

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Емельянов Алексей Владимирович

**Вклад цифрового удаленного мониторинга в повышение эффективности
лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой
фракцией выброса**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Кожевникова Мария Владимировна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	14
1.1.1. Эпидемиология, факторы риска и этиология хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса	14
1.1.2. Современное лечение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.....	15
1.2. Цифровой удаленный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	17
1.2.1. Современная модель неинвазивного цифрового удаленного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	21
1.2.2. Применение цифрового удаленного мониторинга для оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности.....	24
1.3. Заключение по Главе 1	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	30
2.2. Дизайн исследования	38
2.3. Методы обследования пациентов.....	43
2.3.1. Демографические и клинические данные.....	43
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	43
2.3.3. Инструментальные методы исследования	44
2.4. Контрольные точки. Первичная и вторичная конечные точки.....	47
2.5. Законодательная база для дистанционного мониторинга.....	48
2.6. Платформа для дистанционного мониторинга	49
2.7. Статистическая обработка данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
3.1. Эффективность и безопасность интенсивной титрации доз с помощью дистанционного мониторинга через 6 недель наблюдения.....	56

3.1.1. Достижение первичной конечной точки: дозы оптимальной медикаментозной терапии и достижение целевых уровней.....	56
3.1.2. Безопасность стратегии интенсивной титрации терапии с помощью дистанционного мониторинга	58
3.1.3. Дополнительные краткосрочные эффекты лечения	59
3.1.4. Комбинированная конечная точка: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (госпитализация, вызов бригады скорой медицинской помощи или назначение парентеральных петлевых диуретиков) и смертность от всех причин через 6 недель наблюдения.....	60
3.2. Сравнительный анализ параметров через 6 месяцев наблюдения.....	61
3.2.1. Изменение доз четырехкомпонентной терапии с 6 недель до 6 месяцев наблюдения.....	61
3.2.2. Отдаленные эффекты стратегии интенсивной титрации рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии с помощью цифрового удаленного мониторинга.....	63
3.2.3. Комбинированная конечная точка: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (госпитализация, вызов бригады скорой медицинской помощи или назначение парентеральных петлевых диуретиков) и смертность от всех причин через 6 месяцев наблюдения.....	67
3.3. Алгоритм интенсивной титрации терапии с помощью цифрового удаленного мониторинга.....	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
4.1. Стратегии ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.....	71
4.2. Проблемы титрации доз рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса	75
4.3. Ограничения исследования	81
4.4. Перспективы внедрения цифрового удаленного мониторинга	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86

ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По всему миру насчитывается 64,3 миллиона людей, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. В России, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 8,2%. Основные причины ХСН: артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2, 3]. У примерно половины пациентов наблюдается снижение фракции выброса левого желудочка (ХСНнФВ), что в двух третях случаев связано с ИБС. Смертность при ХСН сравнима с некоторыми онкологическими заболеваниями [4]. В России среднегодовая смертность среди пациентов с ХСНнФВ достигает 12%, а медиана выживаемости при ХСН I-II функционального класса (ФК) составляет 8,4 года, в то время как при ХСН III-IV ФК — всего 3,8 года [2].

Лечение ХСНнФВ направлено на снижение частоты госпитализаций и смертности, улучшение качества жизни и уменьшение симптомов. Основные лекарственные препараты включают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), валсартан + сакубитрил (АРНИ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГКТ2) [5]. Исследования показали, что рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия (РБМТ) снижает частоту госпитализаций и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 72% [6]. Однако в Российской Федерации только 47,6% пациентов с ХСНнФВ получают РБМТ через год наблюдения [7].

Отличительной особенностью лечения пациентов с ХСНнФВ является достижение целевых или максимально переносимых доз препаратов. Согласно обновленным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2023 года, рекомендуется стратегия интенсивной титрации с достижением целевых

дозировок течение 6 недель после выписки, что обеспечивает снижение смертности и повторных госпитализаций [8]. В основу данной рекомендации легли результаты исследования STRONG-HF [9]. Однако стратегия интенсивной титрации подвергается критике из-за сложностей мониторинга состояния пациентов и риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

В связи с этим актуальным является поиск новых методов ведения пациентов, способных преодолеть данные трудности. Одним из вариантов решения может быть цифровой удаленный мониторинг (ЦУМ).

Современные методы ЦУМ пациентов с ХСНнФВ включают инвазивные и неинвазивные подходы. Инвазивные методы обеспечивают высокую точность данных, но имеют свои недостатки: необходимость вмешательства, риск инфекции, зависимость от источника питания и высокую стоимость [10].

Неинвазивные методы, такие как мониторинг веса, артериального давления, ритма, пульса и насыщения крови кислородом гораздо популярнее и доступнее. Для их регистрации могут использоваться как простые домашние устройства, так и более сложные системы с передачей данных через телефонные звонки, голосовых помощников или по сети Интернет [11, 12, 13, 14, 15]. При этом современные технологии позволяют собирать как объективные, так и субъективные данные, обучать пациентов и проводить их реабилитацию [16, 17, 18].

Большинство исследований в области ЦУМ фокусируется на наблюдении пациентов с целью выявления ухудшений в их состоянии и профилактики декомпенсации ХСН [19]. Однако в последние годы накапливается всё больше данных, демонстрирующих эффективность применения ЦУМ для улучшения тактики лечения пациентов с ХСНнФВ. Тем не менее исследования в области оптимизации терапии проводятся в основном в центрах, специализирующихся на лечении ХСН, а сроки титрации остаются достаточно консервативными – от 3-х до 6-и месяцев.

Таким образом, оценка эффективности стратегии интенсивной титрации с помощью ЦУМ, а также разработка алгоритма оптимизации доз является

актуальным, востребованным и перспективным направлением повышения качества лечения пациентов с ХСНнФВ.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день продолжается активное изучение дистанционных методов наблюдения пациентов с ХСНнФВ. Результаты научных работ по данному направлению публикуются в журналах, находящихся в российских и международных базах данных. Тем не менее учитывая гетерогенность методов наблюдения, отсутствие работ, посвященных оптимизации доз в течение 6 недель с помощью ЦУМ, и алгоритма оптимизации, очевидна потребность в дальнейшем изучении данной тематики. С этой целью проводится настоящая диссертационная работа по оценке влияния ЦУМ на повышение эффективности лечения пациентов с ХСНнФВ.

Цели и задачи исследования

Целью данного исследования является оценка вклада цифрового удаленного мониторинга в повышение эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Оценить эффективность интенсивной титрации при помощи цифрового удаленного мониторинга в достижении оптимальных доз РБМТ в первые 6 недель после выписки из стационара у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН;
2. Оценить безопасность интенсивной титрации при помощи цифрового удаленного мониторинга в первые 6 недель после выписки из стационара у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН;
3. Изучить эффекты интенсивной титрации РБМТ в течение 6 недель с помощью цифрового удаленного мониторинга в отношении изменения N-

терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и эхокардиографических параметров у пациентов с ХСНнФВ после окончания титрации и через 6 месяцев наблюдения;

4. Определить и сопоставить частоту достижения комбинированной конечной точки: случаев декомпенсации ХСН (госпитализация, вызов бригады скорой медицинской помощи или назначение парентеральных петлевых диуретиков) и смерти от всех причин через 6 недель и 6 месяцев наблюдения в группах дистанционного мониторинга (ДМ) и стандартного наблюдения (СН);

5. Разработать алгоритм цифрового удаленного мониторинга с использованием персональных мессенджеров для пациентов с ХСНнФВ.

Научная новизна

Впервые осуществлялось дистанционное наблюдение для оптимизации лечения пациентов с ХСНнФВ с помощью чат-бота на базе персонального мессенджера.

Впервые показана возможность, эффективность и безопасность стратегии интенсивной титрации с помощью ЦУМ для достижения целевых доз РБМТ у пациентов с ХСНнФВ в течение 6 недель после выписки в российской популяции.

Впервые произведена оценка влияния наблюдения и интенсивной титрации с помощью чат-бота на клинический статус и прогноз пациентов с ХСНнФВ, а также сравнительный анализ с рутинной клинической практикой в РФ.

Впервые в РФ показано, что интенсивная титрация в течение 6 недель без дальнейшей оптимизации приводила к значительному улучшению прогноза в виде снижения частоты достижения комбинированной конечной точки – декомпенсации ХСН и смертности от всех причин.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость настоящей диссертационной работы состоит в обосновании и подтверждении на примере российской когорты пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, что первые 6 недель после выписки являются критическими для улучшения прогноза. Также на примере контрольной группы, продемонстрировано влияние феномена «терапевтической инертности».

Практическая значимость заключается в разработке, клинической апробации и демонстрации эффективности и безопасности методики ЦУМ в виде чат-бота для титрации РБМТ, что позволяет предложить эффективный инструмент для амбулаторного ведения пациентов с ХСН. Внедрение подобной технологии и разработанного алгоритма в клиническую практику может значительно усовершенствовать качество оказания медицинской помощи. Результаты исследования внедрены в кардиологическом отделении №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в виде дополнительного наблюдения пациентов после выписки из стационара, а также в образовательном процессе кафедры госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Методологические принципы основаны на цели и задачах исследования. Проведено проспективное рандомизированное интервенционное исследование. Проект исследования разработан с соблюдением законодательства РФ о правах пациентов и прошел процедуру одобрения локальным этическим комитетом. Участниками исследования стали пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, завершившие госпитальный этап лечения и находящиеся в стабильном состоянии на момент выписки из стационара. Дизайн исследования предполагал рандомизацию в группы стандартного

наблюдения и дистанционного мониторинга (интервенционная группа). Пациенты группы дистанционного мониторинга ежедневно передавали данные посредством ответа на вопросы, получаемые в мессенджер, о состоянии здоровья, уровнях АД, ЧСС, веса. При обнаружении отклонений устанавливался дополнительный контакт и коррекция терапии при необходимости. Ежеженедельно осуществлялся плановый телефонный контакт и титрация терапии. Контрольные точки оценивались через 6 недель и 6 месяцев после выписки. Фактические данные фиксировались на основе клинических наблюдений, а также общих и специализированных лабораторно-инструментальных методов обследования. Собранные данные подвергались количественному и качественному анализу с помощью методов статистического анализа. Результаты исследования были обобщены и систематизированы.

Личный вклад автора

Автор внес значительный вклад на всех этапах исследования: от постановки цели и задач до анализа и интерпретации результатов. Автор принимал участие в разработке платформы для ЦУМ и подготовке РИД (сертификат о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022661895 от 28.06.2022). Автором лично проводился скрининг 292 пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, госпитализированных в кардиологические отделения по поводу декомпенсации ХСН, после стабилизации состояния. В соответствии с критериями включения/невключения в исследование было включено 70 пациентов. Для пациентов группы ДМ ежедневно в течение 6 недель осуществлялась оценка состояния и переносимости лекарственной терапии. Автором проводилось обучение пациентов использованию системы ЦУМ и постоянная техническая поддержка, а также администрирование платформы ЦУМ. С каждым пациентом группы наблюдения осуществлялся телефонный контакт 1 раз в неделю в плановом порядке, и дополнительные телефонные контакты и очные консультации, в случае выявленных при ежедневном мониторинге отклонений. На основе данных мониторинга лично принималось решение о титрации доз препаратов или

коррекции лечения. Автор лично создал электронную базу данных, которая получила свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024624951. Автором проведена статистическая обработка данных, осуществлен анализ и синтез полученных результатов. По итогам исследования разработаны практические рекомендации и сформулированы выводы. Основные положения нашли отражение в выступлениях на международных и отечественных конференциях и научных статьях в российских и международных журналах.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение стратегии интенсивной титрации РБМТ с помощью цифрового удаленного мониторинга на базе персонального мессенджера у пациентов с ХСНнФВ позволило значимо увеличить частоту достижения целевых доз РБМТ, 33,3% пациентов достигло целевых доз по всем классам РБМТ.

2. Продемонстрирована безопасность интенсивной титрации с помощью цифрового удаленного мониторинга в виде отсутствия статистически значимых различий по частоте сердечных сокращений, систолическом артериальном давлении, уровне калия и скорости клубочковой фильтрации в группе ДМ исходно и через 6 недель наблюдения.

3. Увеличение доз РБМТ с помощью цифрового удаленного мониторинга в течение 6 недель после выписки привело к статистически значимому снижению уровня NT-proBNP, увеличению фракции выброса левого желудочка, снижению систолического давления в легочной артерии и количества пациентов с нарушением коллабирования нижней полой вены через 6 недель наблюдения.

