

Мареев В. Ю.¹, Беграмбекова Ю. Л.¹, Даниелян М. О.², Агеев Ф. Т.³, Гиляревский С. Р.⁴, Беленков Ю. Н.⁵, Серединина Е. М.¹

¹ – ФГБОУ ВПО «МГУ им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

² – ООО «ОССН»

³ – ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

⁴ – ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

⁵ – ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

КАКИЕ ВОПРОСЫ ЗАДАЮТСЯ И НА КАКИЕ ВОПРОСЫ СПОСОБНЫ ОТВЕТИТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. УРОКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ШАНС

УДК 616.12-008.46-036.12-08-07

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немедикаментозное лечение, ХСН

Ссылка для цитирования: Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Даниелян М. О. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (6):383–396

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы трудности, связанные с планированием, организацией и интерпретацией исследований немедикаментозных воздействий у пациентов, страдающих СН, и представлены результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования ШАНС.

Mareev V. Yu.¹, Begrambekova Yu. L.¹, Danielyan M. O.², Ageev F. T.³, Gilyarevsky S. R.⁴, Belenkov Yu. N.⁵, Seredinina E. M.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education

“M. V. Lomonosov Moscow State University”, Leninskie Gory 1, GSP-1, Moscow 119991

² – Limited Liability Company “Society of Experts in Heart Failure”

³ – Federal State Budgetary Institution “Russian Cardiology Research and Production Complex” of the RF Ministry of Health Care, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

⁴ – State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education

“Russian Medical Academy of Postgraduate Education” at the RF Ministry of Health Care, Barrikadnaya 2/1, Moscow 123995

⁵ – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the RF Ministry of Health Care, Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991

WHAT QUESTIONS ARE ASKED AND ANSWERED BY STUDIES OF NON-DRUG TREATMENT IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. LESSONS FROM THE CHANCE STUDY

KEYWORDS: NON-DRUG TREATMENT, CHF

For citation: Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Danielyan M. O. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (6):383–396

SUMMARY

The article analyzes difficulties related with planning, organization, and interpretation of studies on non-drug treatments in patients with HF. Results of a prospective, multicenter, randomized study CHANCE are presented.

Несмотря на значительный прогресс в лечении ХСН, прогноз пациентов остается неблагоприятным, и ХСН по-прежнему является серьезной проблемой для здравоохранения во всех развитых странах. Это связано прежде всего с увеличивающейся распространенностью ХСН в связи со старением населения, а также с совершенствованием методов лечения ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих в результате их прогрессирования к развитию ХСН [1–6]. Следствием высокой распространенности и тяжести течения заболевания является высокая

экономическая нагрузка на систему здравоохранения. Наибольший вклад в расходы, связанные с лечением ХСН, вносят частые повторные госпитализации, которые усугубляют и без того исходно низкое качество жизни больных [7, 8]. Известно также, что каждая повторная госпитализация ухудшает прогноз выживаемости [9, 10]. Неудивительно, что стратегии ведения пациентов, направленные на улучшение качества жизни и снижение риска повторных госпитализаций, вызывают постоянный интерес. Обучение пациентов методам самоконтроля и самопомощи, а также необходимость

Таблица 1. Сравнение исследований по изучению медикаментозных и немедикаментозных вмешательств

Параметры сравнения	Исследование медикаментозного вмешательства	Исследование немедикаментозного вмешательства
Методика	Тестируется в преклинических и клинических исследованиях ранних фаз	Не тестируется
Количество вмешательств тестируемых одновременно	Одно лекарственное средство	Часто несколько
Метод доставки/проводник методики	Унифицирован	Различная квалификация, вовлеченность в процесс, другие ограничения
Структура исследования	Слепое	Невозможность проведения слепого исследования
Мониторинг	Тщательный	Часто отсутствует
Анализ и представление результатов	Детерминирован требованиями регулирующих органов	Отсутствует единая система представления результатов. Существующие документы носят рекомендательный характер

организации динамического наблюдения, рекомендованы научными обществами как в России, так и за рубежом [11–13]. Эти рекомендации явились отражением положительных результатов исследований, проводившихся в США, Австралии, Канаде и Европе с начала 90-х годов прошлого века [14–16]. Однако открытыми остаются вопросы о том, какие именно методики организации обучения и наблюдения будут наиболее эффективными, а также в каких популяциях больных их применение является экономически оправданным. Отсутствие четких ответов на эти вопросы, несмотря на множество проведенных исследований, связано с трудностями экстраполяции данных клинических исследований на практическое здравоохранение. Эти проблемы связаны с ограниченной популяцией больных, включенных в исследования, разнородностью применяемых методик обучения и контроля, а также с существенными различиями в организации системы здравоохранения и уровне доступности медицинской помощи для населения в странах, где проводилась основная масса исследований. Кроме того, подавляющее большинство клинических исследований проводилось в одном медицинском центре и, соответственно, они включали малое число наблюдений [17].

Особенности организации исследований немедикаментозных вмешательств и проблемы интерпретации их результатов

Для исследований, оценивающих немедикаментозные вмешательства, характерны: невозможность организации истинно слепого исследования; невозможность обеспечения однородного по качеству вмешательства; недостаточное тестирование или отсутствие тестирования вмешательства перед началом исследования; частое применение нескольких вмешательств одновременно и в связи с этим невозможность вычленить результат отдельного вмешательства (например, терапевтического обучения и телефонного контроля или психологического консультирования); в отличие

от медикаментозного немедикаментозное вмешательство часто носит гораздо более комплексный и сложный для оценки характер, так как состоит не только из применяемой методики, но и из «метода доставки» – то есть проводника данной методики; зависимость результата от квалификации, предпочтений и других факторов, связанных с проводником/проводниками методики (табл. 1).

Эти особенности исследований немедикаментозных вмешательств заставляют нас с особым вниманием относиться к интерпретации результатов и могут частично объяснять менее выраженный эффект или даже полное отсутствие эффекта при внедрении их в широкую клиническую практику. Важно иметь в виду, что результаты, полученные в конкретном исследовании, не должны экстраполироваться на другие группы больных, другие виды вмешательства, другие «методы доставки» вмешательства и другие условия получения медицинской помощи. Таким образом, для получения результатов, подходящих для экстраполяции на широкие популяции больных, следует, очевидно, проводить отдельные исследования каждой из методик на различных популяциях больных и отдельно в каждой стране, что потребует колоссальных финансовых и временных затрат. Другим выходом из положения может быть проведение крупных многоцентровых исследований, включающих различные популяции больных и подразумевающих возможность анализа подгрупп. Именно к таким исследованиям относится одно из самых крупных в мире исследование ШАНС, проводившееся Обществом специалистов по сердечной недостаточности в 2003–2004 годах [18, 19]. Почти через 10 лет после опубликования первых результатов мы вновь возвращаемся к нему, как эталонному по сей день исследованию [20–31].

