

Прихильність лікарів до рекомендацій асоціюється з кращим прогнозом в амбулаторних пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

Огляд за матеріалами статті Michel Komajda, Martin R. Cowie, Luigi Tavazzi, Piotr Ponikowski, Stefan D. Anker, Gerasimos S. Filippatos (European Journal of Heart Failure, 2017; doi: 10.1002/ehjhf.887)

Вступ

Незважаючи на значні успіхи у вивченні патофізіології серцевої недостатності (СН) та істотний прогрес у галузі фармакотерапії, це захворювання все ще залишається найпоширенішою причиною розвитку ускладнень і смертності, величезним тягарем для національних систем охорони здоров'я [1-4]. Призначення препаратів із доказовою базою, які рекомендовані міжнародними настановами, гарантує, що пацієнти отримають оптимальну терапію [5]. Попри те що лікарів постійно закликають упроваджувати ці настанови в практику, проведені спостереження свідчать про те, що вагома частка пацієнтів із СН досі не отримують доказово обґрунтованої терапії. За даними дослідження, в ході якого аналізували надання допомоги понад 15 тис. хворих на СН в амбулаторній практиці, лише 27% пацієнтів приймали всі препарати, які їм були показані, а обсяг застосування рекомендованих настановами ліків значно різнився між медичними закладами [6]. Останні дані з Національного аудиту СН Великої Британії (National Heart Failure Audit) щодо близько 57 тис. госпіталізацій із приводу СН в Англії та Уельсі протягом 2014-2015 років свідчать про те, що лише 42% пацієнтів із СН під час виписки з медичного закладу призначали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокатори (ББ) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [7].

Існують деякі докази того, що дотримання рекомендацій здатне покращувати клінічні результати.

Наприклад, у багатоцентровому обсерваційному дослідженні надання медичної допомоги та її вартості при СН, яке проводили в шести європейських країнах упродовж 2001-2002 років, було встановлено, що прихильність до настанов із лікування була сильним предиктором менш частих госпіталізацій через серцево-судинні причини [8]. Проте з'ясувалося, що навіть якщо лікарі й призначають доказово обґрунтовані засоби терапії СН, то дуже часто не досягаються їх цільові дози [9], а в деяких (не в усіх) дослідженнях навіть було доведено, що субоптимальне дозування здатне негативно позначатися на прогнозі [10, 11].

Тож було вирішено масштабно вивчити вплив прихильності до настанов із призначення та дозування терапії СН на клінічні результати. У міжнародному дослідженні QUALIFY (QUality of Adherence to guideline recommendations for LIFe-saving treatment in heart failure surVeY) — вивчали прихильність до призначення п'яти класів препаратів, рекомендованих при СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзНФВ ЛШ) Європейським товариством кардіологів (ЄТК): ІАПФ, БРА, ББ, АМР та івабрадину [12]. Попередньо було повідомлено про вихідні характеристики й оцінки прихильності до настанов для популяції дослідження на момент включення [13]. У цьому аналізі подано доповідь про вплив прихильності лікарів до зазначених рекомендованих класів препаратів, у тому числі про дотримання рекомендацій щодо їх дозування, на клінічні результати після 6-місячного спостереження.

Кораксан®

Івабрадин 10-15 мг на добу в 2 прийоми

Зменшує ризик серцево-судинної смерті та госпіталізацій з СН^{1,2}



СКЛАД*. Кораксан® 5 мг: 1 таблетка містить 5 мг івабрадину, що відповідає 5,39 мг івабрадину гідрохлориду. Кораксан® 7,5 мг: 1 таблетка містить 7,5 мг івабрадину, що відповідає 8,085 мг івабрадину гідрохлориду. В якості допоміжної речовини містить лактозу. **Лікарська форма***. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група***. Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01EB17. **Фармакологічні властивості***. Івабрадин – це речовина, яка виключно знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС), діючи на водія ритму серця шляхом селективного та специфічного інгібування Іf-потоків, що контролює спонтанну діастолічну деполаризацію на рівні синусового вузла, регулюючи ЧСС. Івабрадин дозозалежно знижує ЧСС. **Показання**. Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Кораксан® показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. Препарат слід призначати: пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН**. Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення СН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд./хв. **Протипоказання***. Гіперчувствительність до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. ЧСС у стані спокою < 70 уд./хв. до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (АТ < 90/50 мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатриальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кеконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазодон. Одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом. Вагітність, період годування груддю та жінки дітородного віку, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. **Протипоказані комбінації**: сильні інгібітори CYP3A4, верапаміл та дилтіазем. **Нерекомендовані комбінації**: препарати, що подовжують інтервал QT, інгібітори CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік. **Комбінації, які потребують застережень при застосуванні**: салуретики (тіазидні та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, стимулятори CYP3A4. **Особливості застосування***. Особливі застереження. Івабрадин показаний тільки для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії, оскільки лікування івабрадином не продемонструвало сприятливого впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинних подій. Перед початком лікування та у разі необхідності проведення титрації дози слід проводити серію вимірювання ЧСС, ЕКГ або цілодобовий амбулаторний моніторинг. Аритмії: івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг за станом пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. У пацієнтів, які приймають івабрадин, підвищується ризик розвитку фібриляції передсердь, якщо під час лікування виникає фібриляція передсердь, слід ретельно зважити доцільність продовження терапії івабрадином з урахуванням співвідношення «користь/ризик». Пацієнти із ХСН та порушеннями внутрішньосерцевої провідності повинні знаходитися під ретельним наглядом. АВ-блокада II ступеня: івабрадин не рекомендований. Низька ЧСС: не слід призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить < 70 уд./хв.; якщо під час терапії ЧСС у стані спокою знижується < 50 уд./хв. або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або припинити прийом препарату, якщо ЧСС залишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають. Комбінація з блокаторами кальцевих каналів, які зменшують ЧСС (верапаміл, дилтіазем): протипоказано. Пацієнти з ХСН IV класу за NYHA: застосовувати з обережністю. Інсулін: не рекомендовано призначати хворим відразу ж після перенесеного інсульому. Візуальна функція: пацієнтам з пігментним ретинітом слід призначати івабрадин з обережністю. Запобіжні заходи при застосуванні. Артеріальна гіпотензія: застосовувати з обережністю. Фібриляція передсердь – кардіоаритмії: проводити DC-кардіоверсію (яка не є невідкладною) рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнти, які мають пролонгований інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT: слід уникати застосування івабрадину. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні: слід контролювати АТ. Допоміжні речовини: до складу препарату входить лактоза. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. Протипоказано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***. Необхідно брати до уваги можливе тимчасове виникнення зорових феноменів. **Спосіб застосування та дози***. **Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії**. У пацієнтів віком до 75 років початкова доза івабрадину не повинна перевищувати 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Якщо у пацієнтів після 3-4 тижнів лікування тривають симптоми стабільної стенокардії, дозу івабрадину можна збільшити до наступної, за умови гарної переносимості початкової дози та якщо ЧСС у стані спокою залишається на рівні > 60 уд./хв. Підтримуюча доза не повинна перевищувати 7,5 мг двічі на добу. У разі відсутності поліпшення симптомів стенокардії протягом 3 місяців після початку лікування прийом івабрадину слід припинити. **Лікування хронічної серцевої недостатності**. Рекомендована початкова доза івабрадину у пацієнтів віком до 75 років становить 5 мг двічі на добу (2,5 мг двічі на добу для пацієнтів ≥ 75 років). Після 2-тижневого курсу лікування дозу можна підвищити до 7,5 мг двічі на добу у разі, якщо під час лікування івабрадином ЧСС залишається на рівні > 60 уд./хв. у стані спокою; або дозу необхідно знизити до 2,5 мг двічі на добу, якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією. **Для обох показань**, якщо під час лікування ЧСС знижується < 50 уд./хв. у стані спокою або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені брадикардією, дозу івабрадину необхідно знизити до наступної меншої (та застосування препарату необхідно припинити, якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд./хв. або симптоми брадикардії тривають, незважаючи на зменшення дози). **Передозування***. Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. **Побічні реакції***. Дуже часто: зорові феномени (фосфени). Часто: головний біль, розмитий зір, запаморочення, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольований кров'яний тиск, ФП. Нечасто: еозинфілія, гіперурікемія, неперитомність, диплопія, порушення зору, вертиго, підвищене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, біль в абдомінальній ділянці, ангіодема, висипання, м'язові спазми, астения, втома, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ. Рідко: еритема, сербіння, кропив'янка, нездужання. **Дуже рідко**: АВ-блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Упаковка***. По 14 таблеток у 1 блистері, по 2 або по 4 блистери в коробці. **Категорія відпуску**. За рецептом. **Заявник***. ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 50, rue Carnot, 92284 Сурен Седекс, Франція.



* Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, затверджену наказом МОЗ України № 432 від 15.07.2015 р. (P/n № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02).

Представництво Ле Лаборатуар Серв'є в Україні: м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com
Імпортёр ТОВ «Серв'є Україна»: 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40.

1. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet, 2010; 376: 875-885.
2. Bohm M., Borer J., Ford I., et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIT study. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Методи

Дизайн та популяція дослідження

QUALIFY – міжнародне проспективне обсерваційне довготривале дослідження амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ, які отримували лікування в 547 центрах 36 країн Африки, Азії, Австралії, Європи, Середнього Сходу, а також Північної, Центральної та Південної Америки.

Учасники дослідження – дорослі амбулаторні пацієнти (>18 років) із хронічною СН, діагностованою за клінічним рішенням лікарів-дослідників, із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (за даними останньої ехокардіографії (ЕхоКГ), виконаної в межах ≤ 2 років), які були госпіталізовані з приводу погіршення СН протягом попередніх 1-15 міс. На початку дослідження збирали такі вихідні дані: демографічні характеристики, анамнез хвороби, серцево-судинні фактори ризику та спосіб життя, результати фізикального обстеження, наявні симптоми, доступні результати останніх досліджень, у тому числі електрокардіографії, ЕхоКГ і лабораторних аналізів, а також дані про поточне медикаментозне лікування. Докладна інформація про дизайн дослідження, вихідне оцінювання й менеджмент даних була опублікована попередньо [13]. У рамках дослідження оцінювали прихильність лікарів до призначення рекомендованих настановами препаратів при СНзНФВ [13].

Головними клінічними кінцевими точками, які реєстрували протягом 6 міс спостереження, були такі: смерть від будь-яких причин, серцево-судинна смерть, смерть від СН, госпіталізація з приводу СН, госпіталізація з приводу СН або смерть від СН, госпіталізація через серцево-судинні причини чи серцево-судинна смерть.

Події реєстрували за повідомленнями від дослідників без централізованого підтвердження. Від 10 до 15% центрів у кожній країні проходили аудит – безпосередній контроль якості проведення дослідження на місцях (загалом 1397 пацієнтів на першому та наступних візитах). Дані з первинної медичної документації порівнювали з тими, які вносили до реєстру. Результати аудиту були задовільними в більшості випадків. Якщо виникали проблеми з контролем якості, організовували очне обговорення з дослідниками й перехресні перевірки між первинними документами та внесеними даними.

Загальна оцінка прихильності до настанов

Загальна оцінка прихильності до виконання настанов у дослідженні QUALIFY ґрунтувалася на дотриманні лікарями останніх рекомендацій ЄТК із ведення хворих на СН, які діяли на момент започаткування реєстру [12]. Оцінка стосувалася п'яти класів препаратів, асоційованих з істотним зниженням частоти ускладнень і смертності, за даними великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), і рекомендованих ЄТК для зниження смертності та/або частоти госпіталізацій із приводу СН – ІАПФ, БРА (в разі непереносимості ІАПФ), ББ, АМР (у хворих із II-IV функціональним класом (ФК) за класифікацією NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркська асоціація серця) та івабрадину (в пацієнтів із синусовим ритмом, частотою серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 70 або 75 уд/хв, II-IV ФК за NYHA) [12]. Зважаючи на попередньо отримані дані про недостатнє дозування рекомендованих препаратів під час аналізу вихідних даних реєстру QUALIFY [13], дотримання цільових доз було включено в оцінку прихильності до настанов для аналізу 6-місячних результатів лікування.

Оцінка дотримання рекомендацій являла собою співвідношення реально призначеного лікування та лікування, яке теоретично було необхідно призначити. Оцінку теоретичного лікування обчислювали для кожного пацієнта: враховували показання й протипоказання згідно з настановами, а також застосування препаратів у дозах $\geq 50\%$ від рекомендованих. Кількість пацієнтів, яким препарати призначали в дозах $\geq 50\%$ від цільової, визначали за дозами, рекомендованими в настановах ЄТК [12], а для івабрадину оптимальним вважали режим терапії, який застосовували в дослідженні SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) [14].

Оцінку обчислювали для кожного пацієнта як суму балів, які присвоювали так: 0 балів – за непризначення за наявності показань; 0,5 бала – за використання доз $< 50\%$ від цільової (для АМР $< 100\%$, оскільки більшість пацієнтів отримували дози $\geq 50\%$ від цільових для АМР); 1 бал – за використання доз $\geq 50\%$ від цільової (100% цільової дози для АМР). Непризначення рекомендованих препаратів через специфічні протипоказання чи непереносимість оцінювали як дотримання рекомендацій. Оцінка варіювала від 0 (дуже погано) до 1 (досконало), тож визначали три рівні прихильності: суворе дотримання рекомендацій (висока прихильність, оцінка=1); нечітке/неповне дотримання рекомендацій (неповна

прихильність, оцінка від $>0,5$ до <1) і недотримання рекомендацій (низька прихильність, оцінка $\leq 0,5$).

Ще раз підкреслимо, що в цьому дослідженні термін «прихильність» стосується виключно готовності лікарів дотримуватися настанов із лікування СН, а не виконання пацієнтами лікарських призначень.

Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації, зі схваленням відповідними етичними комітетами та/або регуляторними органами в усіх 36 країнах-учасниках. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь відповідно до національних і регіональних вимог. Дослідження QUALIFY зареєстроване в реєстрі клінічних досліджень ISRCTN під номером ISRCTN87465420.

Статистичний аналіз

Аналізували пацієнтів із наявною інформацією про клінічні події за 6-місячний період спостереження й відомими початковими оцінками прихильності лікарів до настанов. Початкові характеристики для трьох груп прихильності: суворої (оцінка=1), неповної (оцінка від $>0,5$ до <1) і недотримання рекомендацій (оцінка $\leq 0,5$) подані з використанням описової статистики в цифрах і відсотках для категоріальних змінних, а також як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення чи медіана для безперервних змінних. Початкові оцінки порівнювали між групами за допомогою аналізу відхилень (ANOVA) для кількісних змінних і тесту χ^2 -квадрат або точного критерію Фішера для якісних змінних.

Окремі та комбіновані клінічні кінцеві точки аналізували з урахуванням часу до першої події. Для аналізу даних використовували моделі пропорційної регресії ризиків Кокса з обчисленням відносних ризиків (ВР), відповідних 95% довірчих інтервалів (ДІ) та р-значень для кожної групи за дотриманням рекомендацій.

Одноваріантний аналіз виконували з використанням потенційних коваріат, таких як вік, стать, час до встановлення діагнозу СН, ішемічна хвороба серця, діабет, гіпертензія, астма / хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хронічна хвороба нирок, ЧСС та ФВ ЛШ. Суттєві коваріати обирали з порогом 1% в одноваріантному аналізі. Мультиваріантний аналіз виконували покроковим методом шляхом вибору суттєвих коваріат із порогом 5%.

Для статистичних аналізів використовували програмне забезпечення SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, США).

Результати

Загалом 7256 пацієнтів пройшли скринінг між вереснем 2013 та груднем 2014 року. Вихідні оцінки прихильності аналізували та доповідали для 7117 пацієнтів (вибірка даних у липні 2016 року). Дані спостереження були недоступні для 448 пацієнтів, тому результати доповідаються для решти 6669 пацієнтів.

Загальні вихідні оцінки прихильності лікарів до призначення рекомендованих препаратів (ІАПФ/БРА, ББ, АМР та івабрадину) розподілилися таким чином: суворе дотримання рекомендацій при лікуванні 23% пацієнтів, нечітке/неповне дотримання рекомендацій при лікуванні 55% пацієнтів і недотримання рекомендацій при лікуванні 22% пацієнтів (рис. 1). Дані щодо віку,

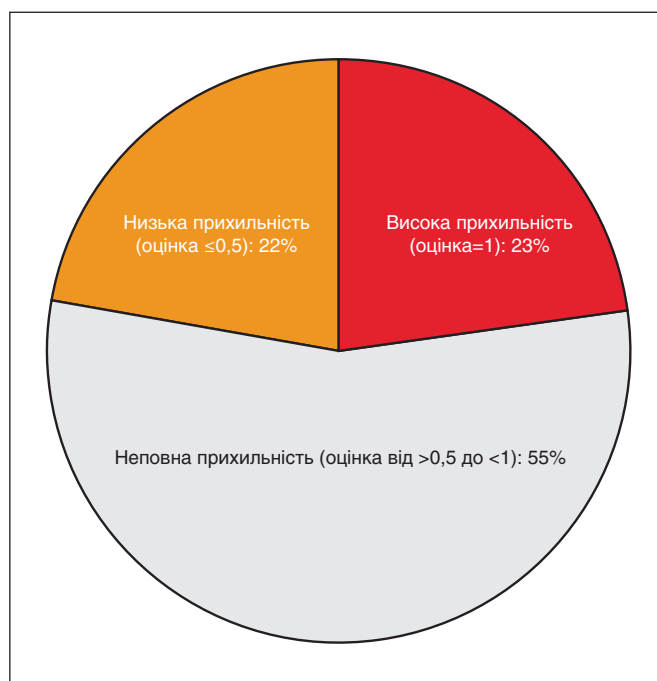


Рис. 1. Загальні оцінки прихильності лікарів до настанов на початку дослідження

статі, етнічної належності пацієнтів, коморбідних станів і симптомів на початку дослідження наведено в таблиці 1. Середній вік був зів'язаним у трьох групах прихильності, хоча в групі недотримання рекомендацій було дещо більше хворих ≥ 74 років (відмінність статистично недостовірна; $p=0,109$). Приблизно три чверті пацієнтів були чоловіками, з дещо більшою часткою жінок у групі недотримання рекомендацій порівняно з групами суворого та неповного дотримання рекомендацій ($p=0,008$). Достовірно більше пацієнтів із групи високої прихильності належали до європейської раси, ніж