4. Интенсивная титрация доз РБМТ и наблюдение с помощью цифрового удаленного мониторинга в течение 6 недель привели к снижению частоты достижения комбинированной конечной точки, состоящей из декомпенсации ХСН и смертельного исхода через 6 месяцев по сравнению с группой стандартного наблюдения.

5. В результате проведения исследования разработан алгоритм титрации РБМТ с помощью методов удаленного наблюдения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, что определяется поставленной целью, задачами и полученными результатами. Результаты данного исследования находятся в рамках области исследования специальности, а именно соответствуют пункту №14 паспорта (медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность диссертационной научно-квалификационной работы обеспечивается применением актуальных методов исследования и статистической обработки данных. Первичная документация была проверена. Результаты работы были доложены на региональных, всероссийских и международных научных мероприятиях: постерный доклад на международной конференции «ACC Asia 2024» в г. Дели, Индия (16-18.08.2024), устный доклад на Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2024» в г. Москва (07-09.12.2024), устный доклад на всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина-2025» в г. Самара (29.05.2025), постерный доклад на международном саммите «ESC Digital & AI Summit 2025» в г. Берлин, Германия (21-22.11.2025). На основании результатов исследования сформированы выводы и практические рекомендации.

Апробация состоялась 4 апреля 2026 года на заседании научно-практической конференции кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №18.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, 1 иная публикация, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде 108 страниц машинописного текста и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, содержащий 124 источника (27 отечественных и 97 зарубежных). Для улучшения восприятия материала диссертация сопровождается 19 таблицами и 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

1.1.1. Эпидемиология, факторы риска и этиология хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

ХСН становится осложнением многих ССЗ. Между тем, в развитых странах ее распространенность с поправкой на возраст снижается, отражая, вероятно, современные достижения в диагностике и лечении. Однако, из-за старения населения, общая заболеваемость продолжает увеличиваться [20]. По всему миру насчитывается около 64,3 миллиона человек, страдающих ХСН [1]. В Российской Федерации (РФ), согласно исследованию ЭПОХА-ХСН, проанализировавшем 19276 взрослых пациентов амбулаторно-поликлинического звена Европейской части РФ, распространенность ХСН составляет 8,2% случаев. Основными причинами ХСН являются АГ и ИБС [2, 3]. Примерно половина пациентов имеет сниженную фракцию выброса (ФВ), причиной которой в двух третях случаев является ИБС. Среди других причин выделяют миокардиты, злоупотребление алкоголем, кардиотоксичность химиопрепаратов, поражение сердца при лучевой терапии, генетические кардиомиопатии и пороки сердца [5]. Согласно анализу, проведенному в Шотландии и включившему 56658 пациентов, смертность при ХСН сопоставима со смертностью при некоторых онкологических заболеваниях, что только подчеркивает значимость проблемы для системы здравоохранения [4]. В РФ среднегодовая смертность при ХСНнФВ достигает 12%, а медиана времени дожития при ХСН I-II ФК составляет 8,4 года, при ХСН III-IV ФК – 3,8 года [2].

1.1.2. Современное лечение хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

Современное лечение пациентов с ХСНнФВ основано на снижении частоты госпитализаций и смертности, улучшении качества жизни и уменьшении симптомов заболевания. Для достижения поставленных целей применяются препараты, доказавшие свою эффективность в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и мета-анализах. Все они объединены в так называемый «квартет», «квадротерапию» или рекомендованную болезнь-модифицирующую терапию (РБМТ) и представлены иАПФ или АРНИ или БРА, ББ, АМКР и иНГКТ2 [5]. В зависимости от наличия или отсутствия признаков задержки жидкости к ним могут присоединяться диуретики. Согласно результатам систематического обзора и мета-анализа, проведенного Tromp et al. с 1987 по 2020 гг., именно РБМТ обеспечивает наибольшую эффективность и снижает частоту повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и смертность от ССЗ на 72% [6]. Тем не менее данные исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, проведенного в 141 исследовательском центре на территории 50 субъектов 8 федеральных округов РФ, и включившего 20000 пациентов, продемонстрировали, что только 21,6% пациентов с ХСНнФВ получают РБМТ на момент первого визита к врачу, однако уже к 3 визиту показатель увеличивается до 47,4%, но остается недостаточно высоким. Анализ частоты приема отдельных препаратов показал, что иАПФ/БРА/АРНИ были назначены 90,1% пациентов, ББ – 90,6%, АМКР – 87% и иНГКТ2 – 49,2% [7].

В отличие от многих других заболеваний, при лечении пациентов с ХСНнФВ важное место занимает подбор оптимальных доз указанных препаратов. И если для иНГКТ2 титрация не предполагается, то для иАПФ, ББ и АМКР предписаны дозы, доказавшие наибольшую эффективность в достижении вышеописанных целей лечения. В настоящее время порядок назначения препаратов преимущественно определяется фенотипом пациента, а сроки титрации в рекомендациях разных стран отличаются [21, 22, 23, 24, 25]. Обновление клинических рекомендации по

диагностике и ведению пациентов с ХСН Европейского общества кардиологов 2023 года рекомендует стратегию интенсивной титрации с достижением целевых значений дозировок в течение 6 недель после выписки из стационара, что обеспечивает значительное снижение смертности и количества повторных госпитализаций по сравнению с рутинной клинической практикой [8]. Данное положение основано на результатах исследования STRONG-HF, которое было опубликовано в конце 2022 года. Дизайн исследования предполагал включение пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, в стабильном состоянии накануне перед выпиской. Они были рандомизированы в группу интенсивной титрации и стандартного наблюдения. Пациенты группы интенсивной титрации выписывались с 50% дозами от целевых для блокаторов иАПФ/АРНИ/АРА, ББ и АМКР. Уже на второй неделе наблюдения доза препаратов доводилась до целевой. При ухудшении состояния, увеличении уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) или противопоказаниях к увеличению доз титрация могла быть отложена на неделю. Ведение пациентов продолжалось в течение 6 недель. Конечные точки оценивались через 180 дней наблюдения. В результате было получено статистически значимое снижение повторных госпитализаций из-за ХСН и смертности от всех причин при сопоставимом профиле безопасности. Частота НЛР была значимо выше, но число серьезных и фатальных событий было сопоставимо [9]. Возможность и эффективность применения стратегии интенсивной титрации в РФ были продемонстрированы в диссертационной работе Назарова, на примере работы скоропомощного центра по ведению пациентов с ХСН. За период госпитализации 38% пациентов были назначены половинные дозы РБМТ, а через 6 недель интенсивной титрации 34% достигли целевых доз. Основным клиническим ограничением для дальнейшего увеличения доз была гипотония (49%). Интенсивная медикаментозная терапия при выписке эффективно снижала риск смерти по всем причинам независимо от наличия остаточного и субклинического застоя [26]. Консенсус Американского колледжа кардиологов 2024 года по ведению

пациентов с ХСНнФВ рекомендует подбирать дозу при впервые выявленной ХСНнФВ так быстро, как это возможно, но не дольше 3 месяцев [27].

Тем не менее интенсивная стратегия титрации до сих пор подвергается критике из-за трудностей мониторинга за состоянием пациентов, риска развития НЛР, таких как гипотония и брадикардия, и сложности применения в повседневной клинической практике [28]. Решение данных проблем требует комплексного и современного подхода. Эффективность лечения и прогноз пациентов также зависят от многих других факторов: приверженности лечению, взаимодействия врач-пациент, обучения пациентов, преемственности между стационарным и амбулаторным звеном здравоохранения. Одним из возможных путей решения является применение дистанционного наблюдения.

1.2. Цифровой удаленный мониторинг пациентов с хронической сердечной недостаточностью

В настоящее время разработано большое разнообразие методов ЦУМ пациентов с ХСНнФВ. Их можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы ЦУМ позволяют с высокой точностью отслеживать параметры организма и регистрировать малейшие отклонения. В качестве оптимальных и информативных маркеров декомпенсации ХСН применяется давление в легочной артерии, правом желудочке или левом предсердии, сердечный ритм и проводимость и биоимпеданс легочной ткани [29]. Тем не менее все они имеют очевидные недостатки: необходимость оперативного вмешательства, потенциальный источник инфекции, зависимость от источника питания и достаточно высокая стоимость [10]. В связи с этим их применение ограничивается, преимущественно, пациентами высокого риска, требующими тщательного наблюдения.

Неинвазивные методы лишены вышеперечисленных недостатков и поэтому приобрели широкую популярность. Мониторинг веса, артериального давления (АД), ритма, пульса и сатурации – все это доступно широкому кругу пациентов. Параметры могут регистрироваться простыми приборами или быть частью более

сложных устройств, а полученная информация может собираться с помощью простого телефонного звонка медсестры или голосового помощника, передаваться автоматически или вручную благодаря программному обеспечению с доступом в интернет [11, 12, 13, 14, 15]. В обзоре Султыговой и др. было показано, что телемониторинг только АД связан с повышением эффективности контроля АД и снижением частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, что обуславливает экономическую эффективность метода, несмотря на затраты на оборудование и инфраструктуру [30]. Уровень развития современных технологий позволяет оценивать субъективные и объективные данные, обмениваться информацией, обучать пациентов и проводить реабилитацию [16, 17, 18].

Одной из первых работ было исследование Rich et al., показавшее эффективность мультидисциплинарного наблюдения (МДН) пациентов старше 70 лет. МДН состояло из обучения, консультаций с социальной службой и кардиологом-гериатром, а также включало дополнительные контакты и телефонные звонки. Оказалось, что такой подход снижает число повторных госпитализаций, в том числе из-за декомпенсации ХСН, улучшает качество жизни и снижает экономические затраты [31]. Исследование Fonarow et al. среди пациентов с ХСН III–IV ФК и кандидатов на трансплантацию подтвердило положительное влияние МДН. В него входило обучение пациента и членов его семьи, визиты и телефонные звонки, что улучшило ФК, снизило частоту повторных госпитализаций и позволило сэкономить 9800 долларов на каждого пациента [32]. В свою очередь Cline et al. с помощью обучения и ЦУМ медсестрой продемонстрировали увеличение времени до повторной госпитализации, однако это не повлияло на выживаемость [33]. В 2004 году McAlister и et al. был представлен систематический обзор, в который вошло 29 исследований и 5039 пациентов. Анализ данных показал, что только МДН влияет на частоту повторных госпитализаций и смертность. В то же время исследования, направленные на улучшение самообслуживания не повлияли на смертность, а телефонные звонки для оценки состояния с рекомендациями обратиться к врачу при ухудшении оказали положительное влияние только на частоту госпитализаций из-за декомпенсации

ХСН [34]. В 2005 году было опубликовано РКИ TEN HMS, в которое вошли пациенты с ХСНнФВ после эпизода декомпенсации. Они были рандомизированы в 3 группы. Первая группа находилась под ЦУМ и передавала информацию о массе тела, АД, частоте сердечных сокращений (ЧСС) и сердечном ритме с помощью специальных устройств. Пациенты второй группы наблюдались обученными медсестрами с помощью телефонных звонков. Третья группа пациентов находилась под стандартным наблюдением. Не было различий в смертности и частоте госпитализаций в палату интенсивной терапии, однако в первых двух группах годовая смертность оказалась ниже, чем в третьей группе [35]. В 2007 году появились результаты российского исследования «ШАНС». В нем оценивалась эффективность обучения пациентов и дальнейшего наблюдения посредством телефонных звонков и трех очных визитов в течение 12 мес. Было получено снижение смертности от всех причин и госпитализаций из-за декомпенсации ХСН, увеличение дистанции ходьбы по 6-минутному тесту, снижение потребности в диуретической терапии и улучшение качества жизни. При этом показано снижение относительного риска смерти на 37% [36].