К положительным характеристикам исследования ШАНС (как это видится с современных позиций) относились:

- Большое число пациентов,
- большая длительность наблюдения,

Таблица 2. Характеристики исследований по УБ при СН до 2004 года

Автор – год	Страна	Число пациентов	Продолжительность	Конечные точки
Rich – 1995	США	282	3 месяца	Госпитализации
Weinberg – 1996	США	504	6 месяцев	Госпитализации
Stewart – 1998	Австралия	97	6 месяцев	Смертность от всех причин + госпитализации
Ekman – 1998	Швеция	158	6 месяцев	Смертность от всех причин + госпитализации
Jaarsma – 1999	Голландия	179	10 дней	Навыки самопомощи и качество жизни
Bleu – 2001	Великобритания	358	6 месяцев	Смертность
MacDonald – 2002	Ирландия	98	3 месяца	Смертность от всех причин + госпитализация
Doughtly R. N – 2002	Новая Зеландия	197	12 месяцев	Смертность от всех причин + госпитализация. Качество жизни
Riegel – 2002	США	358	6 месяцев	Смертность
Kasper – 2002	США	200	6 месяцев	Смертность от всех причин + госпитализации
Krumholz НМ – 2002	США	88	12 месяцев	Повторные госпитализации, стоимость госпитализаций
Stewart – 2002	Австралия	297	4,2 года	Смертность от всех причин + госпитализация
Stromberg – 2003	Швеция	106	12 месяцев	Смертность от всех причин. Навыки самопомощи

- включение пациентов из большого количества центров,
- центральная рандомизация в группы воздействия и контроля,
- обучение персонала перед началом исследования,
- четкая структура наблюдения за пациентами,
- малое количество отклонений от протокола ведения.

К ограничениям исследования следует отнести тот факт, что в протоколе исследования не оговаривалась необходимость разделения процесса анализа и интерпретации данных путем разделения функции ведения процедур исследования (обучения и контроля) и функции сбора данных (открытый характер исследования). Таким образом, невозможно исключить ошибку, свя-

занную с субъективной интерпретацией исследователями результатов программы, особенно связанных с оценочными данными. Однако включение большого количества центров и независимая статистическая обработка результатов позволили минимизировать риск ошибок и неверной интерпретации полученных результатов. На 2003 год исследование ШАНС было самым крупным проспективным рандомизированным исследованием, как в отношении числа пациентов, включенных в исследование (n=1008), так и в отношении числа центров (табл. 2, рис. 1). Пациенты наблюдались в течение 52 недель. Недостаточная доказательная база на время проведения исследования и сложный характер вмешательства обусловили большое количество первичных переменных эффективности вмешательства и использование суррогатных критериев эффективности (необходимость усиления терапии и динамика клинического состояния) [32]. Это позволило расширить наши представления о том, на какие именно исходы структурированное обучение и терапевтический контроль оказывают наиболее сильное воздействие, и сформулировать гипотезы для последующих исследований. Основные результаты программы ШАНС были доложены на «горячей линии» клинических исследований Конгресса Ассоциации хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, на Национальных конгрессах «Человек и лекарство» и «Сердечная недостаточность» и на съезде ВНОК (РКО).

Целью исследования ШАНС была оценка влияния структурированного обучения и амбулаторного кон-

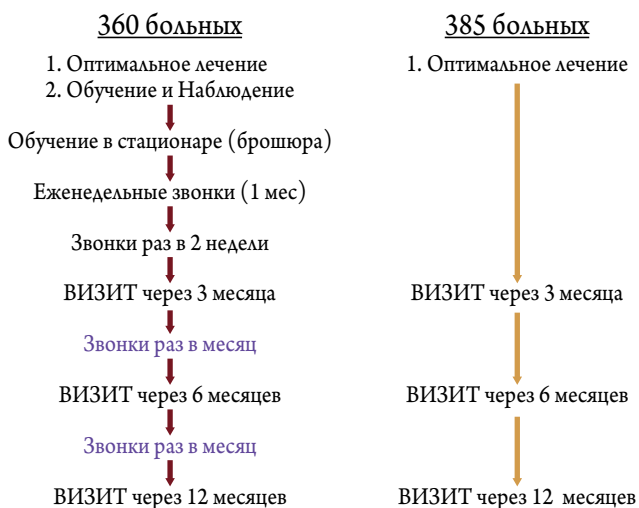


Рисунок 1. Схема организации исследования

троля больных, госпитализированных с выраженной СН на следующие первичные и вторичные конечные точки.

Первичные точки:

- Количество смертей,
- число повторных госпитализаций по поводу обострения ХСН,
- необходимость усиления терапии ХСН на этапе наблюдения,
- динамика клинического состояния пациентов,
- качество жизни,
- затраты на лечение.

Вторичные комбинированные конечные точки:

- Количество смертей + госпитализации по поводу обострения ХСН,
- количество смертей + госпитализации по поводу всех причин.

Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета. Исследование проводилось при финансовой поддержке компании Бристоль–Майерс Сквибб.

Популяция исследования и рандомизация

Отбор больных и включение их в исследование осуществлялись в стационаре после стабилизации состояния больного (прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение отеков, асцита, отсутствие потребности во внутривенном введении диуретиков). Сбор первичных клиничко-демографических данных проводился до рандомизации. В исследование включались пациенты, госпитализированные с диагнозом СН III–IV ФК в соответствии с классификацией ОССН.

Критериями включения были: ХСН III или IV ФК по классификации ОССН при поступлении в стационар, необходимость регулярной терапии диуретиками, одышка при физической нагрузке, любой (хотя бы один) из перечисленных ниже симптомов – рентгенографические признаки застойных явлений в легких, выслушивание влажных хрипов в легких, выслушивание III тона сердца, наличие отеков нижних конечностей, увеличение печени не менее чем на 2 см из-под реберной дуги, набухание шейных вен, сохраняющееся в положении стоя, кардиоторакальный индекс более 0,5, наличие изменений на ЭКГ (рубцовые изменения, гипертрофия ЛЖ, нарушения ритма сердца и проводимости), ФВ менее 40%, зарегистрированная любым способом, письменное согласие больного участвовать в исследовании.

Критериями исключения были: гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, серьезные нарушения функции почек (увеличение уровня креатинина в 3 раза выше нормы),

серьезные нарушения функции печени (повышение уровня АСТ и/или АЛТ в 3 раза выше нормы), некомпенсированный инсулинпотребный СД, беременность и лактация, непереносимость иАПФ, неспособность больного понять суть исследования и дать обоснованное информированное согласие на участие в нем, наличие сопутствующего заболевания, которое могло в течение года повлиять на выживаемость.

Перед включением в исследование больным давалась устная и письменная информация о целях исследования и их правах, на основании которой они давали письменное информированное согласие на участие в программе. Пациенты, прошедшие скрининг, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, были рандомизированы в группу активного ведения или группу контроля в соотношении 1:1. Схема организации исследования и набора пациентов в исследование представлены на рисунках 1 и 2.

Рандомизация была централизованной с использованием случайных номеров, осуществлялась по телефону и производилась координационным центром, работники которого не принимали непосредственного участия в исследовании.

