частой была дозировка 10 мг/сут (мода 10 мг), средняя доза фозиноприла составляла  $9,5 \pm 7,09$  мг, периндоприла —  $4,6 \pm 3,03$  мг. Для лозартана медиана дозы составляла 50 (25; 50) мг, средняя доза —  $49 \pm 26$  мг, наиболее частой была доза 50 мг. Средняя доза валсартана составляла  $128 \pm 43$  мг.

Терапия  $\beta$ -блокаторами проводилась у 77% пациентов, в основном назначался метопролола тартрат (44%), а также бисопролол (42%), карведилол (8%), метопролола сукцинат (4,7%), меньше 1% получали небиволол (0,9%) и другие  $\beta$ -блокаторы. В 1-е сутки терапия  $\beta$ -блокаторами начата у 92% пациентов, со 2-х суток — у 4%, с 3-х суток — у 2%, с 4, 5 и 7-х суток — у 1%. Медиана дозы метопролола тартрата составляла 50 (25; 50) мг, максимальная дозировка — 200 мг/сут, наиболее частой была дозировка 50 мг/сут. Для бисопролола средняя доза составляла  $3,4 \pm 1,8$  мг, при этом медиана дозы составляла 2,5 мг, верхний квартиль 5 мг/сут, максимальная доза была 10 мг, т.е. 75% пациентов получали 5 мг бисопролола и менее. Медиана дозы для карведилола составляла 12,5 (6,25; 25) мг, чаще всего назначалась доза 12,5 мг.

Диуретики получали 85% пациентов, доля назначения фуросемида составляла 93%, гидрохлоротиазид получали 3%, торасемид — 4%. Фуросемид при поступлении в стационар в основном назначался внутривенно струйно (75,6%); капельно (преимущественно) или через перфузатор фуросемид назначался в 21,4% случаев, внутрь — в 3%. С 1-х суток терапия фуросемидом начата у 93% пациентов, со 2-х суток у 5%, с 3-х — у 1,5%, с 4-е по 30-е сутки — у менее 1% пациентов. Наиболее частая доза фуросемида составляла 40 мг/сут, медиана — также 40 (20; 40) мг.

Спиронолактон назначался в 97% случаев, медиана дозы составила 25 (25; 50) мг, наиболее часто назначался в дозе 25 мг/сут.

Число пациентов, получавших антагонисты кальция, составляло 22%, основным препаратом из этой группы был амлодипин (94%). В 92% случаев он назначался до момента госпитализации.

**Оценка риска повторной госпитализации.** После выписки из стационара 78% пациентов получали ингибиторы АПФ и 10,9% АРА. У 24% пациентов доза препарата после выписки не изменилась по отношению к максимальной терапевтической, у 68% выросла, у 32% была понижена.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, риск госпитализации в течение 6 мес при дозировке 25% и менее от терапевтической составлял 21,18% (отношение шансов — ОШ 1,41 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,13 до 1,76), при дозировке 50% от терапевтической — 16% (ОШ 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,88), при дозировке 100% терапевтической — 34% (ОШ 0,51 при 95% ДИ от 0,43 до 0,60).

Парадоксальный рост риска ранней повторной госпитализации у пациентов, получавших 100% терапевтической дозировки, обусловил необходимость углубленного анализа. Важно отметить, что в группе пациентов, получивших после выписки из стационара 100% терапевтической дозы, отмечена самая высокая частота развития

артериальной гипотонии — 73%, что потребовало понижение дозы препарата и повторной госпитализации в  $1/3$  всех случаев. Таким образом, высокий риск повторной госпитализации в этой группе объясняется медикаментозно обусловленной артериальной гипотонией (для сравнения артериальная гипотония в группах с меньшей дозировкой ингибиторов АПФ  $\leq 50\%$  от терапевтической дозы составила 9,52%). В изучаемой группе выделена подгруппа пациентов, прошедших последовательное повышение дозы, начатое в стационаре, причем дозирование не сопровождалось ухудшением гемодинамики. Таких пациентов оказалось 147. Риск повторной госпитализации у них составил 15%.