К сожалению, МДН невозможно реализовать без обученных специалистов. Это, в свою очередь, оказывает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения и медицинский персонал, требует дополнительных финансовых затрат на обучение и оплату труда. Поэтому продолжался поиск более простых методов наблюдения. В одном из мета-анализов было проанализировано 20 РКИ с участием 6258 пациентов и 12 когортных исследований, куда вошло 2354 пациента. Результаты показали эффективность ЦУМ в виде снижения смертности и повторных госпитализаций, однако определенное влияние могли оказать работы с применением МДН, которые также вошли в анализ [37]. Последующие работы также показали неоднозначные результаты. Chaudhry et al. использовали ЦУМ на основе телефонных звонков для получения информации о жалобах и массе тела и консультаций с врачом. Это не оказало влияния на частоту госпитализаций и смертность от всех причин [38]. В исследовании TIM-HF ЦУМ проводился устройствами для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), АД и массы тела, а

данные передавались по протоколу Bluetooth. Смертность от всех причин и ССЗ, число госпитализаций из-за декомпенсации ХСН значимо не различались между группами [39]. В другом РКИ – ТЕНАФ – использовалось устройство с дисплеем и 4-мя клавишами. Отслеживались данные АД и ЧСС и ответы на опросник с предустановленными вопросами. Информация отображалась на рабочем столе медсестры. Консультации проводились в случае отклонений в параметрах. Различий в частоте госпитализаций и смертности выявлено не было, однако сократилось количество контактов с медсестрой [40]. Были и работы с положительными результатами. В исследовании ТЕМА-НФ, посвященном мониторингу параметров АД, ЧСС и массы тела, данные передавались с помощью устройств, соединенных по каналу Bluetooth с телефоном. При отклонении в показателях врач получал уведомление и определял дальнейшую тактику. Было получено значимое снижение смертности от всех причин, уменьшение дней, потерянных из-за госпитализации, диализа или смерти и тенденция к сокращению числа повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [41]. В 2015 году Inglis et al. представили результаты систематического обзора, в котором проанализировали 41 исследование: 25 было посвящено телефонным звонкам и 18 — неинвазивному ЦУМ. Авторы пришли к заключению, что дистанционные технологии могут оказывать положительное влияние на смертность от всех причин и госпитализации из-за декомпенсации ХСН, а также повышать качество жизни, улучшать самообслуживание и информированность о заболевании. Пациенты, в том числе пожилые, с легкостью осваивали новые инструменты наблюдения и показывали высокую степень удовлетворённости. Тем не менее авторы данной работы обратили внимание на разнородность исследований и их влияния на конечные точки [42]. Результаты РКИ BEAT-НФ вновь не оправдали ожиданий. Наблюдение осуществлялось с помощью телефонных звонков и ЦУМ. Через звонки проводилось дополнительное обучение пациентов, а в процессе ЦУМ регистрировались АД, ЧСС, симптомы и масса тела. Анализировали данные обученные медсестры, которые также выполняли телефонные звонки пациентам. Было продемонстрировано отсутствие значимых различий в смертности и

госпитализациях, но повысилось качество жизни [43]. В 2017 году Гребенникова и соавторы показали эффективность мобильного приложения для улучшения способности к самопомощи. Было показано снижение среднего балла по российской версии Европейской шкалы оценки способности к самопомощи пациентов с ХСН [44]. Одними из важнейших стали результаты исследования TIM-HF2. В него вошли пациенты с ХСН II–III ФК и ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (или $>45\%$, если была потребность в диуретической терапии), госпитализированные из-за декомпенсации в течение 12 месяцев до включения. ЦУМ привел к снижению длительности госпитализаций и смертности от всех причин, но не повлиял на смертность от ССЗ [45]. В анализе, проведенном Мареевым и соавторами, также были получены противоречивые данные. Среди основных проблем авторы выделяют низкую приверженность технологиям, применение параметров с недостаточной чувствительностью и включение в некоторые работы стабильных пациентов, не требующих ЦУМ [46]. Мета-анализ Zhu et al. с участием 10981 пациентов в период с 1999 по 2018 год показал снижение повторных госпитализаций, смертности, а также длительности пребывания в стационаре. В данной работе вновь подчеркнута гетерогенность исследований и подтверждена эффективность МДН [19]. Результаты систематического обзора ЦУМ с 2010 по 2020 год, проведенного Насоновой и соавторами, также продемонстрировали неоднозначную эффективность ЦУМ [47]. Все это требует значительного улучшения методов наблюдения и их стандартизации. Тем не менее неинвазивный ЦУМ в 2021 году включили в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [20].

1.2.1. Современная модель неинвазивного цифрового удаленного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Современный неинвазивный ЦУМ состоит из нескольких этапов: сбор данных и обратная связь, хранение и обработка, анализ и интерпретация [29]. Наибольшую важность представляет именно первый этап – взаимодействие

пользователя с устройством или платформой – что описывает так называемая проблема «последней мили». Для успешного внедрения ЦУМ крайне важно обеспечить удобство, простоту и легкость для пациента, потому что от этого зависит эффективность всего наблюдения [48].

В связи с этим широкую распространенность приобрели приложения, возможности которых практически безграничны: персональные помощники с обратной связью, сбор данных вручную или с помощью интеграции с домашними устройствами, обучение, в том числе в игровой форме, реабилитация и многое другое. Результаты исследований демонстрируют хорошую приверженность и удовлетворенность пациентов, улучшение способности к самопомощи, снижение повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН и смертности от всех причин. Однако любое приложение требует постоянной поддержки, оптимизации под разные операционные системы и ограничено распространенностью смартфонов и цифровой грамотностью населения. К тому же установка дополнительного приложения может вызывать негативную реакцию из-за вторжения в личную жизнь через персональное устройство [49, 50, 51, 52, 53].

В связи с этим сохраняют популярность другие, в том числе более простые способы сбора данных, требующие минимальных навыков владения. Примером может быть телемедицинский хаб, подключенный ко всем необходимым устройствам. После однократной настройки все данные автоматически передаются врачу, а пациент может вести привычный образ жизни. Одно из фундаментальных исследований в области ЦУМ пациентов с ХСН посвящено именно такому формату наблюдения. Исследование HERMeS проводилось в 10 центрах по всей Испании. В него вошло 506 пациентов с ХСН старше 18 лет, госпитализированные за последние 30 дней из-за декомпенсации СН. Они были рандомизированы в 2 группы: группу телемониторинга и стандартного наблюдения. Пациенты из группы вмешательства пользовались специальной платформой и передавали информацию о весе, ЧСС, АД и симптомах. При отклонении указанных параметров с пациентом устанавливался контакт с помощью телеконсультации в удобной для пациента форме. Пациенты контрольной группы находились под стандартным наблюдением, согласно

принятым в центре алгоритмам. Конечной точкой послужила комбинированная конечная точка в виде смертности от ССЗ и ухудшение ХСН через 6 месяцев. Результатом стало снижение риска на 59%. При отдельном анализе получено снижение риска смерти на 50% и ухудшения ХСН на 64% [54].

Эффективностью обладают и различные опросники, позволяющие собирать информацию в удобной для пациента форме – с помощью телефонного звонка или обмена сообщениями. Такой формат является хорошей альтернативой для тех, кто в силу предпочтений или возможностей не желает использовать технологичные методы удаленного наблюдения, для пациентов пожилого возраста, не использующих смартфоны или не владеющих ими на должном уровне, а также в регионах и странах с низким уровнем социального и экономического развития [55, 56, 57]. К тому же современные технологии позволили значительно улучшить весь процесс наблюдения. Так в исследовании TELESAT-HF наблюдение за пациентами основной группы осуществлялось в смешанном формате: сбор жалоб и показателей веса осуществлялся либо с помощью web-интерфейса, либо посредством телефонного звонка в зависимости от предпочтений пациента. В анализ было включено 5357 пациентов из основной группы и 13525 пациентов из группы стандартного наблюдения. Было получено статистически значимое снижение смертности от всех причин, частоты обращений за экстренной медицинской помощью и уменьшение времени, проведенного в стационаре [58].

Благодаря голосовым ассистентам и чат-ботам стало возможно получать субъективную и объективную информацию в форме привычного общения, не оказывая при этом дополнительной нагрузки на медицинский персонал [59, 60, 61, 62]. Опубликованные работы показывают высокую удовлетворенность, повышение качества жизни и снижение количества обращений за медицинской помощью [63]. К недостаткам можно отнести широкую вариабельность ответов, большое разнообразие вариантов опросников, малые выборки и короткий период наблюдения.

Появление искусственного интеллекта, повышение доступности медицинской помощи и технологий, а также постепенное накопление данных позволят со временем преодолеть данные трудности.

1.2.2. Применение цифрового удаленного мониторинга для оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности

Несмотря на то, что большинство исследований по ЦУМ направлено на простое наблюдение за пациентами для прямого предупреждения повторных госпитализаций и снижения смертности, накапливается все больше данных, свидетельствующих об эффективности применения ЦУМ для оптимизации лечения пациентов с ХСНнФВ. Первой попыткой было исследование PHARM, проведенное в 1999 году, с участием пациентов с ХСН с ФВ <45%. Наблюдение осуществлялось клиническим фармакологом с помощью телефонных звонков. При этом оценивалось состояние пациентов, проводилось их информирование и обучение, а также осуществлялись консультации с лечащим врачом и оптимизация лечения. Доза иАПФ в основной группе оказалась выше, чем в группе сравнения, при сопоставимой частоте назначения. При этом получено снижение смертности от всех причин и частоты событий, связанных с ХСН [64]. В другом исследовании, опубликованном в 2004 году, 70 пациентов с помощью телефонного звонка передавали данные о своем весе, параметрах гемодинамики и симптомах 3 раза в день. Ведение осуществлялось обученными медицинскими сестрами, которые консультировали, обучали пациентов и увеличивали дозу карведилола каждые 2 недели. У 71% пациентов удалось достичь целевой дозы в 25 мг 2 раза в день примерно за 8 недель. При этом за все время наблюдения не было зарегистрировано ни одной госпитализации [65]. В 2006 году были представлены результаты другого исследования с применением системы для удаленного наблюдения the TeleWatch, разработанной в Университете Джона Хопкинса и предназначенной для коммуникации с пациентом и записи информации о состоянии его здоровья. В нем приняло участие 49 пациентов, которые были рандомизированы в группу

вмешательства с ежедневным телемониторингом и в группу сравнения, которая только посещала клинику дважды в неделю. В процессе наблюдения всем участникам проводился подбор дозы карведилола. Не было получено статистически значимой разницы в конечной дозе препарата, но в группе ЦУМ срок титрации был значимо короче (33,6 дней против 63,7 дней, $p < 0,0001$). При этом в ходе исследования было зарегистрировано 5 серьезных НЛР, 4 из которых были в группе телемониторинга ($p = 0,29$) [66]. В 2010 году было представлено еще одно исследование по оптимизации дозы бета-блокаторов. В него вошло 57 пациентов с ХСН, рандомизированные в группу стандартного наблюдения и группу телемониторинга. Пациентов наблюдали специалисты по лечению ХСН в течение 12 месяцев, что привело к значимому увеличению доз бета-блокаторов, статинов и АМРК, а также к снижению комбинированной конечной точки в виде смертности и повторных госпитализаций из-за ХСН [67].

Большая же часть работ по оптимизации доз препаратов для лечения ХСН с помощью ЦУМ пришлась на последние 5 лет. Исследование SUPPORT-HF2 было проведено в семи клинических центрах Великобритании и включило 202 пациента с ХСНнФВ. Пациенты, рандомизированные в основную группу, получали дополнительную регулярную обратную связь по телефону для поддержания самоконтроля, а врачи первичной медико-санитарной помощи получали электронные инструкции об особенностях ведения пациентов в зависимости от результатов лабораторных исследований. Улучшений в частоте назначения РБМТ получено не было [68]. В современную эпоху цифровых технологий появляется все больше приложений для смартфонов, облегчающих прямое общение между людьми, в том числе в виде видеоконсультаций между врачами и пациентами. Desai et al. предложили программу дистанционной оптимизации, осуществляемую диспетчерами, медсестрами и фармацевтами под наблюдением специалистов по лечению ХСН. Коррекция медикаментозной терапии осуществлялась в течение 3-х месяцев в соответствии с алгоритмом последовательного поэтапного титрования, разработанным на основе рекомендаций Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации кардиологов. Состояние пациентов оценивалось с