Группа воздействия

С пациентами группы воздействия во время пребывания в стационаре после стабилизации состояния проводились структурированные занятия. Перед началом исследования все врачи, принимавшие участие в исследовании, проходили инструктаж. Исследователям рекомендовалось определить исходные знания больного и его способность воспринимать печатную, речевую и визуальную информацию. Во время обучения поддерживать обратную связь с больным путем контроля и оценки его знаний и выполнения рекомендаций. Продолжительность одного занятия составляла 45 минут. Во время занятий использовались разработанные ОССН слайды и брошюра «Жизнь с СН».

Темы занятий (более подробно темы занятий указаны в приложении 1):

- Общая информация о ХСН
- Диета при ХСН
- Медикаментозная терапия при ХСН
- Физические нагрузки при ХСН

Все пациенты группы воздействия получали дневник пациента с СН, в котором им рекомендовалось отмечать результаты взвешивания, изменение симптоматики, препараты, которые они принимают. Также с пациентами группы воздействия проводились телефонные контакты. Опросы по телефону проводились еженедельно в течение первого месяца после выписки

Для ПАЦИЕНТОВ
С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

МОЩНОЕ ЛЕЧЕНИЕ,
НАПРАВЛЕННОЕ НА СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП,
УСИЛЕННОЕ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

КОМБИНИРОВАННАЯ терапия



ИНЕДЖИ[®]
(ezetимиб/симвастатин)

Краткая информация о безопасности препарата

Показания

ИНЕДЖИ показан пациентам с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение трансаминаз ПЕЧЕНИ неясной этиологии;
- умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность или период лактации;
- возраст до 18 лет

С осторожностью

Миопатия/Рабдомиолиз. Симвастатин как и другие ингибиторы ГМКоА-редуктазы может приводить к развитию симптомов миопатии (боли в мышцах, болезненность или слабость в мышцах с повышением креатинфосфокиназы (КФК) более, чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН)).

Миопатия иногда приобретает формы рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности вследствие миоглобинурии, известны крайне редкие случаи смертей.

Как и при терапии другими статинами, риск миопатии/рабдомиолиза на фоне терапии симвастатином дозозависим. Если у пациента на фоне терапии ИНЕДЖИ пациентам наблюдаются боли в мышцах, слабость или спазмы мышц, пациенту следует проводить мониторинг КФК. Если у пациента выявляется повышение КФК (> 5 x ВГН) при отсутствии выраженных физических нагрузок в анамнезе или, если у пациента заподозрена мио-

патия, лечение должно быть прекращено

Все пациенты, начинающие терапию с ИНЕДЖИ, или те, кому доза ИНЕДЖИ повышается, должны быть осведомлены о риске миопатии и проинформированы о необходимости своевременного сообщения о любых бессимптомных мышечных болях, спазмах, или слабости.

Необходимо соблюдать осторожность пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу.

Печеночные ферменты: В контролируемых клинических исследованиях у пациентов, принимавших эзетимиб в комбинации с симвастатином, отмечалось повышение уровня трансаминаз крови (≥ 3 и более). Рекомендуется оценивать функцию печени до начала лечения ИНЕДЖИ и при наличии клинических показаний во время терапии.

Следует обращать внимание при назначении препарата пациентам с повышенным уровнем печеночных трансаминаз.

В случае стойкого повышения уровня трансаминаз (в 3 раза и более) и его прогрессировании, ИНЕДЖИ следует отменить.

В исследованиях при назначении ИНЕДЖИ, частота клинически значимого повышения сывороточных трансаминаз (АСАТ и/или АЛАТ 3 x ВГН, соответственно) составила 1,7%.

Следует дополнительно оценить функцию печени при титровании дозы ИНЕДЖИ до 10/80 мг в сутки; до повышения дозы, через 3 месяца после начала приема ИНЕДЖИ в дозе 10/80 мг и периодически в течение первого года лечения.

Печеночная недостаточность:

ИНЕДЖИ не рекомендуется пациентам с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или выраженной (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью.

Фибраты: совместное назначение ИНЕДЖИ и фибратов не рекомендуется

Взаимодействие: Следует избегать приема грейпфрутового сока при приеме ИНЕДЖИ.

Следует тщательно мониторировать состояние пациентов при совместном назначении ИНЕДЖИ и фузидиевой кислоты, следует рассмотреть возможность временной отмены ИНЕДЖИ на время лечения фузидиевой кислотой.

Нежелательные явления: В клинических исследованиях у пациентов, принимавших ИНЕДЖИ, были отмечены следующие побочные эффекты, связанные с приемом препарата (с частотой $\geq 1/100$ и < 1/10): повышение АЛАТ и/или АСАТ, миалгия и повышение креатинфосфокиназы в крови.

Способ применения

ИНЕДЖИ принимают 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи с сохранением гипохолестеринемической диеты на протяжении всего курса лечения.

ИНЕДЖИ следует назначать за 2 часа или через 4 часа после назначения секвестрантов желчных кислот.

У пациентов, принимающих амиодарон, верапамил или гипопиридемические дозы (≥ 1 г/день) никотиновой кислоты, доза ИНЕДЖИ не должна превышать 10/20 мг/сутки, за исключением ситуаций, когда клиническая эффективность лечения превышает риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Не требуется коррекции дозы ИНЕДЖИ у пациентов с печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Если необходимо назначение терапии ИНЕДЖИ пациентам с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин), дозы выше 10/10 мг/сутки следует назначать с осторожностью.

ИНЕДЖИ не рекомендован для применения у детей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»; 115093, Москва, Россия, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, Бизнес центр «Павловский»,
Тел.: +7 495 916 7100. Факс: +7 495 916 7094

www.msd.com

ИНЕДЖИ – зарегистрированная торговая марка MSP Singapore Company, LLC. CARD-1013973-0037

Перед назначением ИНЕДЖИ следует руководствоваться инструкцией по применению, предоставленной компанией-производителем данного препарата.

ООО «МСД Фармасьютикалс» не рекомендует применение лекарственных препаратов компаниями способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Источники: 1. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. Eur Heart J Suppl. 2001;3(suppl E): E2–E5. 2. Bays H. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs. 2002; 11(11): 1587–1604.

Пожалуйста, посетите сайт: www.msd.com

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики пациентов в целом и по группам воздействия на момент включения в исследование

Характеристики	Все пациенты (n=745)	Группа воздействия (n=360)	Группа контроля (n=385)
Возраст (лет)		62,9±10,3	62,3±11,6
Пол (Ж)	260 (34,9%)	125 (35%)	135/(35%)
ИМТ	38,26	–	–
Длительность ХСН у пациентов при включении в наблюдение (лет)	4,9	4,9	4,8
Основная причина СН			
АГ	21,4 (%)	21,7 (%)	21,2
ИБС	52,9 (%)	52,8 (%)	53 (%)
ДКМП	7,2 (%)	7,8 (%)	6,6 (%)
Миокардит	1,4 (%)	1,7 (%)	1,1 (%)
Постинфарктный кардиосклероз (%)	50,5 (%)	48,9 (%)	47,5 (%)
Средний ФК (%)			
• II	1,1 (%)	0,6 (%)	1,6 (%)
• III	72 (%)	72,2 (%)	71,8 (%)
• IV	26,7 (%)	27,2 (%)	26,1 (%)
СД	14,7 (%)	15,6 (%)	14,0 (%)
Заболевания легких	19,4 (%)	21,9 (%)	16,9 (%)
Курение	27,2 (%)	27,2 (%)	27,2 (%)
Среднее САД (мм рт. ст.)	132,5	134,1	131,1
Среднее ДАД (мм рт. ст.)	82,2	82,5	81,9
Средняя дистанция теста 6-мин. ходьбы (м)	218,2	212,0	224,2
Средняя ФВ (%)	41,7	41,4	42,0

из стационара, раз в 2 недели в течение последующих 2 месяцев и далее – ежемесячно. При необходимости назначался дополнительный визит, во время которого исследователь определял причину обострения ХСН и решал вопрос о необходимости госпитализации или усиления терапии. Телефонные опросы и дополнительные визиты отражались в соответствующих приложениях к ИРК.