Риск госпитализации в течение 6 мес у пациентов, получавших АРА, при дозировке препарата  $\leq 25\%$  от терапевтической составлял 24%, у пациентов с дозировкой 50% от терапевтической — 38,9%, при дозировке, равной 100% терапевтической дозы, — 39% ( $p > 0,05$ ). Важно отметить, что дозировку, равную 25% и менее от терапевтической, получали 92% пациентов, дозировки 50 и 100% терапевтической дозы — 8% пациентов. Таким образом, абсолютное большинство пациентов не подвергались дозированию препарата и получали его начальные дозы, что не позволяет определить риск повторных госпитализаций на дозах, отличных от начальных. Пациенты, выписанные из стационара, в 73,1% получали  $\beta$ -блокаторы. У 31% пациентов доза препарата не изменилась по отношению максимальной терапевтической, у 52% выросла, у 17% понижалась.

Оценка риска повторной госпитализации у пациентов, получавших  $\beta$ -блокаторы, показала, что самый высокий процент (26) повторно госпитализированных пациентов оказался в группе, получавшей  $\leq 25\%$  от терапевтической дозировки, при этом эту дозировку получали 75% всех пациентов, включенных в анализ (ОШ 1,05 при 95% ДИ от 0,94 до 1,17). В группе пациентов, получавших дозировку 50% от терапевтической (22,8% случаев), риск госпитализации составил 23% (ОШ 0,902 при 95% ДИ от 0,75 до 1,07). Наименьший риск повторной госпитализации отмечен у пациентов, получавших 100% дозировку, и составлял 6,25% (ОШ 0,19 при 95% ДИ от 0,07 до 0,56), однако таких пациентов было всего 1,63%. Таким образом, наибольший риск повторной госпитализации имелся у пациентов, получавших  $\leq 25\%$  и менее от рекомендуемых.

Выписанные из стационара в 80% получали мочегонные препараты. У 61% пациентов доза препарата снижена, 34% отменена, у 5% увеличена. Ежедневно мочегонные получали 42% пациентов, 2 раза в неделю — 21% и 1 раз в неделю — 37%. Дозу фуросемида  $\leq 40$  мг получали 86% пациентов, дозу 60—80 мг — 9%, дозу  $\geq 100$  мг — 5%. Риск повторной госпитализации выросал линейно с увеличением дозы препарата: при дозе 40 мг — 21%, при дозе 60—80 мг — 29%, при дозе 100 мг — 30,6% (ОШ 1,33 при 95% ДИ от 0,97 до 1,83). Сочетанный анализ дозы и частоты ее назначения показал, что самый высокий риск повторной госпитализации имелся у пациентов, получавших однократно 100 мг (4,2% случаев) один раз в неделю — 39% (ОШ 1,45 при 95% ДИ от 1,04 до 1,98). Следует отметить, что риск повторной госпитализации у пациентов, получавших дозировку ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов  $\geq 50\%$  на фоне нерегулярного (не ежедневно) приема вы-

соких доз мочегонных, увеличивался на 33% (ОШ 1,26 при 95% ДИ от 1,05 до 1,88).

Спиронолактон при выписке из стационара получали 64% пациентов, из них 92% дозировку 25 мг. В связи с абсолютным превалированием одной дозы анализ связи дозы спиронолактона и риска повторных госпитализаций не выполняли.

Анализ частоты назначения, доз и риска повторной госпитализации при назначении не рекомендованных для лечения ХСН препаратов показал, что 31,6% пациентов получали на амбулаторном этапе нитраты, риск повторной госпитализации в течение 6 мес при этом вырос до 26% (ОШ 1,09 при 95% ДИ от 0,92 до 1,28).

Водорастворимые сердечные гликозиды (строфантин, коргликон) получали 2,26% пациентов, из них у 23,1% имела мерцательная аритмия. Риск повторной госпитализации в течение 6 мес в этой группе вырос до 66,7% (ОШ 6,31 при 95% ДИ от 3,94 до 10,09).

## Обсуждение

Анализ назначаемых препаратов показал, что на момент выписки из стационара абсолютное большинство пациентов получали лечение, соответствующее рекомендациям. Так, ингибиторы АПФ и АРА получали 95% пациентов, β-блокаторы — 77%. Сравнение с данными назначения базовых препаратов в регистрах OPTIMIZE-HF [7] и ADHERE [8] — регистрах пациентов с декомпенсацией кровообращения показало их несоответствие. В регистрах сравнения ингибиторы АПФ получали 62% пациентов, АРА — 11%. Таким образом, частота назначения базовых препаратов в отечественном регистре оказалась выше. К сожалению, в опубликованных данных по этим регистрам не приводятся дозы препаратов, получаемые пациентами, анализ влияния препаратов на исход заболевания завершается определением количества пациентов, получающих препараты этих классов.