помощью ежедневного мониторинга АД и оценки лабораторных показателей через неделю после каждого увеличения доз. Такой формат телемониторинга привел к значимому увеличению частоты назначения иАПФ (с 138 [70,1%] до 170 [86,3%] пациентов; $p < 0,001$) и ББ (с 152 [77,2%] до 181 [91,9%] пациентов; $p < 0,001$), но не повлиял на АМКР (с 51 [25,9%] до 60 [30,5%] пациентов; $p = 0,14$). При этом также увеличились дозы каждого класса препаратов. В контрольной группе не было значимых изменений в терапии. Недостатками исследования были отсутствие рандомизации и неравномерное распределение пациентов: в группу мониторинга было включено 197 пациентов, а в группу контроля – 892 пациента. Это повлияло на сопоставимость двух групп и привело к тому, что группа контроля оказалась объективно тяжелее: статистически значимо старше, имела более низкие показатели АД и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чаще страдала фибрилляцией предсердий (ФП) и реже наблюдалась специалистами по лечению ХСН [69]. В том же году были представлены результаты другого РКИ, проведенного Artanian et al. В данной работе пациенты группы ЦУМ проводили ежедневную регистрацию веса, АД, ЧСС и симптомов. Все данные передавались через специальное приложение на мобильном телефоне вручную либо посредством Bluetooth-соединения. После 6 месяцев наблюдения у 86% пациентов группы вмешательства удалось достичь целевых доз РБМТ, в то время как в группе сравнения данный показатель достиг только 48%. При этом медиана времени достижения составила 11 недель для основной группы и 18,8 недель для группы контроля. Улучшение лечения позволило снизить количество посещений врача на 54,5%, но значимо не повлияло на частоту госпитализаций. Тем не менее стоит отметить небольшое количество включенных пациентов – 42 участника – и отсутствие анализа НЛР и дозы диуретиков [70]. В другом РКИ – EPIC-HF – телемедицинские технологии применялись для повышения вовлеченности и мотивации пациентов, а также оценивалась их роль в эффективности титрации доз РБМТ. Пациент просматривал образовательное 3-минутное видео и получал чек-лист со списком лекарственных средств, их названиями и целевыми дозами с целью повышения осведомленности о проводимом лечении. Информация поступала за 1

неделю, за 3 дня и за 24 часа до планового посещения кардиолога. Конечные точки оценивались через 30 дней после включения в исследование. В каждую группу было включено по 145 пациентов. Вмешательство привело к тому, что почти у половины (49%) пациентов из основной группы проводилась оптимизация лечения, включающая добавление какого-либо класса препаратов или увеличение дозы РБМТ, против 29,7% в группе контроля ($p = 0,001$). К сожалению, это значимо не повлияло на смертность и количество повторных госпитализаций [71]. В другой работе, опубликованной Romero et al., оптимизация доз РБМТ также осуществлялась под ежедневным контролем показателей ЧСС, АД и веса, передаваемых с домашних устройств беспроводным способом. Оценка переносимости лекарственных препаратов и титрация дозировок проводилась посредством телефонного звонка каждые 2–4 недели в течение 6 месяцев. В исследовании приняло участие 59 пациентов. Для определения качества лечения была введена 8-бальная шкала 4-GDMT. Через 6 месяцев наблюдения в группе ЦУМ рост по данной шкале составил 64,4% по сравнению с 56,5% в группе стандартного лечения ($p = 0,01$). Через 12 месяцев рост в основной группе составил уже 74,9% против 62,1% в группе контроля. При этом группы не различались по частоте НЛР, госпитализаций и смертности [72]. В другом РКИ по названию ADMINISTER применялся многокомпонентный подход, состоящий не только из сбора данных о ЧСС, АД и симптомах, но и получении результатов лабораторных исследований, обучении пациентов, информировании, и рекомендаций по оптимизации лечения с помощью платформы Castor EDC. Спустя 12 недель после включения в исследование проводилась плановая повторная консультация через видеозвонок или звонок по телефону. Исследование также продемонстрировало эффективность ЦУМ: получены более значимые изменения в дозе РБМТ ($p < 0,001$) за более короткий промежуток времени ($p < 0,01$). В основной группе оптимальные дозировки были подобраны у 28,2% пациентов, а в группе сравнения – у 6,9% пациентов ($p < 0,01$). Не было различий в качестве жизни и удовлетворенности пациентов. Количество эпизодов гиперкалиемии, снижения СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и госпитализаций по причине декомпенсации ХСН также оказалось

сопоставимым [73]. В 2024 году были представлены результаты исследования The Medly-Titrate, куда было включено 108 пациентов, находящихся не на оптимальных дозах РБМТ, при отсутствии госпитализаций за последний месяц. Наблюдение осуществлялось специалистами кардиоцентра в течение 6 месяцев. В основной группе коррекция дозировок проводилась каждые 2 недели на основе параметров гемодинамики и симптомов, получаемых с помощью программы Medly RPM, а группа сравнения находилась под стандартным наблюдением. Дистанционная титрация значительно увеличила число пациентов, достигших целевых доз препаратов, и дозы каждого класса препаратов, уменьшив при этом время титрации. Это привело к снижению госпитализаций по всем причинам, но не повлияло на смертность, количество обращений за скорой медицинской помощью и госпитализаций по причине ХСН, а также на уровень NT-proBNP, ФВ ЛЖ и ФК по NYHA [74].

1.3. Заключение по Главе 1

ХСН остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Важное место в лечении пациентов отводится назначению РБМТ и достижению целевых или максимально переносимых доз, что играет ключевую роль в обеспечении максимально возможного терапевтического эффекта. Тем не менее существуют барьеры, препятствующие качественному лечению. И одним из способов решения может стать дистанционный мониторинг, которые приобретает все большую популярность. Большинство исследований в этой области направлено на мониторинг пациентов, а исследования, посвященные удаленной титрации доз, проводились в специализированных клиниках по лечению ХСН, где частота титрации РБМТ гораздо выше, чем в рутинной клинической практике. Поэтому эффективность и безопасность дистанционных методов оптимизации была сопоставима с личным визитом пациентов в данные центры, что, тем не менее только подтверждает возможность применения данных методов титрации доз. Однако репрезентативность данных и возможность их экстраполяции на

клиническую практику остается дискуссионной. Несмотря на появление в европейских рекомендациях стратегии интенсивной титрации в течение 6 недель после выписки из стационара, исследования последних лет продолжают придерживаться трех- или шестимесячного периода оптимизации. В то же время работы, посвященные оценке эффективности интенсивной титрации с помощью дистанционных технологий, до сих пор не представлены. Также стоит обратить внимание на то, что многие представленные работы не описывают изменения в диуретической терапии, что имеет немаловажное влияние на частоту госпитализаций из-за ХСН и качество жизни пациентов.

Применение различных методов телемедицины уже сейчас позволяет эффективно и безопасно подбирать дозы препаратов, отслеживать состояние пациентов, при этом снижая нагрузку на медицинский персонал. Внедрение такого подхода в клиническую практику позволит улучшить эффективность и безопасность титрации, значительно упростит ведение пациентов, особенно в отдаленных регионах страны, улучшит качество их жизни и сэкономит ресурсы здравоохранения. Принимая во внимание недостаточный уровень титрации в РФ и по всему миру, повышение качества подбора оптимальных доз может значительно улучшить прогноз пациентов с ХСНнФВ, особенно с применением стратегии интенсивной титрации. Тем не менее только 20% от всего многообразия технологий для ЦУМ соответствуют требованиям регуляторных органов и проводят клинические испытания [75].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В процессе первичного скрининга было отобрано 292 пациента, соответствующих критериям включения. 170 пациентов не было включено в связи с наличием критериев невключения, их распределение представлено в таблице 1. Еще 52 пациента отказалось от участия в исследовании (рисунок 1).

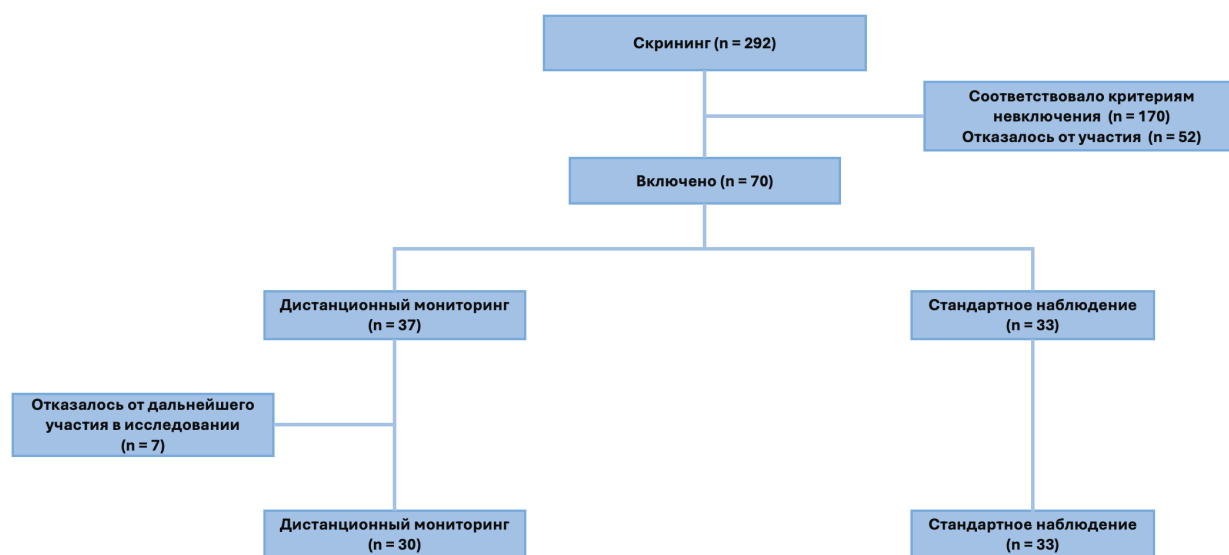


Рисунок 1 – Диаграмма набора пациентов в исследование (авторский рисунок)

Таблица 1 – Распределение пациентов по критериям невключения

Критерий невключения	Количество пациентов, n (%)
Активные злокачественные новообразования	30 (17,65%)
Острая недостаточность мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака за последние 3 месяца	1 (0,58%)
Цирроз печени	1 (0,58%)
Острые и хронические инфекционные заболевания в фазе обострения	14 (8,24%)
Психические заболевания и недееспособность	5 (2,94%)
Злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ	27 (15,88%)

Продолжение Таблицы 1

Серьезные проблемы со зрением и/или слухом, ограничивающие возможность ведения пациентов и проведение дистанционного мониторинга	1 (0,58%)
Документированная непереносимость и/или противопоказания к иАПФ/АРНИ/БРА и/или ББ и/или АМКР и/или иНГКТ-2	2 (1,18%)
Значимые заболевания легких, способствующие одышке пациентов	2 (1,18%)
Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или кардиохирургическая операция, или имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии в течение 3 месяцев, или чрескожное транслюминальное коронарное вмешательство в течение 1 месяца до скрининга	4 (2,36%)
Дистиреоз в стадии субкомпенсации	1 (0,58%)
Амилоидоз сердца	2 (1,18%)
Трансплантация сердца в анамнезе или нахождение в листе ожидания на трансплантацию, а также использование или планирование имплантации устройства для механической поддержки желудочков	2 (1,18%)
Неспособность выполнить все требования из-за социальных или финансовых проблем или несоблюдения медицинских схем в анамнезе	33 (19,4%)
Снижение способности пациента понимать и/или соблюдать инструкции протокола или последующие процедуры.	45 (26,49%)
Всего	170 (100%)
Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа	

В результате было отобрано 70 пациентов и сформировано две группы: ДМ и группа СН. В основную группу исследования было включено 37 пациентов с ХСНнФВ, которым в течение 6 недель проводился подбор доз РБМТ с помощью платформы для ЦУМ. Группу контроля составило 33 пациента, наблюдение за которым осуществлялось врачами первичного амбулаторного звена. В течение первой недели наблюдения 7 пациентов из группы ДМ отказалось от дальнейшего участия в исследовании в связи с нежеланием участвовать в ЦУМ. Таким образом дальнейший анализ проводился для 30 пациентов из группы ДМ и 33 пациентов из группы СН.

Группы были сопоставимы по демографическим параметрам, тяжести ХСН и принимаемой терапии. Большую часть пациентов в обеих группах составили мужчины: 72,7% в контрольной группе и 73,3% в основной. Средний возраст в группе ДМ составил 60,43 лет, а в группе СН – 63,55 года. Индекс массы тела был сопоставим и оказался выше референсных значений в обеих группах, однако необходимо принимать во внимание возможность неполной компенсации отечного синдрома на момент включения. Исходные ЧСС и систолическое АД не различались между группами и соответствовали допустимым значениям для начала титрации РБМТ. Основной причиной ХСНнФВ была ишемическая болезнь сердца, которая встречалась у 60% пациентов в группе ДМ и у 72,7% - в группе СН. Среди коморбидных состояний у пациентов обеих групп отмечались: артериальная гипертензия, ФП, ожирение или избыточная масса тела и хроническая болезнь почек. При анализе распределения пациентов по степени превышения массы тела оказалось, что в группе ДМ было больше пациентов с ожирением 3 степени, тогда как в группе СН – с избыточной массой тела. Примерно половина пациентов имела сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе: 10 (33,3%) пациентов в группе ДМ, 18 (54,5%) пациентов в группе СН.

При сравнении лабораторных параметров в группе ДМ отмечены более высокие уровни холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, что согласуется с более высокой частотой ожирения в данной группе.