Группа контроля

Пациенты этой группы наблюдались так, как обычно принято в условиях практического здравоохранения. За время наблюдения у них было 4 контрольных визита.

Основные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 3. Как видим, группы были сравнимы по всем основным параметрам. В группу воздействия вошло 360 пациентов, в том числе 125 (34,7%) женщин. В группу контроля вошло 385 пациентов, из них 135 (35%) женщин. Возраст пациентов в группе воздействия в среднем составил 62,9±10,3 лет, в группе контроля – 62,3±11,6 лет. В исследование включались пациенты как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией.

Средняя величина ФВ составила 41,7±12,6% и 41,9±11,4% в группах. Средний ФК ХСН составил 3,26 при отсутствии отличий между группами, причем 26,1% пациентов из группы контроля и 27,2% пациентов группы воздействия имели максимальный IV ФК СН. Фармакотерапия в группах воздействия и контроля значимо не отличалась. Все пациенты находились на регулярной терапии диуретиками. Более 97% пациентов в обеих группах принимали иАПФ, более 80% – β-АБ, около 68% в группе воздействия и 69% пациентов в группе контроля принимали спиронолактон. В группе воздействия дигоксин принимали 47,2% пациентов, в группе контроля – 44,9%.

Конечные точки исследования и статистический анализ

Все статистические тесты проводились для двустороннего 5%-го уровня значимости. В качестве исходного уровня был принят визит 0. В качестве конечной точки оценки использовалось последнее доступное значение показателя. Описательная статистика для количественных переменных включала: число пациентов, среднее арифметическое показателя, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения.

Первичные конечные точки. Первичный анализ эффективности проводился по количеству смертей, госпитализаций по поводу обострения ХСН, необходимости усиления терапии ХСН, динамике клинического состояния пациентов, динамике качества жизни, затратам на лечение.

Результаты

В окончательный статистический анализ вошли 745 пациентов, 630 пациентов завершили исследование в соответствии с планом и 115 пациентов выбыли из исследования до его окончания по разным причинам (рис. 2).

Количество смертей

Были представлены пропорции общей смертности пациентов и смертности по причине ХСН и другим причинам для каждой группы. Сравнение пропорций проводилось с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Данные представлены в виде кривых дожития (метод Каплана–Майера).

Количество госпитализаций по поводу обострения ХСН

Для каждого пациента было подсчитано общее количество госпитализаций по поводу ХСН за время программы и представлено частотное распределение паци-

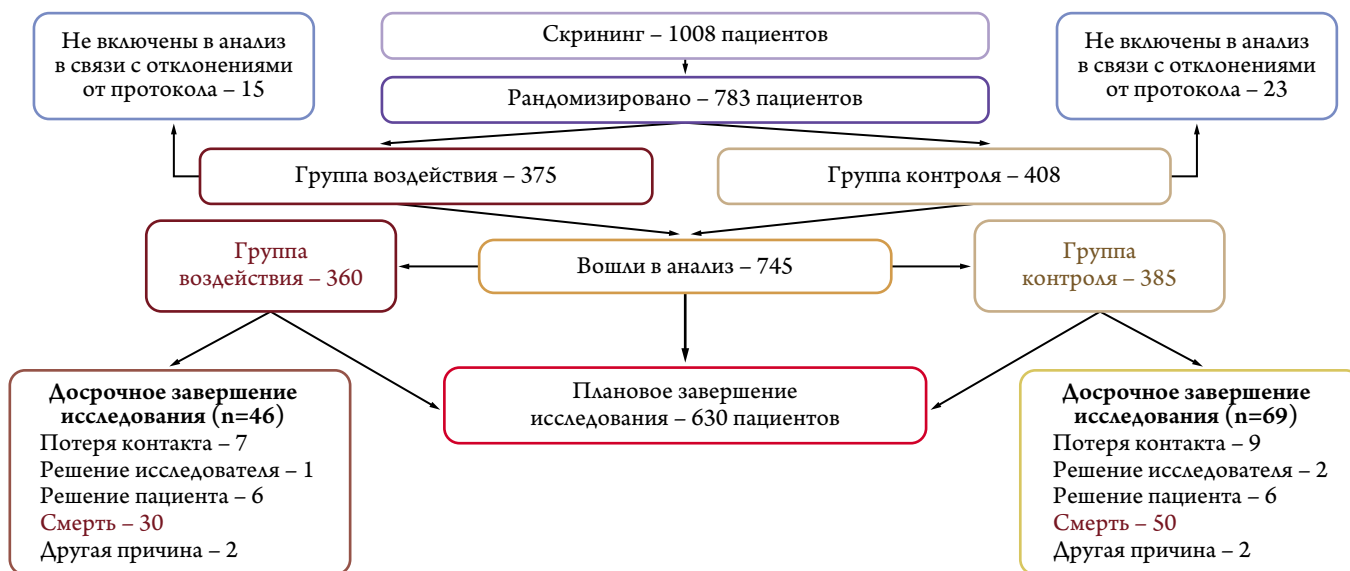


Рисунок 2. Схема включения пациентов в исследование ШАНС

ентов по этому показателю для каждой группы. Данные представлены в виде кривых (метод Каплан–Маейра). Сравнение групп по этому показателю проводилось с помощью теста Вилкоксона–Манна–Уитни.

Необходимость усиления терапии

Были представлены пропорции (для каждой группы) пациентов, у которых в ходе проведения программы хотя бы раз возникла необходимость в усилении медикаментозной терапии ХСН. Сравнение пропорций проводилось с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Динамика клинического состояния пациентов

Клиническое состояние пациента оценивалось несколькими переменными. Основным показателем, оценивающим клиническое состояние пациентов, была оценка по «Шкале оценки клинического состояния (ШОКС)» (в модификации В. Ю. Мареева) (суммарный балл всех вопросов). Для этого показателя была представлена по-визитная описательная статистика для каждой группы и проведено сравнение с исходным уровнем с помощью парного критерия Стьюдента или в случае ненормального распределения – критерия Вилкоксона. Дополнительно было проведено сравнение групп на визитах с помощью дисперсионного анализа (в случае ненормального распределения – на ранжированных данных).