Таблиця 1. Характеристики досліджуваної популяції

Прихильність лікарів до настанов	Висока (n=1543)	Неповна (n=3631)	Низька (n=1495)	p-значення
Демографічні характеристики				
Вік (років)	62,7±12,2	63,0±12,7	63,5±12,6	0,218
Пацієнти у віці ≥74 років	316 (20,5%)	803 (22,1%)	363 (24,3%)	0,109
Чоловіки	1152 (74,7%)	2731 (75,2%)	1063 (71,1%)	0,008
Етнічне походження				<0,001
Європейці	1069 (69,3%)	2145 (59,1%)	703 (47,0%)	
Азіати (включно з популяцією Середнього Сходу)	301 (19,5%)	1029 (28,4%)	612 (40,9%)	
Інші	158 (10,2%)	424 (11,7%)	163 (10,9%)	
Історія захворювань серця / коморбідність				
Тривалість СН (роки)	4,3±4,8	4,1±4,8	3,7±4,8	0,008
Дві та більше госпіталізацій із приводу СН (за останні 12 міс)	490 (31,8%)	1113 (30,7%)	496 (29,3%)	0,765
Час із моменту останньої виписки після стаціонарного лікування СН (міс)	6,3±2,9	6,2±2,8	6,4±2,9	0,092
Ішемічна хвороба серця	848 (55,3%)	1909 (52,9%)	757 (50,9%)	0,054
Фібриляція/тріпотіння передсердь	492 (31,9%)	1057 (29,2%)	374 (25,1%)	<0,001
Інфаркт міокарда	739 (48,2%)	1671 (46,3%)	634 (42,6%)	0,007
Черезшкірне коронарне втручання	406 (26,5%)	932 (25,8%)	361 (24,3%)	0,351
Шунтування коронарних артерій	255 (16,6%)	471 (13,1%)	193 (13,0%)	0,002
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	244 (18,2%)	660 (20,8%)	249 (19,3%)	0,102
Інсульт або ТІА	186 (12,1%)	383 (10,6%)	153 (10,3%)	0,192
Захворювання периферичних артерій	150 (9,8%)	349 (9,7%)	133 (8,9%)	0,666
Цукровий діабет	598 (38,9%)	1210 (33,5%)	451 (30,3%)	<0,001
Дисліпідемія	964 (62,8%)	2019 (56,0%)	714 (48,0%)	<0,001
Гіпертензія	1085 (71,0%)	2311 (64,2%)	865 (58,2%)	<0,001
Медичний анамнез				
Астма чи ХОЗЛ	272 (17,7%)	489 (13,5%)	170 (11,4%)	<0,001
Хронічна хвороба нирок	304 (19,8%)	663 (18,4%)	210 (14,1%)	<0,001
Депресія	115 (7,5%)	227 (6,3%)	70 (4,7%)	0,006
Рак	39 (2,5%)	110 (3,1%)	61 (4,1%)	0,043
Кількість коморбідностей				<0,001
≥2	783 (50,7%)	2083 (57,3%)	928 (62,1%)	
≥3	760 (49,3%)	1548 (42,6%)	567 (37,9%)	
Час включення після госпіталізації з приводу СН				0,341
<6 міс	808 (52,9%)	1963 (54,7%)	785 (52,9%)	
≥6 міс	720 (47,1%)	1626 (45,3%)	699 (47,1%)	
Клінічний статус / лабораторні дані				
Індекс маси тіла (кг/м²)	29,13±5,72	27,79±5,17	26,94±5,04	<0,001
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	128,9±20,3	125,5±20,0	125,4±20,4	<0,001
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)	77,2±12,3	76,0±12,3	75,6±12,4	<0,001
ЧСС (уд/хв)	74,7±14,1	76,6±14,3	77,0±14,6	<0,001
ФК за NYHA				<0,001
I	244 (15,8%)	394 (10,9%)	189 (12,7%)	
II	669 (43,4%)	1684 (46,4%)	714 (47,8%)	
III	561 (36,4%)	1353 (37,3%)	491 (32,9%)	
IV	68 (4,4%)	195 (5,4%)	99 (6,6%)	
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	6,81±2,62	6,55±2,60	6,42±2,63	<0,001
Креатинін плазми крові (мкмоль/л)	111,21±66,18	109,39±59,96	106,29±70,46	0,132
Гемоглобін (г/л)	134,85±20,75	134,90±20,25	135,23±20,92	0,874
BNP (пмоль/л), медіана в амбулаторних пацієнтів	87,45	123,16	123,02	0,631
NT-proBNP (пмоль/л), медіана в амбулаторних пацієнтів	265,32	242,73	177,12	0,166
ФВ ЛШ	32,2 (6,8%)	31,6 (6,9%)	32,3 (7,6%)	0,004
Примітки. ТІА – транзиторна ішемічна атака; BNP – натрійуретичний пептид В-типу; N-terminal proBNP – N-термінальний попередник натрійуретичного пептиду В-типу.				

до азійської (включно з популяцією Середнього Сходу) ($p<0,001$). Достовірно більше пацієнтів із групи суворого дотримання рекомендацій мали фібриляцію/тріпотіння передсердь ($p<0,001$), шунти коронарних артерій ($p=0,002$), цукровий діабет ($p<0,001$), дисліпідемію ($p<0,001$) або гіпертензію ($p<0,001$). Окрім того, достовірно більшими були частки пацієнтів з історією астми чи ХОЗЛ ($p<0,001$), хронічної хвороби нирок ($p<0,001$). На противагу достовірно більше пацієнтів із групи недотримання рекомендацій мали історію раку порівняно з групою високої прихильності ($p=0,043$). Серед пацієнтів із групи високої прихильності 49,3% мали ≥ 3 коморбідні захворювання порівняно з 37,9% у групі низької прихильності ($p<0,001$). Індекс маси тіла та систолічний і діастолічний артеріальний тиск були значно вищими у пацієнтів

із групи високої прихильності порівняно з групами неповної та низької прихильності ($p<0,001$ для всіх параметрів).

Більша частка пацієнтів із групи високої прихильності належали до I ФК за NYHA ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами групи низької прихильності, тоді як дещо більше пацієнтів групи низької прихильності належали до IV ФК за NYHA порівняно з пацієнтами групи високої прихильності ($p<0,001$). Медіана ФВ ЛШ була зіставною в групах високої, неповної та низької прихильності лікарів до рекомендацій (32,2; 31,6 і 32,3% відповідно; $p=0,004$).

Прихильність відповідно до призначень на момент початку дослідження

У таблиці 2 наведено оцінки прихильності лікарів до призначення препаратів на момент

Таблиця 2. Фармакологічне лікування та використання пристроїв

Прихильність лікарів до настанов	Висока (n=1543)	Неповна (n=3631)	Низька (n=1495)	Загалом (n=6669)	p-значення
ІАПФ $\geq 50\%$ від ЦД*	1129 (73,2%) 1128 (>99,9%)	2484 (68,4%) 1747 (70,4%)	800 (53,5%) 319 (39,9%)	4413 (66,2%) 3194 (72,4%)	<0,001 <0,001
БРА $\geq 50\%$ від ЦД*	269 (17,4%) 267 (99,3%)	809 (22,3%) 326 (40,4%)	325 (21,7%) 75 (23,1%)	1403 (21%) 668 (47,7%)	<0,001 <0,001
ББ $\geq 50\%$ від ЦД*	1306 (84,6%) 1306 (100%)	3290 (90,6%) 1447 (44,0%)	1182 (79,1%) 266 (22,5%)	5778 (86,6%) 3019 (52,2%)	<0,001 <0,001
АМР 100% від ЦД*	1218 (78,9%) 1132 (92,9)	2797 (77,0%) 1923 (68,8%)	617 (41,3%) 198 (32,1%)	4632 (69,5%) 3253 (70,2)	<0,001 <0,001
Івабрадин $\geq 50\%$ від ЦД*	635 (43,6%) 595 (93,7%)	1105 (35,3%) 926 (83,8%)	156 (14,4%) 116 (74,4)	1896 (33,4%) 1637 (86,3%)	<0,001 <0,001
Дигоксин	383 (24,9%)	979 (27,0%)	369 (24,7%)	383 (24,9%)	0,116
Діуретик	1349 (87,4%)	3097 (85,3%)	1119 (74,8%)	1349 (87,4%)	<0,001
Нітрат	354 (23,0%)	832 (23,0%)	335 (22,4%)	354 (23,0%)	0,902
Антикоагулянт	545 (35,4%)	1156 (31,9%)	408 (27,3%)	545 (35,4%)	<0,001
Антитромбоцитарні засоби	989 (64,2%)	2412 (66,5%)	986 (66,0%)	989 (64,2%)	0,276
Аміодарон	196 (12,7%)	445 (12,3%)	180 (12,0%)	196 (12,7%)	0,839
ІКД	185 (12,1%)	344 (9,5%)	123 (8,3%)	185 (12,1%)	0,001
СРТ-В	43 (2,8%)	101 (2,8%)	23 (1,5%)	43 (2,8%)	0,024
СРТ-Д	110 (7,2%)	249 (6,9%)	85 (5,7%)	110 (7,2%)	0,209
Водій ритму без СРТ	93 (6,3%)	200 (5,7%)	95 (6,5%)	93 (6,3%)	0,517

Примітки. ЦД – цільова доза; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; СРТ-В – пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії з водієм ритму; СРТ-Д – пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії з дефібрилятором.
*Кількість пацієнтів, які приймали ЦД або $\geq 50\%$ від ЦД, визначали з урахуванням доз, рекомендованих в останніх настановах ЄТК, якщо такі дані були наявними [12]. Для івабрадину стандартною вважали дозу 7,5 мг 2 рази на добу відповідно до режиму терапії, який застосовували в дослідженні SHIFT [14].