Стоит отметить исходную тяжесть состояния включенных в исследование пациентов. В 87,9% случаев в группе СН и 80% случаев в группе ДМ пациенты имели III-IV ФК ХСН по NYHA. Более половины всех включенных в исследование пациентов были отнесены к стадии 2Б по классификации Стражеско-Василенко. В обеих группах отмечался высокий исходный уровень NT-proBNP, который оказался сопоставим с пациентами, включенными в исследование STRONG-HF. В данном исследовании он составлял 4120,8 пг/мл в группе интенсивной титрации и 3929,2 пг/мл в группе стандартного наблюдения [9]. Общая сравнительная клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа		p-value
	Группа СН (n = 33)	Группа ДМ (n = 30)	
Мужской пол, n (%)	24 (72,7%)	22 (73,3%)	1,000
Возраст, лет	62,00 [57,00; 72,00]	62,00 [52,50; 67,00]	0,401
ИМТ, кг/м ²	28,7 [25,1; 31,1]	30,6 [26,7; 36,0]	0,180
ЧСС, уд/мин	76 [70;88]	78 [70;84]	0,741
САД, мм рт.ст.	120 [115;130]	120 [120;130]	0,274
Стадии по Стражеско-Василенко, n (%):			0,110
2А	10 (30,3%)	15 (50,0%)	
2Б	23 (69,7%)	15 (50,0%)	
ФК по NYHA, n (%):			0,384
I	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
II	3 (9,1%)	6 (20,0%)	
III	26 (78,8%)	23 (76,7%)	
IV	3 (9,1%)	1 (3,3%)	
ИБС, n (%)	24 (72,7%)	18 (60,0%)	0,285
АГ, n (%)	30 (90,9%)	25 (83,3%)	0,462
ФП, n (%)	25 (75,8%)	21 (70,0%)	0,777
СД/НТГ, n (%)	18 (54,5%)	10 (33,3%)	0,164
Ожирение, n (%):			0,048*
Избыточная масса тела	10 (30,3%)	3 (10,0%)	
1 степень	9 (27,3%)	6 (20,0%)	
2 степень	2 (6,1%)	4 (13,3%)	
3 степень	4 (12,1%)	12 (40,0%)	
Анемия, n (%)	5 (15,2%)	4 (13,3%)	1,000
ХБП, n (%):			0,551
С1	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
С2	12 (36,4%)	11 (36,7%)	
С3а	6 (18,2%)	10 (33,3%)	
С3б	12 (36,4%)	8 (26,7%)	
ЧКВ, n (%)	8 (24,2%)	7 (23,3%)	1,000
АКШ, n (%)	3 (9,1%)	3 (10,0%)	1,000
Имплантация устройств, n (%)	4 (12,1%)	2 (6,7%)	0,674
Химиотерапия или лучевая терапия, n (%)	2 (6,1%)	1 (3,3%)	1,000
Гемоглобин, г/л	137,00 [128,00; 148,00]	142,50 [129,00; 157,00]	0,231
Глюкоза, ммоль/л	6,11 [5,20; 7,3]	5,66 [5,1; 6,61]	0,438

Продолжение Таблицы 2

Мочевая кислота, ммоль/л	462,30 [365,30; 551,28]	405,30 [331,00; 477,10]	0,084
NT-proBNP, пг/мл	4061 [2084; 7871]	3409,5 [2233,5; 6126,25]	0,509
Калий, ммоль/л	4,55 [4,09; 4,66]	4,60 [4,38; 4,89]	0,193
СКФ, мл/мин/1,73м ²	50 [39; 73]	57 [44; 66,5]	0,746
Холестерин, ммоль/л	3,18 [2,77; 4,04]	3,88 [3,26; 4,32]	0,032*
Триглицериды, ммоль/л	0,98 [0,84; 1,09]	1,14 [0,95; 1,44]	0,028*
ЛПНП, ммоль/л	1,83 [1,43; 2,47]	2,33 [1,85; 2,86]	0,046*
иАПФ/АРНИ/БРА, n (%)	32 (97,0%)	30 (100,0%)	1,000
ББ, n (%)	33 (100,0%)	27 (90,0%)	0,102
АМКР, n (%)	31 (93,9%)	28 (93,3%)	1,000
иНГКТ-2, n (%)	29 (87,9%)	29 (96,7%)	0,357
Петлевые диуретики, n (%)	31 (93,9%)	27 (90,0%)	0,646
Дигоксин, n (%)	9 (27,3%)	3 (10,0%)	0,112
Антикоагулянты, n (%)	27 (81,8%)	23 (76,7%)	0,758
Антиагреганты, n (%)	10 (30,3%)	7 (23,3%)	0,581
Нитраты, n (%)	1 (3,0%)	1 (3,3%)	1,000
Антиаритмические препараты, n (%)	3 (9,1%)	5 (16,7%)	0,462
Гиполипидемические препараты, n (%)	27 (81,8%)	24 (80,0%)	1,000
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП - кардиомиопатия; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа			

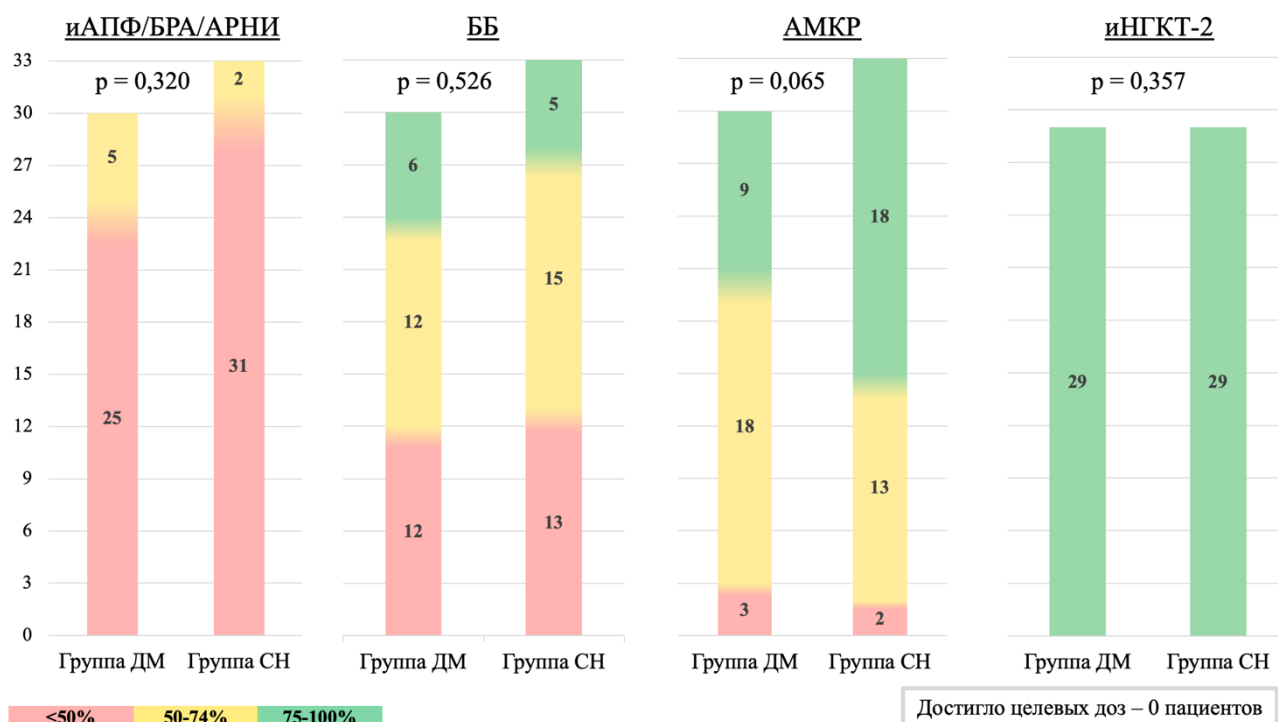
Анализ данных, полученных при поступлении в стационар, показал, что основными жалобами пациентов были одышка, периферические отеки и/или асцит, сердцебиение и слабость. Среди других жалоб были головокружение, кашель и повышение АД. При этом соотношение жалоб между группами значимо не различалось (таблица 3).

Таблица 3 – Исходные жалобы, предъявляемые пациентами

Жалобы	Группа		p-value
	Группа СН (n = 33)	Группа ДМ (n = 30)	
Одышка, n (%)	29 (87,9%)	23 (76,7%)	0,325
Слабость, n (%)	20 (60,6%)	13 (43,3%)	0,170
Отеки, n (%)	19 (57,6%)	11 (36,7%)	0,097
Сердцебиение, n (%)	10 (30,3%)	14 (46,7%)	0,182
Головокружение, n (%)	4 (12,1%)	2 (6,7%)	0,674
Кашель, n (%)	3 (9,1%)	1 (3,3%)	0,614
Повышение АД, n (%)	3 (9,1%)	5 (16,7%)	0,462

Примечание: АД – артериальное давление

На момент выписки из стационара: 24 (80%) пациента в группе ДМ и 26 (78,8%) пациентов в группе СН получали 4 класса препаратов РБМТ. Сопутствующая терапия в обеих группах также была сопоставима. На рисунке 2 и в таблице 4 представлены исходные дозы четырехкомпонентной терапии. Все пациенты на момент включения в исследование получали неоптимальные дозы РБМТ как минимум по одному из классов. Наименьшие дозы были получены среди иАПФ/АРНИ/БРА, которые составляли меньше 50% от целевых. Дозы ББ и АМКР находились приблизительно на уровне 50% от целевых. При этом пациенты контрольной группы получали статистически значимо более высокие дозы петлевых диуретиков, что может быть связано с исходно более выраженным застоем или являться следствием уравнивания доз фуросемида и торасемида. Таким образом, большую значимость может представлять изменение доз в динамике в каждой группе.



Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Рисунок 2 – Исходное сравнение доз РБМТ между группой СН и группой ДМ (авторский рисунок)

Таблица 4 – Исходная дозы иАПФ/АРНИ/БРА, ББ, АМКР и диуретиков

Класс препаратов	Группа		p-value
	Группа СН (n = 33)	Группа ДМ (n = 30)	
иАПФ/АРНИ/БРА, % от целевой дозы	25 [12,5; 25]	25 [14,06; 25]	0,320
ББ, % от целевой дозы	50 [25; 50]	50 [25; 50]	0,526
АМКР, % от целевой дозы	100 [50; 100]	50 [50; 100]	0,065
Петлевые диуретики, мг	40 [40; 40]	40 [20; 40]	0,013*

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Сравнение результатов ЭХО-КГ показало, что группы были сопоставимы по большинству параметров, характеризующих структурные и функциональные особенности левого желудочка, и по параметрам магистральных артерий. Группа СН характеризовалась более выраженной гипертрофией миокарда (ИММЛЖ),

более выраженной дилатацией обоих предсердий (ОЛП, ИОЛП и ИОПП) и легочной гипертензией (СДЛА), а также более высокой степенью регургитации на митральном клапане, чем в группе ДМ (таблица 5). Исходя из данных параметров, можно предположить более выраженный застой у пациентов из группы СН, что может объяснить исходную потребность в более высоких дозах петлевых диуретиков.