Вторичными оценками клинического состояния были АД, пульс, дистанция теста 6-мин ходьбы, субъективные оценки (врачом и пациентом) общего состояния и оценки тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Качество жизни

Для оценки качества жизни были использованы Миннесотский (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, MLWHFQ) и Канзасский (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) опросники качества жизни. Для Миннесотского вопросника качества жизни вычислялась общая сумма баллов всех вопросов. Канзасский опросник качества жизни представлен 8-ю шкалами: физические ограничения – сумма баллов по вопросу 1; симптомы – сумма баллов по вопросам 3–9; стабильность симптоматики – сумма баллов по вопросу 2; социальные ограничения – сумма баллов по вопросу 15; способность к самопомощи – сумма баллов по вопросам 10–11; качество жизни – сумма баллов по вопросам 12–14; функциональный статус – сумма баллов по вопросам 1–9; клиническое состояние – сумма баллов по вопросам 10–14. Было проведено сравнение с исходным уровнем с помощью парного критерия Стьюдента или в случае ненормального распределения – критерия Вилкоксона. Дополнительно проводилось сравнение групп на визитах с помощью дисперсионного анализа (в случае ненормального распределения – на ранжированных данных).

Затраты на лечение

В исследовании ШАНС впервые для России и впервые в мировой практике была сделана попытка подсчета затрат на лечение. Описание клинико-экономического анализа будет представлено в следующей статье.

Вторичный анализ эффективности

Дополнительно были представлены пропорции и кривые (метод Каплана–Майера) пациентов для каждой группы по следующим показателям:

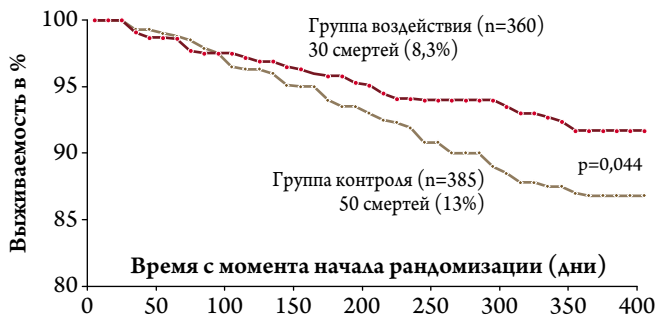


Рисунок 3. Кривая Каплана–Мейера. Время до наступления смерти по любой причине.

- Количество смертей + госпитализации по поводу обострения ХСН,
- количество смертей + госпитализации по поводу всех причин.

Первичные конечные точки исследования

Смертельные исходы, госпитализации, досрочное завершение наблюдения и усиление терапии ХСН

Были проанализированы данные о смертельных исходах, госпитализациях в связи и вне связи с ХСН и об усилении терапии ХСН. Полученные результаты показали, что в группе воздействия вышеперечисленные оцениваемые показатели регистрировались достоверно реже, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

В группе воздействия за время наблюдения умерли 30 пациентов, в группе контроля – 50 пациентов (рис. 3); $p = 0,044$.

За время исследования имели место 258 госпитализаций в группе воздействия (из них 186 по причине обострения ХСН) и 395 госпитализаций в группе контроля (323 по причине обострения ХСН). Общее количество декомпенсаций в группе контроля было достоверно больше, чем в группе воздействия (323 против 186; $p < 0,001$), причем эти различия сохранялись как для единственного, так и для множественных повторных обострений ХСН (рис. 4).

Статистически достоверных различий между группами пациентов по количеству госпитализаций, не связанных с обострением ХСН, выявлено не было ($p = 0,613$).

В течение наблюдения у 103 (28,6%) пациентов в группе воздействия и 185 (48,8%) пациентов в группе контроля возникала необходимость в усилении диуретической терапии. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,001$). В группе контроля такая необходимость возникала достоверно чаще, чем в группе воздействия.

Оценка клинического состояния пациентов

Динамика клинического состояния пациентов в процессе лечения представлена в таблице 4. Как вид-

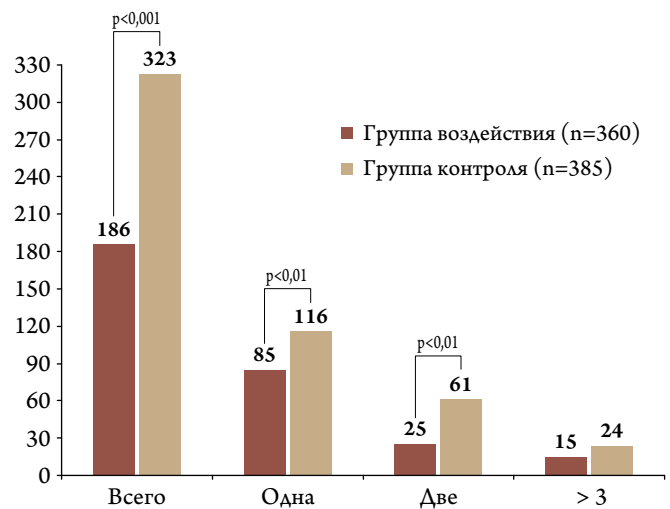


Рисунок 4. Количество госпитализаций в связи с обострением ХСН в подгруппах за время исследования

Таблица 4. Динамика клинических параметров и показателей качества жизни пациентов

Показатель	Группа воздействия	Группа контроля	p				
ΔСАД							
Неделя 24-я	-7,5	-2,9	<0,001				
Неделя 52-я	-9,2	-6,0	0,006				
ΔДАД							
Неделя 24-я	-3,8	-2,4	н.д.				
Неделя 52-я	-4,7	-3,9	н.д.				
ΔЧСС							
Неделя 24-я	-8	-3,5	<0,001				
Неделя 52-я	-8,8	-5,1	0,001				
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации Мареева В. Ю.							
Неделя 0	8,4	8,2	-				
Неделя 24-я	4,4	5,8	<0,001				
Неделя 52-я	3,9	5,4	<0,001				
6-мин тест ходьбы							
Неделя 0	215,5	227,8	-				
Неделя 24-я	281,7	266,5	0,049				
Неделя 52-я	313,7	270,7	<0,001				
ФК СН							
	I-II	III-IV	I-II	III-IV	-		
Неделя 0	0,6%	99,4%	1,4	98,6	-		
Неделя 52-я	53,1%	46,9	31%	69%	-		
Динамика баллов по Миннесотскому опроснику качества жизни (MLHFQ)							
Неделя 0	56,4	54,7	-				
Неделя 24-я	43,5	48,4	-				
Неделя 52-я	40,2	48,4	-				
Изменение объемов и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ							
	ΔКДО (мл)	ΔКСО (мл)	ΔФВ ЛЖ (%)	ΔКДО (мл)	ΔКСО (мл)	ΔФВ ЛЖ (%)	-
Неделя 52-я*	-8,8	-8,1	4,2	-1,5	-0,2	1,7	-