В исследовании М. Packer [9] включены 3164 пациента с ХСН. Цель исследования состояла в изучении влияния низких и высоких доз ингибитора АПФ (лизиноприла) на риск смерти и повторной госпитализации пациентов. Доказано, что прием высоких доз ингибиторов АПФ — 35 мг/сут (следует предполагать достаточно долгий процесс дозирования препарата) на 24% снижает риск повторной госпитализации по поводу ХСН и на 8% — смертность при сравнении с низкими дозами (5 мг/сут) лизиноприла.

В нашем исследовании ретроспективно оценивался эффект влияния низких и высоких доз, характерного для класса ингибиторов АПФ. Для унификации анализа изучали назначаемые дозы препаратов не в миллиграммах в сутки, а в процентах от максимальной суточной терапевтической дозы. Такой подход позволил абстрагироваться от весьма условного понятия «большая — малая доза» и оценить влияние всех препаратов, входящих в класс ингибиторов АПФ, на изучаемые параметры, в частности на риск повторной госпитализации. Такой подход позволил также существенно расширить поле анализа. Если в исследовании М. Packer [9] изучали только лизиноприл, то в нашем исследовании изучались более 5 ингибиторов АПФ одновременно. Изучалось влияние дозы меньше 25%, 25—50%, больше 50% от суточной терапев-

тической. Распределение популяции в координатах доза—количество пациентов показало, что 21,18% получают дозы меньше 50% от максимальной. Это позволяет считать, что процесс дозирования на амбулаторном этапе практически отсутствует. Сравнение доз меньше 25% и больше 50% показало, что при достижении большего уровня доз риск повторной госпитализации снижается на 16% (ОШ 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,88). Следует отметить, что в исследовании получен парадоксальный результат: у пациентов с дозировкой 100% терапевтической дозы отмечена тенденция к увеличению числа повторных госпитализации. Эти данные потребовали углубленного анализа. Установлено, что доля пациентов с эпизодами артериальной гипотонии составила 73%, что стало причиной повторной госпитализации в 31% случаев. Известно, что чем выше доза ингибитора АПФ, тем больше влияния на провоспалительные цитокины. Так, в исследовании L. Gullestad [10], выполненном у пациентов с ХСН, которые получали эналаприл в дозах 5 и 40 мг, показано, что прием высоких доз снижал активность интерлейкина-6, а это позволяет предполагать плейотропную активность ингибиторов АПФ.

В регистрах OPTIMIZE-HF, «Павловский регистр» соответственно 73 и 77% включенных пациентов получали β-блокаторы. Дозу меньше 50% от максимальной терапевтической получали 26% пациентов [11].

К сожалению, крайне мало работ, посвященных анализу влияния доз β-блокаторов на течение ХСН. Так, в работе М. Packer и соавт. [12] показано, что риск смерти снизился на 35% у пациентов, получавших карведилол в средней дозе 37 мг (что соответствует 74% от максимальной) по сравнению с меньшими дозами.

В регистре, сформированном G. Gislason и соавт. [13], изучалось влияние постоянного приема β-блокаторов в течение 5 лет на прогноз пациентов. Показано, что регулярный прием в течение 5 лет метопролола в средней дозе 59,4 мг, карведилола 12,1 мг, бисопролола 5,5 мг достоверно снижал риск смерти до 1,25 при 95% ДИ от 1,19 до 1,32.

Анализ наших данных построен на сравнении риска повторных госпитализаций у пациентов, получающих дозы меньше 25, 25—50%, больше 50% от суточной терапевтической, что позволяет оценить эффект, специфичный для данного класса препаратов, а не влияние отдельного препарата. Сравнение первого и третьего терцилей показало, что риск повторной госпитализации составлял 6,25 и 1,63% соответственно. У пациентов, получавших максимальную терапевтическую дозу β-блокаторов, сохранилось снижение риска повторной госпитализации в отличие от популяции больных, получавших максимальную терапевтическую дозу ингибиторов АПФ. Мы полагаем, что это еще раз подчеркивает высокую роль гипотензии, а не брадикардии как причины повторной госпитализации.

Анализ влияния на риск повторной госпитализации не рекомендуемых для лечения ХСН препаратов показал, следующее:

- применение водорастворимых сердечных гликозидов (по данным регистра в 2,26% случаев назначен строфантин и коргликон) увеличивало риск повторной госпитализации в 6,3 раза;

- применение нитропрепаратов (у 31,6% пациентов) увеличивало риск повторной госпитализации в первую

очередь за счет эпизодов артериальной гипотонии в 1,09 раза.