Таблица 5 – Исходные параметры трансторакальной эхокардиографии

Параметры	Группа		p-value
	Группа СН (n = 33)	Группа ДМ (n = 30)	
Показатели левого желудочка			
КДР, см	6 [5,3; 6,6]	5,60 [5,10; 6,30]	0,313
КСР, см	5,0 [4,1; 5,45]	4,30 [3,98; 5,12]	0,310
КДО, мл	190 [130; 234]	159 [134; 210]	0,516
ИКДОЛЖ, мл/м ²	88 [65,88; 111]	76 [59; 100]	0,327
КСО, мл	133 [82; 157]	97,00 [82; 142]	0,341
УО, мл	52 [39; 68]	56 [48; 66]	0,378
ФВ, %	32 [26; 35]	34,5 [30,5; 37,75]	0,096
МЖП, см	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1; 1,3]	0,148
ЗС, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	0,503
ИММЛЖ, г/м ²	167,5 [138; 195,75]	129,5 [110,5; 147,25]	0,001*
Показатели левого предсердия			
ПЗР, см	4,8 [4,6; 5,3]	4,8 [4,4; 5]	0,278
ОЛП, мл	108 [96; 127]	89 [77; 120]	0,016*
ИОЛП, мл/м ²	53 [47,6; 59]	41,5 [36; 47]	0,001*
Показатели правого желудочка и правого предсердия			
ОПП, мл	92 [72; 117]	74,5 [55; 93,75]	0,092
ИОПП, мл/м ²	44 [37; 54]	32,5 [26; 44,25]	0,023*
ПЖ БД, см	3,9 [3,7; 4,2]	3,8 [3,25; 4,12]	0,071
Показатели магистральных сосудов			
Корень аорты, см	3,4 [3,2; 3,52]	3,25 [3,08; 3,5]	0,303
Восходящий отдел аорты, см	3,2 [3,0; 3,42]	3,3 [3; 3,5]	0,728
НПВ, см	2,2 [2; 2,5]	2,05 [1,9; 2,42]	0,505
Коллабирование НПВ <50%, n (%)	16 (48,5%)	9 (31,0%)	0,162
СДЛА, мм рт.ст.	50 [42; 57]	41,5 [34,25; 46]	0,005*
Клапанный аппарат (выраженность регургитации)			

Продолжение Таблицы 5

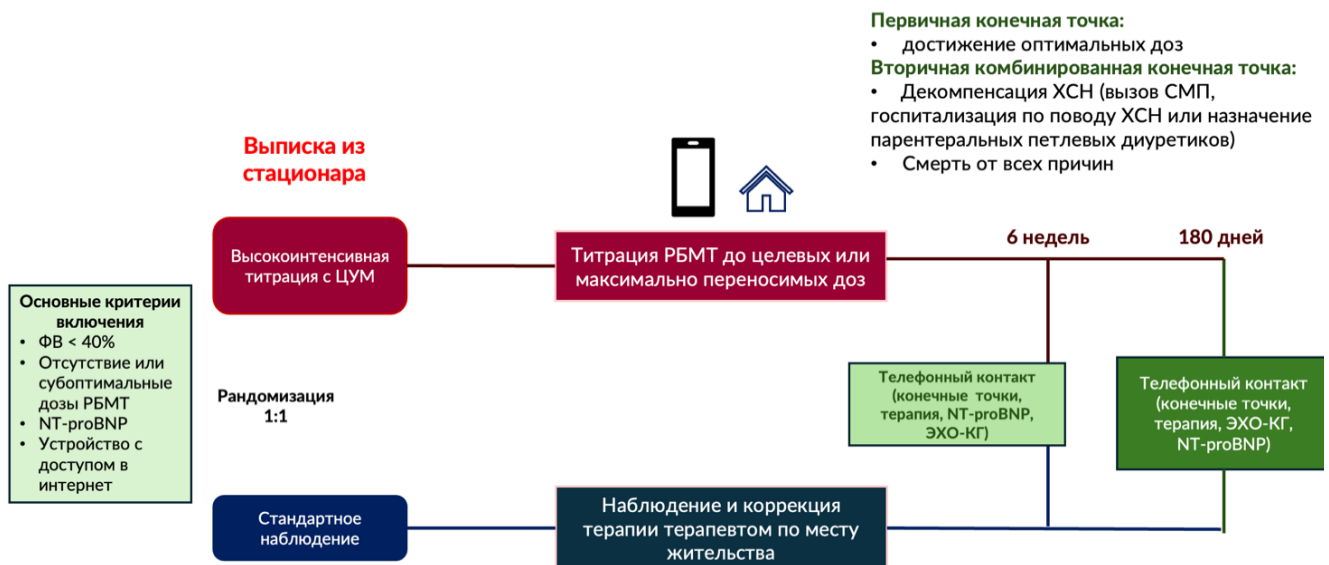
Аортальный клапан, n (%):			0,572
0-1 ст.	30 (90,9%)	25 (83,3%)	
2 ст.	3 (9,1%)	5 (16,7%)	
3 ст.	0 (0%)	0 (0%)	
Митральный клапан, n (%):			0,017*
0-1 ст.	1 (3%)	8 (26,7%)	
2 ст.	28 (84,8%)	17 (56,7%)	
3 ст.	4 (12,1%)	5 (16,7%)	
Трикуспидальный клапан, n (%):			0,076
0-1 ст.	7 (21,2%)	13 (43,3%)	
2 ст.	15 (45,5%)	13 (43,3%)	
3 ст.	11 (33,3%)	4 (13,3%)	
Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ИКДОЛЖ – индекс конечного диастолического объема; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ПЗР – передне-задний размер; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОПП – объем правого предсердия; ИОПП – индекс объема правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; БД – базальный диаметр; НПВ – нижняя полая вена; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии			

2.2. Дизайн исследования

Настоящая работа выполнена в рамках проспективного рандомизированного интервенционного исследования в соответствии с рекомендациями SPIRIT, CONSORT и принципами Хельсинской декларации [76, 77, 78]. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета: №19-23 от 26.10.2023 г.

Дизайн исследования предполагал включение пациентов с ХСНнФВ в возрасте от 18 до 85 лет, подписавших информированное добровольное согласие. Все пациенты поступили в стационар в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, где им проводилась интенсивная диуретическая терапия и коррекция РБМТ. Все участники исследования были обследованы с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики с целью верификации

диагноза и определения тяжести состояния пациентов. Подробное описание методов будет приведено далее. Включение в исследование проводилось после стабилизации состояния, накануне или в день выписки. Затем участники были рандомизированы методом случайных чисел в группу ДМ и группу СН. Все пациенты получили одинаковые рекомендации о необходимости титрации РБМТ и обучены измерению АД, ЧСС и веса (рисунок 3).



Примечание: ФВ – фракция выброса; РБМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ЭХО-КГ – эхокардиография; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СМП – скорая медицинская помощь

Рисунок 3 – Дизайн исследования (авторский рисунок)

После выписки из стационара ведение и подбор доз препаратов для лечения ХСН у пациентов группы ДМ осуществлялись с помощью программы для ЦУМ и телефонных звонков в течение 6 недель. Проводилась ежедневная оценка параметров гемодинамики и симптомов ХСН и еженедельно принималось решение о возможности увеличения доз РБМТ до целевых или максимально переносимых доз, а также снижения дозы диуретиков, при возможности, вплоть до полной отмены. В случае ухудшения состояния осуществлялась внеплановая необходимая коррекция терапии, включая возврат к предыдущим дозам препаратов и увеличение

дозы диуретиков. В случае возникновения экстренных ситуаций, пациентам рекомендовалось вызвать бригаду скорой медицинской помощи (СМП). Подробное описание платформы для ЦУМ приведено в соответствующем разделе данной главы.

Для пациентов группы СН дополнительные вмешательства не предусматривались. При этом всем пациентам в выписном эпикризе из стационара прописывалась рекомендация о необходимости проведении титрации с достижением целевых или максимально переносимых доз РБМТ. Дальнейшее наблюдение осуществлялось врачами первичного амбулаторного звена по месту жительства. Частота посещений врача определялась тяжестью состояния пациента и регламентировалась стандартами оказания медицинской помощи и методическими рекомендациями по диспансерному наблюдению пациентов с ХСН. Контроль посещений врача не проводился.

Конечные точки оценивались через 6 недель и через 180 дней после включения в исследование. Первичной конечной точкой было достижение целевых или максимально переносимых доз РБМТ. В качестве вторичной конечной точки была выбрана комбинированная точка, состоящая из случаев декомпенсации ХСН (повторная госпитализация, вызов бригады СМП, назначение парентеральных диуретиков) и смертности от всех причин.

Через 6 недель после выписки из стационара с пациентами обеих групп устанавливался плановый телефонный контакт, оценивалось достижение конечных точек, лекарственная терапия и результаты амбулаторных лабораторных методов исследования (калий, расчетная СКФ и NT-proBNP) и эхокардиографических данных для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии и состояния пациентов. Дополнительные сведения были получены в случае повторной госпитализации или предоставления медицинской документации о самостоятельно проведенном обследовании.

По завершении 180 дней (6 месяцев) проводилась повторная оценка конечных точек, лекарственной терапии, оценивались параметры лабораторных и

инструментальных методов исследования для оценки долгосрочных эффектов проводимой терапии и состояния пациентов.

Включение в исследование проводилось на базе кардиологического отделения №1 Клиники Госпитальной терапии имени А.А. Остроумова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы» в период с октября 2023 года по февраль 2025 года. Исследование зарегистрировано в реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT06304753.

Критерии включения в исследование:

- Письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании
- Возраст от 18 до 85 лет;
- ХСНнФВ;
- Госпитализация в связи с развитием декомпенсации ХСН, зарегистрированной по данным клинического и лабораторно-инструментального методов обследования;
- Стабильное состояние на момент выписки из стационара (АД >95 мм рт. ст., ЧСС >55 ударов в минуту);
- Отсутствие или неоптимальные дозы иАПФ/АРНИ/БРА, ББ, АМКР, иНГКТ-2;
- Наличие устройства с возможностью доступа к мессенджеру Telegram;
- Уровень калия <5,0 ммоль/л;
- Уровень СКФ >30 мл/мин/1,73м².

Критерии ХСНнФВ определены согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по ХСН от 2020 г.:

- Наличие симптомов ХСН: одышка, соответствующая II–IV ФК по Нью-Йоркской классификации сердца (NYHA), периферические и системные (при наличии) отёки;

- ФВ ЛЖ <40%.

Критериями невключения являлись:

- Активные злокачественные новообразования;
- Острая недостаточность мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака за последние 3 месяца;
- Цирроз печени;
- Острые или хронические инфекционные заболевания в фазе обострения (лихорадка, лейкоцитоз или потребность в антибактериальной терапии);
- Психические заболевания и недееспособность;
- Злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ;
- Беременность или лактация;
- Серьезные проблемы со зрением и/или слухом, ограничивающие возможность ведения пациентов и проведение дистанционного мониторинга;
- Документированная непереносимость и/или противопоказания к иАПФ/АРНИ/БРА и/или ББ и/или АМКР и/или иНГКТ-2;
- Значимые заболевания легких, способствующие одышке пациентов:
 - объем форсированного выдоха в течение 1-й секунды <1 литра;
 - первичная легочная гипертензия или рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии;
- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или кардиохирургическая операция, или имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии в течение 3 месяцев, или чрескожное транслюминальное коронарное вмешательство в течение 1 месяца до скрининга;
- Дистиреоз в стадии суб- или декомпенсации;
- Амилоидоз сердца;

- Трансплантация сердца в анамнезе или нахождение в листе ожидания на трансплантацию, а также использование или планирование имплантации устройства для механической поддержки желудочков;
- Неспособность выполнить все требования исследования из-за серьезных сопутствующих заболеваний, социальных или финансовых проблем или несоблюдения медицинских схем в анамнезе, что может поставить под угрозу способность пациента понимать и/или соблюдать инструкции протокола или последующие процедуры.

Критериями исключения из исследования являлись отказ пациента от дальнейшего участия и развитие состояний, относящихся к критериям невключения.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Демографические и клинические данные

Все пациенты подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, получение и анализ данных медицинской документации. Пациенты основной группы также предоставили согласие на наблюдение и подбор дозировок лекарственных препаратов с применением технологий цифрового удаленного мониторинга.

Демографические данные: пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) и сердечно-сосудистый анамнез.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Во время госпитализации у всех пациентов анализировались:

1. Общий (клинический) анализ крови (с использованием гематологического анализатора XP 300, Sysmex®)

2. Биохимический анализ крови с определением уровня креатинина (кинетическим методом Яффе с использованием реагента «ADVIA® Chemistry Creatinine Reagents»), глюкозы венозной плазмы натощак (гексокиназным методом с использованием реагента «ADVIA® Chemistry Glucose Hexokinase II Reagents»), параметров липидного спектра (ОХС, ЛПНП, ЛПВП) (колориметрическим методом с использованием реагентов «ADVIA® Chemistry Direct LDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Direct HDL Cholesterol Reagents», «ADVIA® Chemistry Cholesterol Reagent»), мочевой кислоты (колориметрическим методом с использованием реагента «ADVIA® Chemistry Uric Acid Reagents»), фибриногена (модифицированным методом Клаусса с использованием реагента «Technology Solution® Фибриноген»), АСТ (колориметрическим методом с использованием реагента «ADVIA® Chemistry AST (GOT) Reagents»), АЛТ (колориметрическим методом с использованием реагента «ADVIA® Chemistry ALT (GPT) Reagents»), уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида иммуноферментным анализом с использованием панели реагентов Alere Triage® NT-proBNP [79].

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Во время госпитализации всем пациентам выполнялись следующие инструментальные методы обследования:

1. 12-канальная электрокардиография – метод регистрации зависимости разности(ей) потенциалов, отражающих электрическую активность сердца, от времени, и ее(их) графическое представление [80]. Включает в себя отведения от конечностей (I, II, III, aVR, aVL, aVF) и грудные отведения (с V1 по V6). Запись электрокардиограммы осуществлялась аппаратом ЭК12Т-01-«Р-Д» с использованием комплекта электродов и анализаторной системы «МИОКАРД-12» лежа в покое. Оценивались такие параметры, как: ритм, ЧСС, электрическая ось сердца, характеристики зубца Р, интервалов PQ и QT, комплекса QRS и сегмента ST [79].