* - Для всех показателей $p < 0,001$

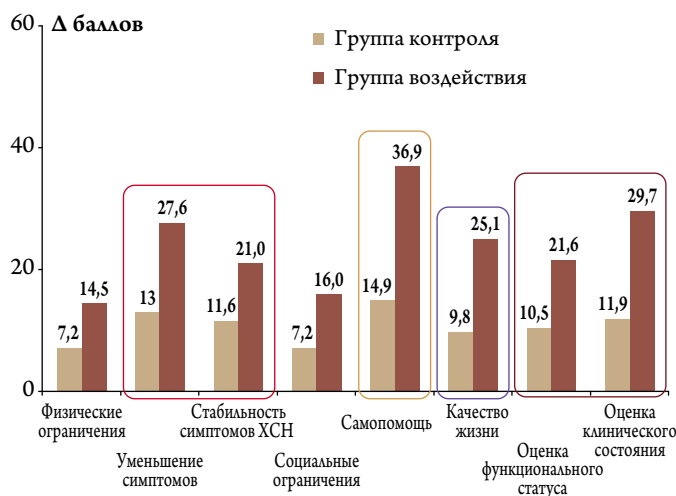
но, по всем трем методам объективизации клинического статуса (динамике ФК ХСН, ШОКС и дистанции 6-мин ходьбы) в группе воздействия была получена статистически достоверная положительная динамика. Причем существенные отличия отмечались уже к 6-му месяцу. По динамике ШОКС разница между группами составила 1,6 балла к 6-му ($p < 0,001$) и 1,7 балла ($p < 0,001$) к 12-му месяцу в пользу группы воздействия. Прирост дистанции 6-мин ходьбы в группе воздействия составил 66,2 метра к 6-му (в контроле +38,7 метров; $p = 0,049$) и 98,7 метров к 12-му месяцу (в контроле +42,9 метров; $p < 0,001$). Процент больных, имевших благоприятный I–II ФК ХСН в группе воздействия, возрос с 0,6 до 53,1%, а в группе контроля с 1,4% лишь до 31,0% ($p < 0,001$).

Результаты ультразвукового исследования в течение наблюдения

В период наблюдения проводилась оценка динамики объемов и ФВ ЛЖ. В группе контроля значимых изменений объемов ЛЖ и ФВ не отмечалось. В то же время в группе воздействия при одинаковом медикаментозном лечении зафиксировано достоверное уменьшение конечно-диастолического объема (КДО) на 8,8 мл, конечно-систолического (КСО) на 8,1 мл и прирост ФВ ЛЖ на 4,2% ($p < 0,001$). Таким образом, лишь обучение больных ХСН и контроль их клинического состояния позволяют уменьшить степень ремоделирования сердца, что было впервые продемонстрировано результатами программы ШАНС.

Динамика качества жизни

В программе ШАНС были использованы два инструмента оценки качества жизни больных. Уменьшение суммарного балла по Миннесотскому



* – для всех групп вопросов $p < 0,001$

Рисунок 5. Канзасский опросник. Динамика баллов по различным шкалам в группах наблюдения и контроля.

опроснику, что соответствует повышению оценки качества жизни, было зафиксировано в обеих группах. Однако в группе воздействия изменение относительно исходного уровня составило $-15,3 \pm 16,3$ балла ($p < 0,001$), а в группе контроля этот показатель составил $-6,2 \pm 15,3$ балла ($p < 0,001$). Преимущество пациентов группы воздействия было статистически значимым уже к 6-му месяцу наблюдения.

Оценка качества жизни по Канзасскому опроснику в целом складывалась из оценки повседневной жизнедеятельности, симптомов заболевания, социальной активности, клинического состояния пациентов, в связи с чем полученные результаты были классифицированы в 8 различных категорий: физические ограничения, симптомы ХСН, стабильность симптоматики ХСН, социальные ограничения, способность к самопомощи, качество жизни, функциональный статус пациентов и их клиническое состояние (рис. 5). Полученные данные показывают, что в обеих группах наблюдения в целом и в каждой из оцениваемых категорий наблюдалась положительная динамика, причем в группе воздействия она была более выраженной, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Комбинированная конечная точка

Основной комбинированной конечной точкой была сумма смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций. Как видно из рисунка 6, снижение относительного риска для комбинированной конечной точки – смерть + сердечно-сосудистые госпитализации в группе воздействия составило 38% ($p < 0,001$). Исследование ШАНС впервые продемонстрировало статистически значимое снижение комбинированной конечной точки – смерти + сердечно-сосудистые госпитализации – в группе воздействия по сравнению с группой

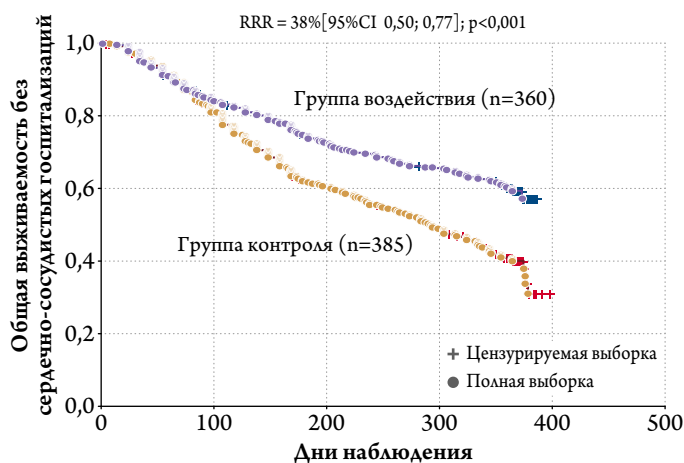


Рисунок 6. Кривые дожития без сердечно-сосудистых госпитализаций в группах воздействия и контроля в программе ШАНС

контроля. Динамика твердых конечных точек коррелировала с динамикой суррогатных конечных точек, таких как показатели клинического состояния и необходимость усиления терапии.

На основании полученных данных можно сделать следующий вывод. Обучение пациентов в течение госпитализации и последующий амбулаторный контроль с помощью телефонных звонков не реже 1 раза в месяц, проводившиеся врачами у относительно молодых пациентов (средний возраст 62,5 года) с III–IV ФК ХСН, позволяет эффективно воздействовать на следующие параметры: количество летальных исходов и госпитализаций по всем причинам, функциональное состояние больных, оцениваемое по тесту 6-мин ходьбы и Шкале клинического состояния, на параметры качества жизни и комбинированную конечную точку – количество смертей и госпитализаций.