початку дослідження. У групі з низькими оцінками прихильності значно меншій кількості пацієнтів призначили ІАПФ ($p<0,001$), ББ ($p<0,001$), АМР ($p<0,001$), івабрадин ($p<0,001$), діуретики ($p<0,001$), антикоагулянти ($p<0,001$) і статини ($p<0,001$). За винятком ББ, пацієнтам групи високої прихильності лікарі найчастіше призначали зазначені класи препаратів. ББ найчастіше призначали у групі неповної прихильності.

Також відзначено тенденцію до більш частого використання пристроїв у пацієнтів групи високої прихильності: достовірно більше пацієнтів цієї групи мали імплантовані кардіовертери-дефібрилятори ($p=0,001$).

Клінічні кінцеві точки через 6 міс

Високі оцінки прихильності на початку дослідження стабільно асоціювалися з кращими клінічними результатами на 6-му місяці спостереження, ніж у пацієнтів, які належали до груп неповної чи низької прихильності лікарів до рекомендацій (табл. 3 і рис. 2). Мультиваріантний аналіз показав, що низька оцінка прихильності асоціювалася з достовірно вищою смертністю від усіх причин порівняно з групою високої прихильності (ВР 2,21; 95% ДІ 1,42-3,44; $p=0,001$). Низька оцінка прихильності також асоціювалася з достовірно вищою серцево-судинною смертністю (ВР 2,27; 95% ДІ 1,36-3,77; $p=0,003$), смертністю від СН (ВР 2,26; 95% ДІ 1,21-4,2;

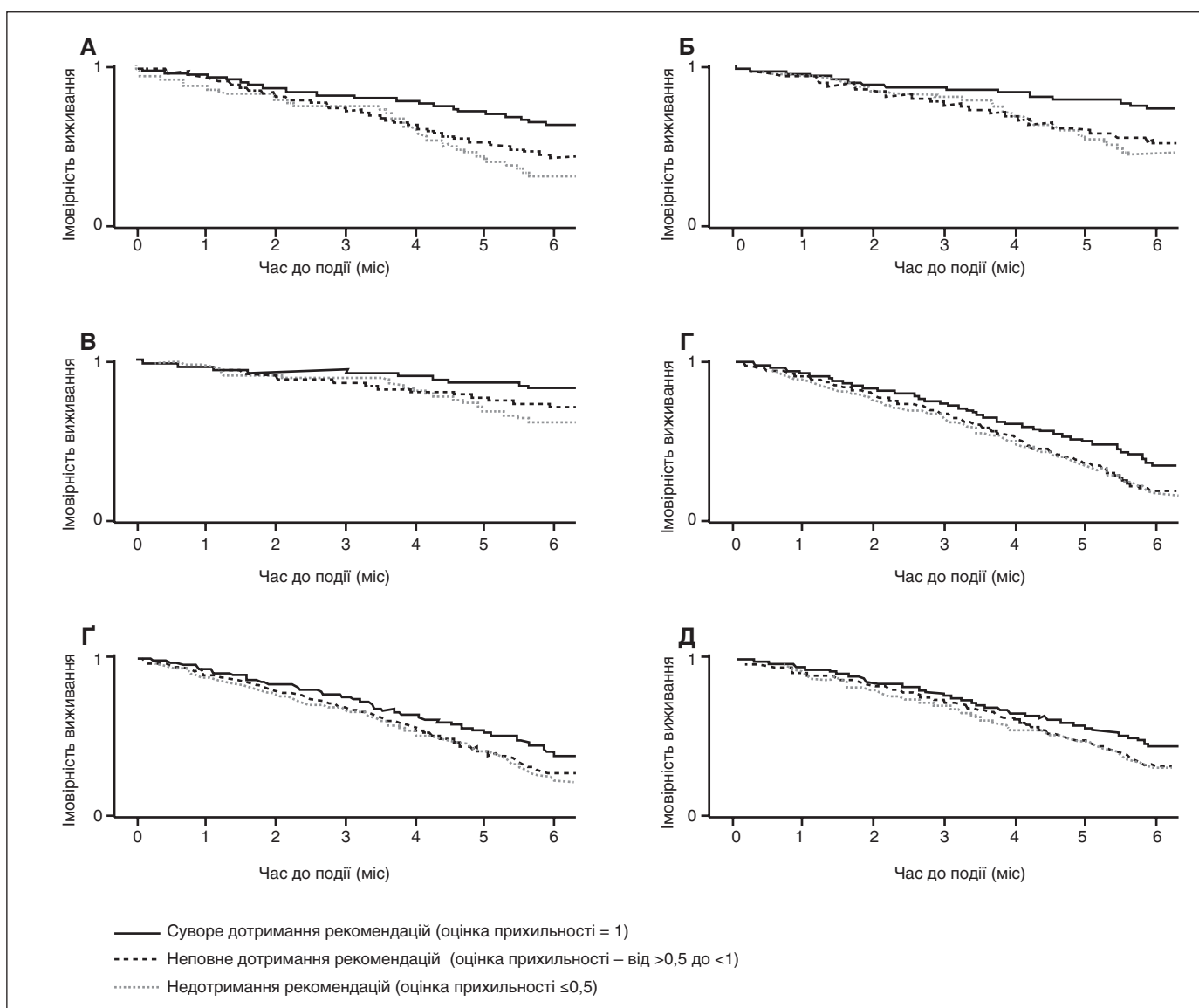


Рис. 2. Криві свободи від подій залежно від прихильності лікарів до настанов для таких клінічних кінцевих точок: загальна смертність (А); серцево-судинна смертність (Б); смертність від СН (В); серцево-судинна госпіталізація або серцево-судинна смерть (Г); госпіталізація з приводу СН або смерть від СН (Г); госпіталізація з приводу СН (Д)