2. Рентгенография органов грудной клетки – лучевой метод оценки состояния органов грудной клетки, основанный на рентгеновском излучении. Исследование выполнялось с помощью цифрового рентгеновского аппарата GE Definium 5000 по стандартному протоколу оценки в двух проекциях для исключения альтернативных заболеваний легких, нарушений легочной гемодинамики; кардиомегалии.

3. Эхокардиография трансторакальная (ЭХО-КГ) – ультразвуковой метод исследования структурно-функциональных параметров сердца. Производилась на аппарате Siemens ACUSON SC2000 с использованием специализированных датчиков с тактовой частотой 5,0–13,0 МГц. Оценка параметров осуществлялась в М- и В-режимах с применением доплеровского режима согласно стандартному протоколу проведения эхокардиографии, соответствующему российским рекомендациям. Исследование выполнялось в положении исследуемого пациента лежа на спине или лежа на левом боку при затрудненной визуализации [81, 82].

Оценивались следующие параметры:

1. Линейные размеры – переднезадний размер левого предсердия (ПЗР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ (ЗС), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), базальный диаметр правого желудочка (ПЖ БД);

2. Объемы камер сердца, в том числе проиндексированные на площадь поверхности тела (ППТ, параметр/м²) – объем левого предсердия (ОЛП), объем правого предсердия (ОПП), конечный диастолический объем ЛЖ (КДО);

3. Зоны нарушения локальной сократимости;

4. Размеры крупных сосудов – нижней полой вены (НПВ) и степень её коллабироваия на вдохе, восходящего отдела и корня аорты;

5. Функциональные расчетные параметры – фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ = $(\text{КДО} - \text{КСО} / \text{КДО}) * 100\%$) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

С помощью валидированных формул рассчитывались параметры:

6. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г): $ММЛЖ = 0,8 * [1,04 * (МЖП+КДР+ЗС)^3 - КДР^3] + 0,6$;

7. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²): $ИММЛЖ = ММЛЖ/ППТ$.

В доплеровском режиме на основании кривой потока крови производилась оценка клапанного аппарата. Помимо этого, оценивалось состояние перикарда.

Протокол выполнения трансторакальной ЭХО-КГ с указанием параметров и референсных значений описан в таблице 6.

Таблица 6 – Стандартизированный протокол ЭХО-КГ и оцениваемые показатели

Камера сердца	Параметр	Норма
Левый желудочек (ЛЖ)	Конечный диастолический размер, см	≤5,8 (м), ≤5,2 (ж)
	Конечно-систолический размер, см	≤4 (м), ≤3,5 (ж)
	Межжелудочковая перегородка, мм	≤10 (м), ≤9 (ж)
	Толщина задней стенки, мм	≤10 (м), ≤9 (ж)
	Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	≤95 (ж), ≤115 (м)
	Конечный диастолический объем, мл	≤106 (ж), ≤150 (м)
	Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	<75 (м), <62 (ж)
	Конечный систолический объем, мл	≤42 (ж), ≤61 (м)
	Ударный объем, мл	-
	Фракция выброса ЛЖ (Симпсон), %	>52 (м), >54 (ж)
Левое предсердие (ЛП)	Передне-задний размер, см	≤3,8 (ж), ≤4 (м)
	Объем левого предсердия, мл	≤58 (ж), ≤52 (м)
	Индекс объема ЛП, мл/м ²	≤34 мл/м ²
Размер аорты	Корень аорты, см	≤1,9 (ж), ≤2 (м)
	Восходящая аорта, см	≤1,7 (ж), ≤1,9 (м)

Продолжение Таблицы 6

Правый желудочек (ПЖ)	Базальный диаметр ПЖ, см	<4,2
Правое предсердие (ПП)	Объем ПП, мл	<30 (м), <28 (ж)
	Индекс объема ПП, мл/м ²	≤27 (ж), ≤32 (м)
НПВ	Диаметр, см	<2,1
	Коллабирование на вдохе, %	>50%
Легочная артерия (ЛА)	Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст.	<31
Митральный клапан		
Анатомия:	Регургитация	Степень
Аортальный клапан		
Анатомия:	Регургитация	Степень
Трикуспидальный клапан		
Анатомия:	Регургитация	Степень

При наличии показаний выполнялась коронароангиография и определение уровня тропонина. При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии проводилась КТ-ангиография легочных артерий с контрастированием. При подозрении на миокардит проводилась магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием.

2.4. Контрольные точки. Первичная и вторичная конечные точки

Первичной конечной точкой стало достижение целевых или максимально переносимых доз РБМТ.

Вторичная конечная точка была комбинированная и включала декомпенсацию ХСН (госпитализацию по причине декомпенсации ХСН, вызов бригады скорой медицинской помощи, назначение парентеральных диуретиков) и смертельный исход по любым причинам.

Оценка достижения конечных точек проводилась через 6 недель после выписки из стационара. Дополнительно во время телефонного контакта, а также на основании амбулаторной медицинской документации собирались лабораторные

данные (калий, расчетная СКФ, NT-proBNP) и результаты ЭХОКГ, полученные на амбулаторном этапе.

Известно, что наиболее уязвимым периодом для пациентов, страдающих ХСН, являются первые 3-6 месяцев после эпизода декомпенсации [5, 20, 83]. В связи с этим повторный сбор указанных параметров производился через 180 дней (6 месяцев) после выписки с помощью телефонного контакта и медицинской документации.

Все данные вносились в индивидуальные регистрационные карты участников в электронной таблице Microsoft Excel.

2.5. Законодательная база для дистанционного мониторинга

Наблюдение за пациентами и коррекция лечения с помощью методов дистанционного наблюдения регулируется Федеральным законом от 29.07.2017 N 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" и Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" [84].

Согласно статье 36.2, части 1 оказание помощи с применением телемедицинских технологий регламентируется подзаконными нормативными актами уполномоченного федерального органа, а также действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Коррекция лечения может проводиться дистанционно только при условии, что диагноз был ранее установлен и лечение назначено в ходе очного приема (часть 3). Дистанционное наблюдение может быть назначено лечащим врачом строго после очного приема. Осуществляется на основе данных от медицинских изделий для мониторинга или информации из утвержденных государственных и медицинских информационных систем (часть 4). При этом допускается тестирование новых цифровых решений и моделей оказания медицинской помощи (части 2.1, 3, 4, 6). Обязательным условием реализации является защита персональных данных.

При включении пациентов в данное исследование осуществлялся очный осмотр с подтверждением диагноза ХСНнФВ и согласованием назначенного лечения, что давало основания для последующего дистанционного наблюдения. С целью обезличивания и защиты персональных данных каждому пациенту присваивался уникальный идентификационный номер. Все данные хранились на сервере Сеченовского Университета.

2.6. Платформа для дистанционного мониторинга

Для наблюдения за пациентами группы ДМ применялась платформа для дистанционного наблюдения, разработанная на кафедре Госпитальной терапии №1 Сеченовского Университета. Данная платформа состоит из трех следующих компонентов (рисунок 4) [62]:



Рисунок 4 – Схема работы платформы дистанционного мониторинга пациентов с ХСН (Перевод и адаптация из: [62])

1. Для наблюдения и подбора доз РБМТ пациентам основной группы в момент включения в исследование устанавливалась программа для удаленного

наблюдения. Платформа функционирует на базе персонального мессенджера и получила сертификаты о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661895 от 28.06.2022 и №2022614185 от 17.03.2022 [85]. В качестве программы для обмена сообщениями был выбран Telegram Messenger с широким выбором инструментов для создания и управления чат-ботом, доступный для большинства операционных систем, включая iOS и Android. В целях защиты персональных данных каждому пациенту на этапе регистрации присваивался уникальный идентификатор. Интерфейс представляет собой чат-бот, взаимодействие с которым осуществлялось по принципу «вопрос-ответ», с помощью заранее заготовленных кнопок и команд. Алгоритм не предусматривал обработку сообщений в свободной форме. Для получения информации о состоянии пациентов им ежедневно в 12:00 предлагалось пройти опрос. Специально разработанный опросник основан на шкале оценки клинического состояния и был адаптирован для дистанционного применения. Он состоит из 7 вопросов, 6 из которых задавались каждый день, а вопрос №7, направленный на оценку динамики веса, 1 раз в неделю – по понедельникам. Опрос проводился в тестовой форме, где для каждого вопроса предусмотрено несколько вариантов ответа (таблица 7). Каждому пациенту было отведено 24 часа для ответа на вопросы, после чего опросник автоматически сбрасывался и присылался новый. После регистрации в программе всем пациентам направлялся первый тестовый опросник для обучения взаимодействию с программой. С целью повышения приверженности использованию платформы пациентам в стабильном состоянии и при допустимых параметрах гемодинамики разрешалось проходить опросник как минимум 1 раз в 3 дня. При появлении любых отклонений в состоянии здоровья, пациенты заполняли опросник ежедневно, как минимум, до стабилизации состояния. После каждого завершения опросника или по истечении 24 часов ответы (в том числе пустой опросник) отправлялись на сервер, расположенный на территории РФ, для дальнейшей обработки. При пилотном тестировании среди пациентов была продемонстрирована высокая приверженность, которая составила 76% через 6 месяцев наблюдения, а пациенты,

которые регулярно заполняли опросники продемонстрировали лучшую приверженность лечению [86].

Таблица 7 – Опросник для дистанционного мониторинга

№	Вопросы	Варианты ответа
1	Как Вы себя сегодня чувствуете?	Так же, как вчера Лучше, чем вчера Хуже, чем вчера Крайне плохо
2	Есть ли у Вас сегодня одышка?	Нет Одышка при ходьбе по улице Одышка при ходьбе в пределах квартиры Одышка лежа или ночью
3	Есть ли у Вас отеки ног или лодыжек?	Нет Отеки такие же, как вчера Отеки стали больше Невозможно надеть обувь
4	Чувствуете ли Вы слабость сегодня?	Обычная работоспособность Устаю при незначительной физической нагрузке Быстро устаю, провожу в постели полдня Нет сил встать, все время лежу
5	Каков Ваш пульс сегодня?	Менее 50 в 1 мин В пределах 50–70 в 1 мин В пределах 70–90 в 1 мин В пределах 90–100 в 1 мин Свыше 100 в 1 мин
6	Какое у Вас сегодня артериальное давление?	Менее 100/70 мм рт.ст. 100–120/70–80 мм рт.ст. 120–130/80–90 мм рт.ст. 130–140/80–90 мм рт.ст. Выше 140/90 мм рт.ст.
7	Изменился ли Ваш вес за последнюю неделю?	Нет Уменьшился более чем на 1 кг Увеличился более чем на 2 кг

2. Весь алгоритм работы чат-бота был прописан с помощью инструмента визуального программирования Node-RED, а ответы пациентов записывались в базу данных PostgreSQL (рисунок 5). База данных имеет Свидетельство о

государственной регистрации базы данных № 2024624951 [87]. В процессе обработки на сервере каждому ответу пациента присваивался определенный флаг по принципу «светофора»: красный, желтый или зеленый по заранее разработанному и протестированному алгоритму. Затем каждому опроснику, на основании всех флагов, присваивался итоговый красный, желтый, зеленый или белый флаг. В случае наличия ответов, соответствующих только зеленому флагу, опроснику присваивался зеленый флаг. При наличии хотя бы одного ответа с желтым флагом и отсутствии красных флагов – присваивался желтый флаг. Если среди ответов присутствовал хотя бы один ответ, соответствующий красному флагу, то всему опроснику присваивался красный флаг (рисунок 6). В случае получения пустого или незавершенного опросника, ему присваивался белый флаг.