Важно отметить, что нитропрепараты принимали 62% больных, получавших дозу ингибитора АПФ меньше 50%, и 58% больных, получавших дозу  $\beta$ -блокаторов меньше 50%. Можно предполагать, что более тяжелое течение ХСН у пациентов, получавших меньшие дозы ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов, связано с невозможностью повышения этих доз из-за гипотензивного влияния нитропрепаратов. Остается неясным, зачем такому большому числу пациентов назначались нитропрепараты, поскольку по данным регистра, стенокардия зафиксирована лишь у 17,6% пациентов. По данным исследования, проведенного С.Б. Ерофеевым [14] в 2006 г. в поликлиниках Москвы, 14% врачей назначали нитропрепараты для лечения ХСН. Наши данные показывают, что число пациентов с ХСН, получающих нитраты, в 2014 г. по-прежнему остается неоправданно большим.

Самое выраженное неблагоприятное влияние на величину риска повторной госпитализации оказал факт нерегулярного приема мочегонных препаратов, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [15, 16]. Так, прием мочегонных 1 раз в неделю даже на фоне оптимальных хорошо подобранных доз ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов приводил к увеличению риска повторной госпитализации на 33%.

Анализ влияния спиронолактона на риск повторной госпитализации из-за отсутствия разнообразия доз (абсолютное большинство пациентов получало дозу, равную

25 мг спиронолактона) провести не представилось возможным. Сравнение же рисков повторной госпитализации у пациентов, получавших и не получавших спиронолактон, подтвердило общую тенденцию — снижение риска повторной госпитализации у пациентов, получающих спиронолактон.

Приведенные данные позволяют считать факт дозирования основных препаратов при лечении больных с ХСН самостоятельным прогностическим фактором риска повторной госпитализации.

Отсутствие дозирования препаратов, т.е. отказ от индивидуализации (персонализации) схем лечения пациента в пользу формального назначения базовых препаратов на амбулаторном этапе приводит к увеличению риска повторных госпитализаций.

**Ограничения исследования:** 1) основные данные получены в ходе ретроспективного анализа; 2) риск повторных госпитализаций у пациентов, получавших дозы АРА  $\geq 50\%$  от терапевтических, рассчитывался у малого числа пациентов, что влияет на результат; 3) не удалось определить риск повторной госпитализации в зависимости от дозы спиронолактона из-за абсолютного превалирования дозировки 25 мг/сут.

#### Благодарность

Профессору Светлане Анатольевне Шальной за консультацию при формировании и анализе регистра.

#### Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА

- O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, Carson P, Haass M, Hauptman PJ, Metra M, Oren RM, Patten R, Piña I, Roth S, Sackner-Bernstein JD, Traver B, Cook T, Gheorghiade M; Efficacy of Vasopressin Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*. 2010;159(5):841-849.e1. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.023.
- Rudiger A, Harjola V-P, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, Follath F. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):662-670. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.014.
- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow G, Bonow RO. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;99(14):391-403. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.038.
- Арутюнов А.Г. Возможны ли новые подходы к неотложной терапии декомпенсации ХСН? Сложность оценки конечных точек. *Сердечная недостаточность*. 2009;10(5):254-258.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379-472.
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. *Сердечная недостаточность*. 2014;4(1):135-141.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-777. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;100(23):2312-2318. doi:10.1161/01.cir.100.23.2312.

10. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R, Frøland SS, Fowler M. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):2061-2067. doi:10.1016/s0735-1097(99)00495-7.
11. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентом с декомпенсацией кровообращения. *Сердечная недостаточность*. 2014;15(2):67-75.
12. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl J Med*. 2001;344(22):1651-1658.
13. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, Sørensen R, Folke F, Gadsbøll N, Rasmussen S, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation*. 2007;116(7):737-744. doi:10.1161/circulationaha.106.669101.
14. Ерофеева С.Б. Фармакоэпидемиологическое исследование : как сегодня лечат пациентов с хронической сердечной недостаточностью в поликлиниках г. Москвы. *Лечебное дело*. 2006;2.
15. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику натрийуреза и показатели, характеризующие состояние тубулоинтерстициальной ткани почек. *Терапевтический архив*. 2014;86(6):38-44.
16. Arutyunov GP. Diuretic administration in fluid retention syndrome. *EJIM*. 2014;01(01):62-65.

Поступила 22.07.2015