Таблиця 3. Взаємозв'язок між оцінкою прихильності та клінічними подіями за 6 міс

Вихідна оцінка прихильності лікарів до настанов	Одноваріантний аналіз		Мультиваріантний аналіз	
	ВР (95% ДІ)	p, груповий ефект	ВР (95% ДІ)	p, груповий ефект
Госпіталізація з приводу СН або смерть від СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,26 (1,05; 1,52) 1,34 (1,07; 1,67)	0,0170	1,22 (1,01; 1,47) 1,36 (1,08; 1,71)	0,024
Госпіталізація з приводу СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,23 (1,02; 1,49) 1,29 (1,02; 1,63)	0,0574	1,19 (0,98; 1,45) 1,32 (1,04; 1,68)	0,069
Смерть від СН Неповна проти високої Низька проти високої	1,89 (1,11; 3,22) 2,31 (1,27; 4,20)	0,0199	1,84 (1,07; 3,18) 2,26 (1,21; 4,20)	0,032
Серцево-судинна смерть Неповна проти високої Низька проти високої	1,85 (1,23; 2,81) 2,08 (1,29; 3,34)	0,0056	2,06 (1,32; 3,20) 2,27 (1,37; 3,77)	0,003
Смерть від усіх причин Неповна проти високої Низька проти високої	1,64 (1,14; 2,34) 1,96 (1,30; 2,97)	0,0048	1,85 (1,26; 2,72) 2,21 (1,42; 3,44)	0,001
Госпіталізація з приводу серцево-судинних причин або серцево-судинна смерть Неповна проти високої Низька проти високої	1,30 (1,09; 1,55) 1,32 (1,06; 1,64)	0,0094	1,27 (1,06; 1,53) 1,35 (1,08; 1,69)	0,013

p=0,032), частотою комбінованої кінцевої точки «госпіталізація з приводу СН або смерть від СН» (ВР 1,26; 95% ДІ 1,08-1,71; p=0,024) та комбінованої кінцевої точки «госпіталізація через серцево-судинні причини або серцево-судинна смерть» (ВР 1,35; 95% ДІ 1,08-1,69; p=0,013). Крім того, спостерігали виразну тенденцію більшої частоти госпіталізацій із приводу СН у пацієнтів групи низької прихильності (ВР 1,32; 95% ДІ 1,04-1,68).

Обговорення

Цей аналіз показав, що: 1) прихильність лікарів до призначення п'яти класів препаратів, рекомендованих ЄТК для лікування СНзНФВ на момент початку дослідження [12], була задовільною; 2) включення критерію оптимального дозування препаратів в оцінку прихильності істотно знизило частку пацієнтів, при лікуванні яких прихильність лікарів була розцінена як висока — до 23%; 3) суворе дотримання настанов ЄТК стосовно призначення ІАПФ, БРА, ББ, АМР та івабрадину в дозах $\geq 50\%$ від рекомендованих асоціювалося з кращими клінічними результатами протягом 6 міс спостереження.

Прихильність до настанов і клінічні результати: докази з обсерваційних досліджень

Як показав початковий аналіз, а також деякі обсерваційні дослідження, включно з даними Національного аудиту СН Великої Британії, прихильність до настанов із лікування СН стосовно використання відповідних класів препаратів істотно покращилася за останню декаду: із близько чверті призначень у 2008 році [6] до приблизно двох третин у 2016 році [7, 13]. Проте попередній аналіз продемонстрував, що просте обчислення відсотка пролікованих тими чи іншими засобами пацієнтів не повною мірою відображає якість наданої медичної допомоги при СН і що недостатнє дозування рекомендованих препаратів є неабиякою проблемою. Відповідно до результатів згаданого аналізу частка пацієнтів, які приймали цільову дозу або $\geq 50\%$ від цільової дози, була незначною для більшості препаратів (28 і 63% для ІАПФ; 7 і 39% для БРА; 15 і 52% для ББ; 71 і 99% для АМР; 27 і 86% для івабрадину) [13]. Дані з Реєстру тривалого спостереження пацієнтів із СН ЄТК (ESC Heart Failure Long-Term Registry), про які доповідали 2013 року, продемонстрували схожі тенденції: менш ніж 1/3 пацієнтів

приймали рекомендовані настановами цільові дози препаратів (29% – ІАПФ; 24% – БРА; 17% – ББ; 30% – АМР) [9].

Нещодавнє європейське дослідження (BIOSTAT-CHF), проведене в 11 країнах за участю 2500 пацієнтів, показало, що лише в незначній частки пацієнтів були досягнуті цільові дози ІАПФ та ББ, рекомендовані в настановах ЄТК [15].

У деяких обсерваційних дослідженнях вивчали зв'язок між прихильністю до призначення рекомендованих препаратів і клінічними результатами при лікуванні СН [8, 16], проте оптимальне дозування не завжди використовували як маркер високої прихильності [15].

Австрійський реєстр СН показав, що покращення прихильності до настанов і збільшення доз до рівня оптимальних асоціювалося зі зниженням смертності при тривалому спостереженні амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ протягом року після реєстрації [17]. Схожим чином реєстр BIOSTAT-CHF виявив, що пацієнти, які отримували >50% від рекомендованих доз ІАПФ і ББ, мали кращі результати порівняно з тими, хто приймав менші дози [15].

Отже, обсерваційні дослідження довели, що дозування рекомендованих ліків має важливе значення.

Дозування та клінічні результати: докази, отримані в клінічних дослідженнях

У низці РКД вивчали взаємозв'язок між дозуванням і клінічними подіями. Хоча дослідження ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) і не виявило достовірної різниці загальної та серцево-судинної смертності між групами пацієнтів, які приймали різні дози лізиноприлу, проте показало, що в групі вищого дозування меншим був відносний ризик настання комбінованої кінцевої точки «загальна смертність плюс госпіталізація з будь-якої причини», а також госпіталізацій із приводу СН [10]. Однак вищі дози лізиноприлу частіше викликали побічні ефекти, такі як гіпотензія, запаморочення та погіршення функції нирок. У багатоцентровому дослідженні карведилолу при СН (МОСНА) вивчали ефекти трьох доз препарату в пацієнтів із СН [18]. Хоча дизайн дослідження не передбачав оцінку впливу карведилолу на виживання, проте найнижча 6-місячна смертність відзначалася в групі найвищої дози. Нарешті, дослідження з вивчення впливу БРА лозартану на кінцеві точки СН (HEAAL) показало, що висока доза цього препарату

порівняно з низькою може зменшувати смертність і потребу в повторних госпіталізаціях пацієнтів із СН, що підтримує важливість титрування на збільшення дози БРА для отримання клінічної користі [11].

Наразі доступні результати апостеріорних аналізів інших великих досліджень СН, у яких оцінювали вплив дози на зменшення смертності. У рандомізованому інтервенційному дослідженні метопрололу CR/XL при застійній СН (MERIT-HF) зниження ризику було схожим у підгрупах високо- та низькодозової терапії. Це принаймні частково могло бути результатом однакової блокади бета-адренорецепторів, про яку можна було судити за відповіддю серцевого ритму [19]. Ці результати підтримують ідею про індивідуалізований режим титрування, яке слід проводити, орієнтуючись на переносимість і відповідь серцевого ритму. Схожі результати отримані у вторинному аналізі дослідження бісопрололу при СН (CIBIS II). Відзначалися достовірні й подібні відносні зменшення смертності у групах низької, середньої й високої добової дози бісопрололу порівняно з відповідними рандомізованими групами плацебо [20].

Незважаючи на обмеження, притаманні апостеріорним аналізам, ці результати разом із результатами вищезгаданих рандомізованих досліджень вказують на те, що досягнення високих доз рекомендованих препаратів позитивно позначається на клінічних результатах.