Какие вопросы остались без ответа и какие вопросы были сформулированы после исследования ШАНС

Приверженность больных к лечению

Приверженность больных к терапии СН является чрезвычайно важным параметром, влияющим на результативность лечения [33–36]. Исследование ШАНС не ставило своей целью изучение влияния обучения и телефонного контроля на этот показатель. Однако данные, полученные в ходе исследования, выявили несколько интересных фактов. Прежде всего следует отметить, что приверженность больных к лечению была практически одинаково высокой и в группе воздействия, и в группе контроля. Пациенты в группе воздействия имели за 12 месяцев наблюдения 4 визита к лечащему врачу. Видимо, такая частота контактов с врачом позволяет добиться очень хорошей приверженности к лечению и без обучения пациентов. Интересно сравнить данные исследования ШАНС с исследованием, проводившимся Кошелевой Н.А. и Ребровым А.П. [37]. В данном исследовании 211 пациентов (I–IV ФК) наблюдались в течение 3 лет. Пациенты обеих групп проходили одинаковое обучение, при этом пациентам группы контроля было рекомендовано наблюдение в поликлинике по месту жительства и контрольные визиты у них проводились раз в год. В группе воздействия иАПФ/АРА и β-АБ постоянно принимали более 90% больных, не менее 70% пациентов использовали антагонисты альдостерона. В группе контроля к 3-му году наблюдения иАПФ/АРА принимали не более 53% пациентов, β-АБ принимали 58%, антагонисты альдостерона – 48%, что коррелирует с данными исследования IMPROVEMENT, в котором было показано, что иАПФ назначались 60% больных, β-АБ 34% больных

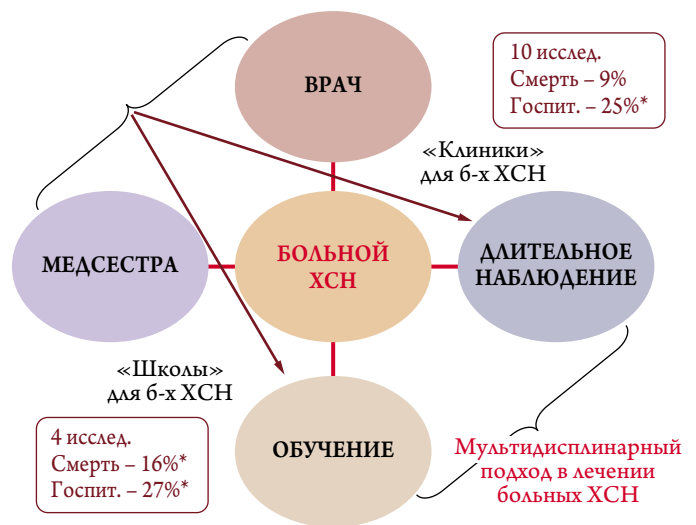


Рисунок 7. Мультидисциплинарный подход в лечении больных ХСН

[36]. Вполне ожидаемо в группе воздействия реже наблюдалась декомпенсация ХСН и реже наступали сердечно-сосудистые события, хотя разница не достигала статистической достоверности, что, вероятно, было обусловлено недостаточным числом пациентов в исследовании. Авторы делают вывод о том, что программа обучения и активного амбулаторного ведения способствовала высокой приверженности пациентов к лечению и улучшению клинического состояния. Однако напрашивается еще один интересный вывод. А именно – обучение в этом исследовании не приводило к улучшению приверженности. Как мы видим, в исследовании ШАНС в группе контроля осуществлялось наблюдение пациентов без обучения и приверженность была высокой. В исследовании Кошелевой Н.А. с соавт. в группе контроля осуществлялось обучение, но не было динамического наблюдения и приверженность была низкой. Таким образом, на основании анализа обоих исследований можно сделать заключение о том, что на приверженность к лечению больше влияют регулярные контакты с врачом, чем обучение пациентов. Это косвенно подтверждается и данными McAlister с соавт., проводившими мета-анализ 29 исследований различных программ обучения и контроля пациентов с СН. В данном мета-анализе программы, включавшие только обучение, влияли только на количество госпитализаций, тогда как программы, дополненные активным наблюдением, дополнительно снижали смертность и госпитализации по всем причинам (рис. 7) [38].

Эффективность обучения и амбулаторного контроля у пациентов с I–II ФК ХСН

На сегодняшний день в литературе нет ссылок на исследования, изучавшие эффективность программ



Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- купирование приступов
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

управления болезнью у пациентов с I–II ФК, за исключением небольшого (116 пациентов) исследования [34], в котором изучалось влияние обучения и амбулаторного контроля на параметры качества жизни.

Это, вероятно, связано с тем, что для получения статистически достоверной разницы в количестве исходов у пациентов с СН более легкого течения, имеющих невысокую смертность и не частые повторные госпитализации, требуется длительное время наблюдения и/или большее число пациентов. Такие исследования трудно организовать и осуществить с финансовой и организационной точки зрения. Однако с точки зрения организации здравоохранения именно программы обучения и амбулаторного контроля у пациентов с начальными стадиями ХСН должны иметь наибольший эффект, так как на начальных стадиях заболевания есть возможность замедления прогрессирования заболевания и хороший прогноз выживаемости (в отличие от пациентов с терминальными стадиями ХСН). Кроме того, как было показано [35], первый месяц после назначения терапии является критическим для формирования приверженности, в связи с чем очень важно, чтобы пациенты получали информацию о заболевании, целях при его лечении, методах самодиагностики и самопомощи как можно более рано после установления диагноза.

Влияние коморбидности на способность к обучению и эффективность обучения

Сопутствующие заболевания представляют собой огромную проблему для пациентов с СН. В исследовании J. В. Braunstein с соавт. [39] была проанализирована медицинская документация 122 630 пациентов с ХСН старше 65 лет, получающих медицинские услуги в системе Medicare. 67% пациентов госпитализировались хотя бы один раз, и 50% из этих госпитализаций были потенциально предотвратимыми. Ухудшение течения ХСН было причиной 55% всех предотвратимых госпитализаций. Примерно 40% пациентов с ХСН имели 5 несердечных сопутствующих заболеваний, и именно в этой группе пациентов наблюдалось более 80% от всех госпитализаций. Риск госпитализаций и риск потенциально предотвратимых госпитализаций выраженно коррелировал с количеством сопутствующих заболеваний ($p=0,0001$). Коморбидные состояния могут ухудшать течение и осложнять лечение СН вследствие множества факторов [40]. Пациентам, особенно пожилым, или, напротив, ведущим активный образ жизни, трудно придерживаться сложных диетических и лекарственных режимов. Психологический дискомфорт от постоянно низкого качества жизни может дополнительно ухудшать течение заболевания,

способствовать возникновению депрессий и состояний тревожности. В исследовании ШАНС собирались данные только о наличии СД, заболеваний легких и депрессии. Таким образом, весьма сложно сделать вывод об общем уровне коморбидности в исследуемой популяции.

Также остается открытым вопрос об эффективности подобной программы при проведении обучения медицинскими сестрами, необходимость и эффективность психологической поддержки пациентов, принимая во внимание высокий уровень депрессии и тревожности в популяции больных, а также длительность сохранения эффекта и долгосрочный прогноз выживаемости у этих больных.

Сегодня очевидным является тот факт, что ХСН является мультидисциплинарной проблемой, требующей для эффективного лечения и управления течением заболевания привлечения широкого круга специалистов. Причем речь должна идти не только о специалистах в различных областях медицины, но и психологах, и социальных работниках. В большинстве стран Европы и в США существуют «Клиники сердечной недостаточности». В подобных клиниках с пациентами работает мультидисциплинарная команда, в состав которой входят, помимо кардиолога, специалист по диетическому питанию, психолог, реабилитолог, геронтолог и социальный работник. Показано, что у пациентов, имеющих высокий риск повторных госпитализаций/неприверженности к лечению, наблюдение в таких клиниках приносит наибольшую пользу. Экономическая целесообразность наблюдения в клиниках СН относительно благополучных пациентов остается дискуссионной. Это связано с неоднозначными результатами последних исследований, например, исследованием СОАСН 2, в котором не было показано достоверной разницы в клинических исходах у пациентов, наблюдавшихся после выписки из стационара в клинике СН и у специалиста общей практики.