Рівень прихильності: багатофакторна ситуація

Різноманітні фактори, як медичного (з боку пацієнтів та лікарів), так і економічного характеру, відіграють неабияку роль у формуванні рівня прихильності. З боку пацієнтів на рівень прихильності можуть впливати погана переносимість рекомендованих ліків і низький комплаєнс. У нашому дослідженні погана прихильність лікарів до призначення терапії за настановами частіше спостерігалася під час лікування пацієнтів старшого віку, з найтяжчою СН (IV ФК за NYHA), а також хворих на рак. Тобто лікарі могли вважати таких пацієнтів надто вразливими й тому застосовували менш інтенсивну терапію. Реєстр BIOSTAT-CHF виявив, що серед пацієнтів, у яких не досягалися рекомендовані дози через тяжкість симптомів, побічні ефекти та несерцеві захворювання, був найвищим рівень смертності [15]. Проте в популяції QUALIFY було виявлено, що більше пацієнтів мали коморбідні стани в групі високої прихильності порівняно з групами неповної та низької прихильності лікарів до настанов. Цей результат

виявився несподіваним та несумісним з уявленням про те, що мультиморбідність зумовлює поліпрагмазію і, як наслідок, негативно впливає на дотримання лікарями настанов. Однак дослідження показали, що взаємозв'язок між кількістю коморбідних захворювань і прихильністю непостійний через суперечність результатів. За деякими даними, більша коморбідність асоціюється з нижчим рівнем прихильності [21], тоді як інші дослідження продемонстрували відсутність впливу коморбідності на прихильність [22, 23]. Аналізуючи умови формування прихильності, можна зауважити, що це доволі складний феномен. Пацієнт із низькою прихильністю до лікування також не схильний до здорового способу життя і є носієм фенотипу, який зумовлює високий ризик передчасної смерті. За даними деяких РКД і метааналізу, пацієнти, що не прихильні до прийому плацебо, мали приблизно на 40% вищу ймовірність померти, ніж пацієнти, прихильні до плацебо [24, 2].

Крім того, не можна виключати, що деякі пацієнти ще перебували у фазі титрування препаратів, оскільки мінімальне часове вікно при включенні в наш реєстр становило 1 міс після госпіталізації з приводу СН. Дані довгострокового реєстру ESC-HF показують, що приблизно в 1/3 пацієнтів, які не досягнули цільових доз, титрування ще тривало, хоча стосовно ще 1/3 хворих причини непризначення цільових доз не повідомлялися [9]. Однак не було знайдено жодних суттєвих відмінностей між оцінками прихильності й дозами в пацієнтів, які були включені в наш реєстр менш ніж через 6 міс після попередньої госпіталізації з приводу СН, і в тих, які були включені через 6 міс або пізніше. Нарешті, хоча досягнуті дози надають важливу інформацію про якість допомоги, самостійне значення цієї інформації недостатнє, оскільки різниця в дозуванні може бути зумовлена тим, що деякі пацієнти краще переносять високі дози завдяки вищому кардіальному резерву. Індекс маси тіла також міг відігравати певну роль: наприклад, він був нижчим в азійській популяції нашого реєстру порівняно з іншими групами пацієнтів (дані не показані).

Обізнаність лікарів — іще один важливий фактор. З'ясувалося, що поширення настанов під час комунікативних кампаній покращує рівень призначень рекомендованих препаратів [26]. Встановлено, що під час лікування пацієнтів похилого віку з виразною СН лікарі схильні відмовлятися

від призначення хворобомодифікувальних засобів, натомість фокусують увагу на полегшенні симптомів [27].

Прихильність до клінічних настанов також значною мірою залежить від доступності ліків і платоспроможності, які, у свою чергу, визначаються національним економічним статусом. Загальна організація систем охорони здоров'я й запровадження схем реімбурсації, а також стимулів або зобов'язань дотримуватися настанов, відіграють важливу роль [28, 29]. Без сумнівів, ці фактори впливають на будь-яку оцінку прихильності, особливо якщо йдеться про застосування вартісних процедур, таких як імплантація кардіовертера-дефібрилятора чи кардіоресинхронізаційна терапія, користь яких чітко продемонстровано в рандомізованих дослідженнях. Загалом використання цих втручань було незначним у дослідженні, особливо у країнах із низькими доходами.

Обмеження

Популяція дослідження була відносно молодою, тому не обов'язково відображала загальний профіль СН у літніх пацієнтів.

Як притаманно всім обсерваційним дослідженням, існувала можливість неврахованих впливів на результат, що призводило до переоцінки чи недооцінки ефектів лікування. Зокрема, відомо, що прихильність пацієнтів до виконання лікарських призначень сама по собі впливає на результат, як це продемонстрували дослідження, в яких оцінювали прихильність до прийому плацебо [30]. Хоча реєстр проводився на п'яти континентах, недостатньо представленими були деякі географічні регіони, зокрема Африка, Південна Америка та США, а також деякі великі європейські країни, такі як Велика Британія та Італія. Через те що національні координатори на добровільних засадах обирали центри для участі в реєстрі, не можна виключати упередженості під час цього вибору. Центри отримували рекомендації включати пацієнтів послідовно, але контролювати цю процедуру не було змоги.

Слід зазначити, що в цьому дослідженні могла бути недооціненою роль економічних факторів у країнах із низьким доходом на душу населення. Імовірно, це пояснює низький рівень використання апаратних методів, таких як імплантовані дефібрилятори та пристрої серцевої ресинхронізаційної терапії, користь яких була продемонстрована в ході клінічних досліджень.

Дослідники переважно були кардіологами, тому результати дослідження не обов'язково відображають прихильність до настанов і правильного дозування серед лікарів загальної практики та інтерністів.

Було використано оцінки прихильності лікарів до рекомендацій (висока, неповна й низька), які стосувалися призначення та дозування п'яти основних класів препаратів, рекомендованих при СНзНФВ на момент початку реєстру QUALIFY. Отже, вони ґрунтувалися на рекомендаціях ЄТК із лікування СН, які були опубліковані у 2012 році [12], тому до оцінки не потрапило призначення інгібітора рецепторів ангіотензину та неперилізину.

Хоча дозування і враховували в оцінці прихильності, проте цей аналіз реєстру QUALIFY не включав інформацію про причини недостатнього дозування, такі як непереносимість.

Дані про клінічні кінцеві точки повідомляли дослідники. Перед тим їх інструктували, як правильно реєструвати події, проте не можна виключати, що могли існувати деякі розбіжності під час складання звітів.

Висновок

Цей аналіз демонструє, що суворе дотримання сучасних рекомендацій із фармакотерапії, яка визначалася призначенням ІАПФ/БРА, ББ, АМР та івабрадину в дозах щонайменше 50% від рекомендованих, асоціюється з покращенням середньострокових клінічних результатів. Отримані результати актуалізують важливість якнайповнішого впровадження настанов у реальну клінічну практику й свідчать про те, що до індикаторів якості надання медичної допомоги при СН у лікарнях або системах охорони здоров'я слід включати загальну прихильність до призначення ВСІХ препаратів і застосування адекватних доз. Також вони підтверджують доцільність глобальних освітніх ініціатив і програм менеджменту захворювання на підтримку практичної імплементації терапії, рекомендованої настановами, в доказово обґрунтованих цільових дозах. Без сумніву, необхідно продовжувати дослідження для детального вивчення причин відмови лікарів чітко виконувати рекомендації та настанови стосовно дозування препаратів при СН, а також потенційної ролі факторів, пов'язаних із лікарями та пацієнтами, зокрема недостатньої обізнаності чи непереносимості.