Приложение 1. **Темы занятий в группе воздействия** **Общая информация о ХСН**

- Нормальная работа сердца.
- Определение СН.
- Наиболее частые причины ХСН.
- Причины развития основных клинических проявлений ХСН.
- Основные симптомы ХСН и основные принципы самоконтроля: симптомы, обусловленные задержкой жидкости в организме – одышка, отеки ног, тяжесть в правом подреберье, асцит, увеличение массы тела.

- Симптомы, обусловленные низким сердечным выбросом: слабость, утомляемость, головокружения.
- Распознавание симптомов, отражающих усиление ХСН: увеличение массы тела, усиление одышки, снижение толерантности к нагрузкам, появление отеков, повышенная утомляемость, тяжесть в правом подреберье.
- Роль ежедневного определения массы тела в обеспечении адекватного контроля застойных явлений при ХСН. Необходимость ежедневного взвешивания по утрам до завтрака в одной и той же одежде и на одних и тех же весах. Необходимость ежедневного внесения информации о результатах взвешивания в соответствующем разделе «Дневника самоконтроля пациента с СН». Необходимость сообщения об увеличении массы тела за неделю на 1,5 кг или более медицинскому работнику (врачу или медсестре) при условии отсутствия изменений в диете.

Диета при ХСН

- Основные диетические принципы при ХСН.
- Необходимость ограничения натрия до 2–3 грамм в сутки. Навыки распознавания продуктов с высоким и низким содержанием соли.
- Необходимость ограничения количества потребляемой жидкости до 1,5–2,0 литров в сутки.

- Целесообразность ограничения употребления напитков с содержанием кофеина до 2 доз в сутки.
- Необходимость полного отказа от алкоголя при наличии злоупотребления алкоголем в анамнезе. В остальных случаях необходимость ограничения до 2 доз в неделю (1 доза соответствует 12–14 г чистого алкоголя).

Медикаментозная терапия ХСН

- Основные группы препаратов, применяемых в лечении ХСН.
- Обсуждение необходимости приема препаратов разных групп.
- Обсуждение возможных побочных эффектов препаратов и необходимость своевременно сообщать о них врачу.
- Необходимость точного выполнения предписанной схемы приема препаратов.
- Необходимость отражения информации о получаемых препаратах в соответствующем разделе «Дневника самоконтроля пациента с СН».

Физические нагрузки при ХСН

- Положительные эффекты физических нагрузок у больных ХСН.
- Типы нагрузок и правила их выполнения при ХСН.
- Типы нагрузок, которых следует избегать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6 (3):606–19.
2. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace.* 2011 May;13 (Suppl 2):ii13–17.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93 (9):1137–46.
4. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is? *Eur Heart J.* 2001 Apr;22 (8):623–6.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004 Sep;25 (18):1614–9.
6. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2004;5 (1):4–7.
7. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001 Jun;3 (3):283–91.
8. Setoguchi S, Stevenson LW. Hospitalization in Patients with Heart Failure: Who and Why. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 27;54 (18):1703–5.
9. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12220 index admissions in Leicestershire 1993–2001. *Heart.* 2003 Jun;89 (6):615–20.
10. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 1990 Dec;38 (12):1290–5.
11. National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic Heart Failure: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care: Partial Update [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Aug. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
12. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)/ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10 (10):933–89.
13. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению Хронической Сердечной Недостаточности. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013;12 (7):379–472.
14. Bruggink-André de la Porte PWF, Lok DJA, Van Wijngaarden J et al. Hoes Heart failure programmes in countries with a primary care-based health care system. Are additional trials necessary? Design of the DEAL-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Aug;7 (5):910–20.
15. Bruggink-André de la Porte PWF, Lok DJA, Van Wijngaarden J et al. Hoes Added value of a physician-and nurse directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar failure study. *Heart.* 2007 Jul;93 (7):819–25.
16. Clark AM, Thompson DR. The future of management programmes for heart failure. *Lancet.* 2008;372 (9641):784–6.
17. Savard LA, Thompson DR, Clark AM. A meta-review of evidence on heart failure disease management programs: the challenges of describing and synthesizing evidence on complex interventions. *Trials.* 2011 Aug 16;12:194.
18. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Серединина Е.М., Беленков Ю.Н. Перспективы внедрения специализированных форм активного

- амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС». Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5 (6):268–71.
19. Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Банщиков Г. Т. И др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». Журнал Сердечная Недостаточность. 2007;8 (3):112–116.
 20. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995 Nov 2;333 (18):1190–5.
 21. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158 (10):1067–72.
 22. Weinberger M, Oddone EZ, Henderson WG. Does increased access to primary care reduce hospital readmissions? *N Engl J Med*. 1996 May 30;334 (22):1441–7.
 23. Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158 (10):1067–72.
 24. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M et al. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient-care program for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998 Aug;19 (8):1254–60.
 25. Jaarsma T, Halfens R, Huijjer Abu-Saad H et al. Effects of education and support on selfcare and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1999 May;20 (9):673–82.
 26. Blue L, Lang E, McMurray JJV et al. Randomized controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ*. 2001 Sep 29;323 (7315):715–8.
 27. McDonald K, Ledwidge M, Cahill J et al. Heart failure management: multidisciplinary care has intrinsic benefit above the optimization of medical care. *J Card Fail*. 2002 Jun;8 (3):142–8.
 28. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39 (1):83–9.
 29. Riegel B, Carlson B, Kopp Z et al. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 25;162 (6):705–12.
 30. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39 (3):471–80.
 31. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation*. 2002 Jun 18;105 (24):2861–6.
 32. Zanolta L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2003 Dec;5 (6):717–23.
 33. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44 (4):810–9.
 34. Shively M, Kodiath M, Smith TL et al. Effect of behavioral management on quality of life in mild heart failure: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2005 Jul;58 (1):27–34.
 35. Geers HCJ. Measuring and predicting medication adherence using dispensing data and patient beliefs. Available at: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/221955>
 36. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. Management of heart failure in primary care (the Improvement of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 2002 Nov 23;360 (9346):1631–9.
 37. Кошелева Н. А., Ребров А. П. Качество жизни и прогноз при различных подходах к ведению больных хронической сердечной недостаточностью. Доступно на: <http://www.science-education.ru/99-4850>
 38. McAlister F, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44 (4):810–9.
 39. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42 (7):1226–33.
 40. Boyd C, Leff B, Weiss C et al. The Johns Hopkins University. Multimorbidity Pattern Analyses and Clinical Opportunities: Congestive Heart Failure. Center for Health Care Strategies, Inc; December 2010. Available at: http://www.chcs.org/media/CHF_final.pdf

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 28/05/2014