Література

1. Tavazzi L., Senni M., Metra M., Gorini M., Cacciatore G., Chinaglia A., Di Lenarda A., Mortara A., Oliva F., Maggioni A.P.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 473-481.
2. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Crespo Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A.A., Wendelboe Nielsen O., Zannad F., Tavazzi L.; 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: 808-817.
3. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C.S., Sato N., Shah A.N., Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1123-1133.
4. Filippatos G., Khan S.S., Ambrosy A.P., Cleland J.G., Collins S.P., Lam C.S., Angermann C.E., Ertl G., Dahlstrom U., Hu D., Dickstein K., Perrone S.V., Ghdanfar M., Bermann G., Noe A., Schweizer A., Maier T., Gheorghiade M. International Registry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 527-533.
5. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18: 891-975.
6. Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M., Curtis A.B., Stough W.G., Gheorghiade M., Heywood J.T., McBride M.L., Mehra M.R., O'Connor C.M., Reynolds D., Walsh M.N. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ. Heart Fail.* 2008; 1: 98-106.
7. British Society for Heart Failure. National Heart Failure Audit, April 2014-March 2015. https://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/heartfailurepublication14_15 (17 February 2017).
8. Komajda M., Lapuerta P., Hermans N., Gonzalez-Juanatey J.R., van Veldhuisen D.J., Erdmann E., Tavazzi L., Poole-Wilson P., Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1653-1659.
9. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlstrom U., Filippatos G., Ponikowski P., Zannad F., Amir O., Chioncel O., Leiro M.C., Drozd J., Erglis A., Fazlibegovic E., Fonseca C., Fruhwald F., Gatzov P., Goncalvesova E., Hassanein M., Hradec J., Kavolunieniene A., Lainscak M., Logeart D., Merkely B., Metra M., Persson H., Seferovic P., Temizhan A., Tousoulis D., Tavazzi L.; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 1173-1184.
10. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W., Cleland J.G., Horowitz J.D., Massie B.M., Ryden L., Thygesen K., Uretsky B.F. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 1999; 100: 2312-2318.
11. Konstam M.A., Neaton J.D., Dickstein K., Drexler H., Komajda M., Martinez F.A., Riegger G.A., Malbecq W., Smith R.D., Guipha S., Poole-Wilson P.A.; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2009; 374: 1840-1848.
12. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Rønnevik P.K., Rutten F.H., Schwitler J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F., Zeiher A.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and

- Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2012; 14: 803-869.
13. Komajda M., Anker S.D., Cowie M.R., Filippatos G.S., Mengelle B., Ponikowski P., Tavazzi L.; QUALIFY Investigators. 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: 514-522.
 14. Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J.S., Ford I., Dubost-Brama A., Lerebours G., Tavazzi L.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet, 2010; 376: 875-885.
 15. Ouwerkerk W., Voors A.A., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., Filippatos G., van der Harst P., Hillege H.L., Lang C.C., Ter Maaten J.M., Ng L.L., Ponikowski P., Samani N.J., van Veldhuisen D.J., Zannad F., Metra M., Zwinderman A.H. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur. Heart J. 2017 Mar 11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx026>.
 16. Yoo B.S., Oh J., Hong B.K., Shin D.H., Bae J.H., Yang D.H., Shim W.J., Kim H.S., Kim S.H., Choi J.O., Chun W.J., Go C.W., Kang H.J., Baek S.H., Cho J.H., Hong S.K., Shin J.H., Oh S.K., Pyun W.B., Kwan J., Hong Y.J., Jeong J.O., Kang S.M., Choi D.J. SUGAR Study. SURvey of Guideline Adherence for Treatment of Systolic Heart Failure in Real World (SUGAR): a multi-center, retrospective, observational study. PLoS One, 2014; 9: e86596.
 17. Poelzl G., Altenberger J., Pacher R., Ebner C.H., Wieser M., Winter A., Fruhwald F., Dornaus C., Ehmsen U., Reiter S., Steinacher R., Huelsmann M., Eder V., Boehmer A., Pilgersdorfer L., Ablasser K., Keroe D., Groebner H., Auer J., Jakl G., Hallas A., Ess M., Ulmer H. Austrian Working Group on Heart Failure. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol. 2014; 175: 83-89.
 18. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hersherberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., Young S., Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation, 1996; 94: 2807-2816.
 19. Wikstrand J., Hjalmarson A., Waagstein F., Fagerberg B., Goldstein S., Kjekshus J., Wedel H. MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 491-498.
 20. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Lechat P., Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). Eur. Heart J. 2003; 24: 552-559.
 21. Granger B.B., Ekman I., Granger C.B., Ostergren J., Olofsson B., Michelson E., McMurray J.J., Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 1092-1098.
 22. Epstein M., Reaven N.L., Funk S.E., McGaughey K.J., Oestreicher N., Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am. J. Manag. Care 2015; 21 (11 Suppl): S212-S220.
 23. Mathes T., Jaschinski T., Pieper D. Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. Arch. Public Health 2014; 72: 37.
 24. Yue Z., Cal C., Ai-Fang Y., Feng-Min T., Li C., Bin W. The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. Clin. Res. Cardiol. 2014; 103: 229-235.
 25. Granger B.B., Swedberg K., Ekman I., Granger C.B., Olofsson B., McMurray J.J., Yusuf S., Michelson E.L., Pfeffer M.A. CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet, 2005; 366: 2005-2011.
 26. De Groote P., Isnard R., Clerson P., Jondeau G., Galinier M., Assayag P., Demil N., Ducardonnet A., Thebaut J.F., Komajda M. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco-Programme. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 85-91.
 27. Komajda M., Hanon O., Hochadel M., Lopez-Sendon J.L., Follath F., Ponikowski P., Harjola V.P., Drexler H., Dickstein K., Tavazzi L., Nieminen M. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. Eur. Heart J. 2009; 30: 478-486.
 28. Peterson P.N., Chan P.S., Spertus J.A., Tang F., Jones P.G., Ezekowitz J.A., Allen L.A., Masoudi F.A., Maddox T.M. Practice-level variation in use of recommended medications among outpatients with heart failure: insights from the NCDR PINNACLE program. Circ. Heart Fail. 2013; 6: 1132-1138.
 29. Maggioni A.P., Van Gool K., Biondi N., Urso R., Klazinga N., Ferrari R., Maniadakis N., Tavazzi L. Appropriateness of prescriptions of recommended treatments in Organisation for Economic Co-operation and Development Health Systems: findings based on the Long-Term Registry of the European Society of Cardiology on Heart Failure. Value Health, 2015; 18: 1098-1104.
 30. Tavazzi L., Borer J.S., Tavazzi G. Use and disuse of observational research: the case of remote monitoring in heart failure. Cardiology, 2016; 137: 14-19.

Підготував Дмитро Молчанов ■