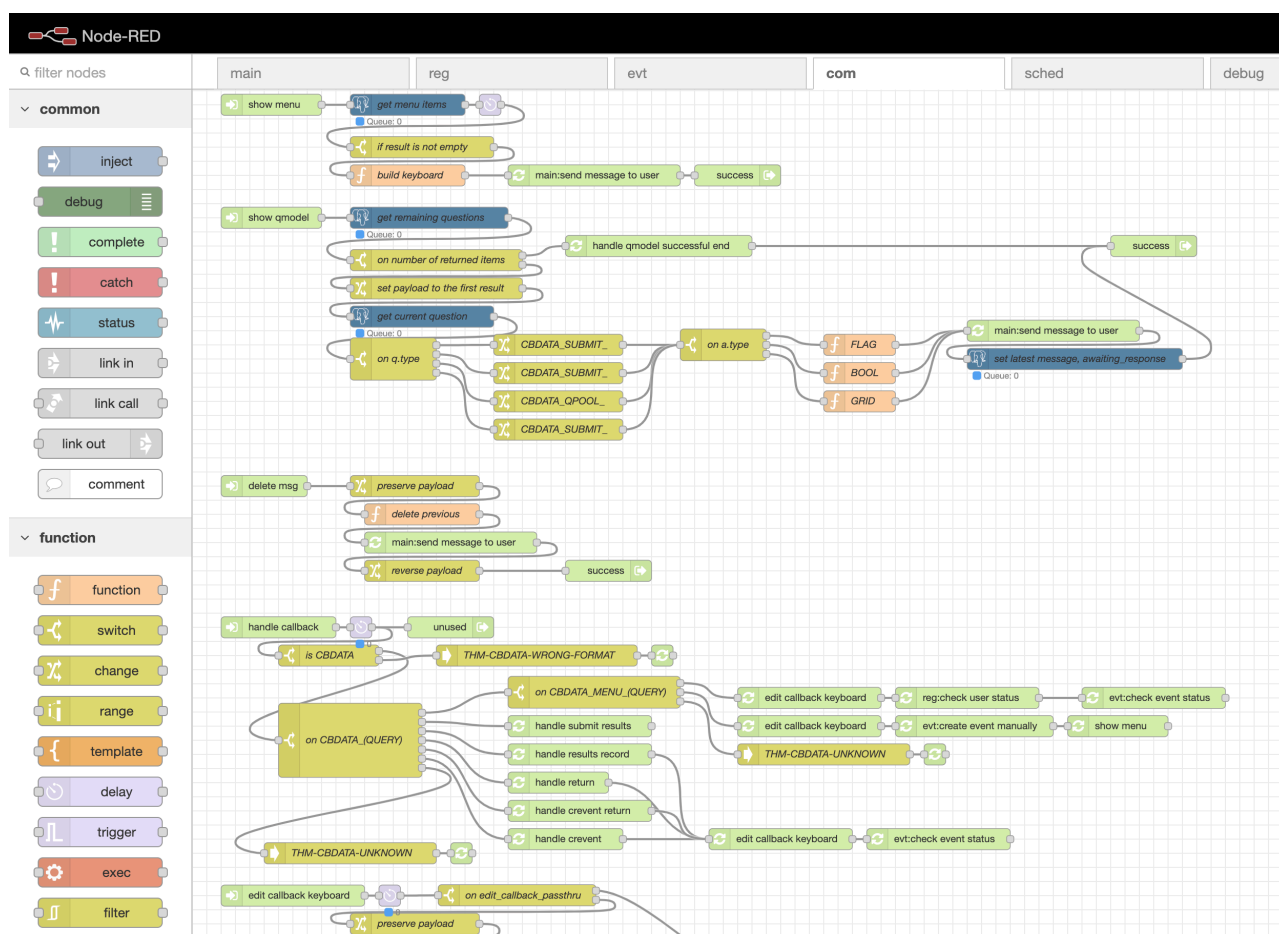


Рисунок 5 – Схема алгоритма работы платформы, разработанной с помощью инструмента визуального программирования Node-RED (Источник: [62])

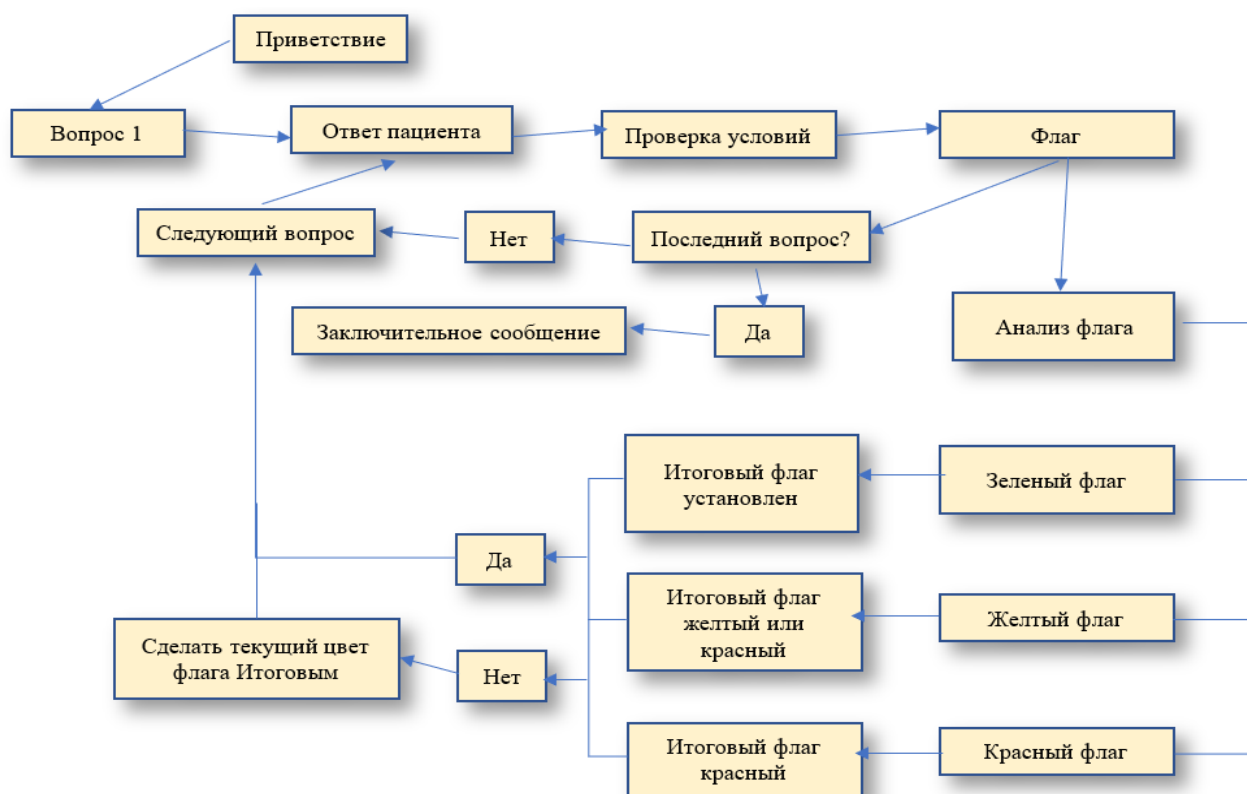


Рисунок 6 – Алгоритм присвоения опроснику итогового флага (авторский рисунок)

3. Для отслеживания активности пациентов и анализа ответов был разработан веб-интерфейс врача с использованием фреймворка Vue.JS, представляющий собой сайт, на котором отображаются опросники пациентов с присвоенным флагом и подробные ответы на каждый опросник с соответствующим ему флагом. Доступ к сайту был защищен логином и паролем, который запрашивался при каждом открытии сайта. Всем участникам исследования был присвоен идентификатор во время подключения чат-бота. При обнаружении отклонений, отнесенных к зоне «красного флага», телефонный контакт с пациентом осуществлялся в течение дня. При появлении индикации желтого цвета в течение 2-х дней подряд осуществлялся контакт для более подробной оценки состояния и определения дальнейшей тактики (рисунок 7). В случае отсутствия ответов в течение 3-х дней подряд с пациентами также устанавливался внеплановый телефонный контакт.

Пациент	Статус	Псевдоимя	Обновлен
user753128	active	U-753128	09.06.2023 12:17:16
user403394	active	U-403394	07.06.2023 13:02:35
user778493	active	U-778493	01.06.2023 09:03:52
user164336	active	U-164336	19.05.2023 12:29:42
user306189	active	U-306189	17.05.2023 10:09:06
user608999	active	U-608999	16.05.2023 15:17:57
user100311	active	U-100311	10.05.2023 14:56:04
user703880	active	U-703880	24.04.2023 23:10:36
user585634	active	U-585634	06.04.2023 16:48:32
user161212	active	U-161212	06.04.2023 16:36:10
user719620	active	U-719620	29.03.2023 09:34:05
user710961	active	U-710961	28.03.2023 19:11:39
user646120	active	U-646120	28.03.2023 10:00:50
user539207	active	U-539207	27.03.2023 18:43:58
user550471	active	U-550471	27.03.2023 13:24:09
user996975	active	U-996975	25.03.2023 11:47:48
user194601	active	U-194601	23.03.2023 15:38:57
user371960	active	U-371960	15.02.2023 22:02:46
user652683	active	U-652683	15.02.2023 14:51:28
user921269	active	U-921269	15.02.2023 14:33:21
user383406	active	U-383406	14.02.2023 09:35:32
user729116	active	U-729116	14.02.2023 09:26:11
user747198	active	U-747198	13.02.2023 14:14:32

Рисунок 7 – Интерфейс сайта для просмотра ответов пациентов (авторский рисунок)

2.7. Статистическая обработка данных

Сбор и первичная обработка данных производились в электронных таблицах Microsoft Excel (разработчик: Microsoft, США). Анализ осуществлялся с применением программного обеспечения Statistica 10.0 (разработчик: StatSoft Inc., США) и программы StatTech 4.9.3 (разработчик: ООО “Статтех”, Россия).

Учитывая небольшой размер выборки, для описания переменных с использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал $[Q_1; Q_3]$. Для категориальных переменных указывались процентные доли и абсолютные значения.

Для сравнения петлевых диуретиков дозы торасемида были приравнены к дозам фуросемида в следующем соотношении: 20 мг фуросемида соответствует 5 мг торасемида.

Для статистической обработки и избежания ошибки II рода применялись только непараметрические методы анализа.

Для расчетов использовался U-критерия Манна-Уитни. Сравнение двух зависимых выборок проводилось с использованием одностороннего критерия Уилкоксона.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Спирмена.

В качестве статистической значимости при всех методах статистического анализа было принято значение p-value менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эффективность и безопасность интенсивной титрации доз с помощью дистанционного мониторинга через 6 недель наблюдения

3.1.1. Достижение первичной конечной точки: дозы оптимальной медикаментозной терапии и достижение целевых уровней

Стратегия интенсивной титрации с помощью ЦУМ привела к статистически значимому увеличению средних доз РБМТ и числа пациентов, получающих целевые дозы хотя бы по одному классу препаратов: 16 пациентов (53,3%) для иАПФ/БРА/АРНИ, 18 пациентов (60%) для ББ и 22 пациент (73,3%) для АМКР. При этом 10 пациентов (33,3%) достигли целевых доз сразу по всем классам. Параллельно с титрацией доз на фоне стабильного состояния значимо снизилась доза петлевых диуретиков (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение доз РБМТ и петлевых диуретиков в % от целевых в группе ДМ исходно и через 6 недель наблюдения

Класс препаратов	Исходно (n = 30)	6 недель (n = 30)	p-value
иАПФ/БРА/АРНИ, % от целевых доз	25 [14,06; 25]	68,75 [50; 100]	<0,001*
ББ, % от целевых доз	50 [25; 50]	100 [50; 100]	<0,001*
АМКР, % от целевых доз	50 [50; 100]	100 [100; 100]	0,001*
иНГКТ-2, % от целевых доз	29 (96,7%)	29 (96,7%)	1,000
Диуретики, мг	40 [20; 40]	20 [10; 40]	0,017*

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Через 6 недель с момента выписки из стационара дозы РБМТ и диуретиков в группе СН практически не изменились. Напротив, продемонстрировано значимое снижение дозы АМКР и абсолютное снижение числа пациентов, получающих

препараты в дозах выше 75% от целевых для ББ. Соответственно, ни один пациент не достиг целевых доз по всем классам препаратов (таблица 9).

Таблица 9 – Медиана доз в процентах от целевых в группе СН исходно и через 6 недель наблюдения

Класс препаратов	Исходно (n = 33)	6 недель (n = 31)	p-value
иАПФ/БРА/АРНИ, % от целевых доз	25 [12,5; 25]	25 [12,5; 25]	0,358
ББ, % от целевых доз	50 [25; 50]	50 [25; 50]	0,564
АМКР, % от целевых доз	100 [50; 100]	50 [50; 100]	0,008*
иНГКТ-2, % от целевых доз	29 (87,7%)	29 (93,6%)	0,37
Диуретики, мг	40 [40; 40]	40 [40; 40]	0,9

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Подробное сравнение доз иАПФ/БРА/АРНИ, ББ и АМКР исходно и через 6 недель в каждой группе представлено на рисунке 8.

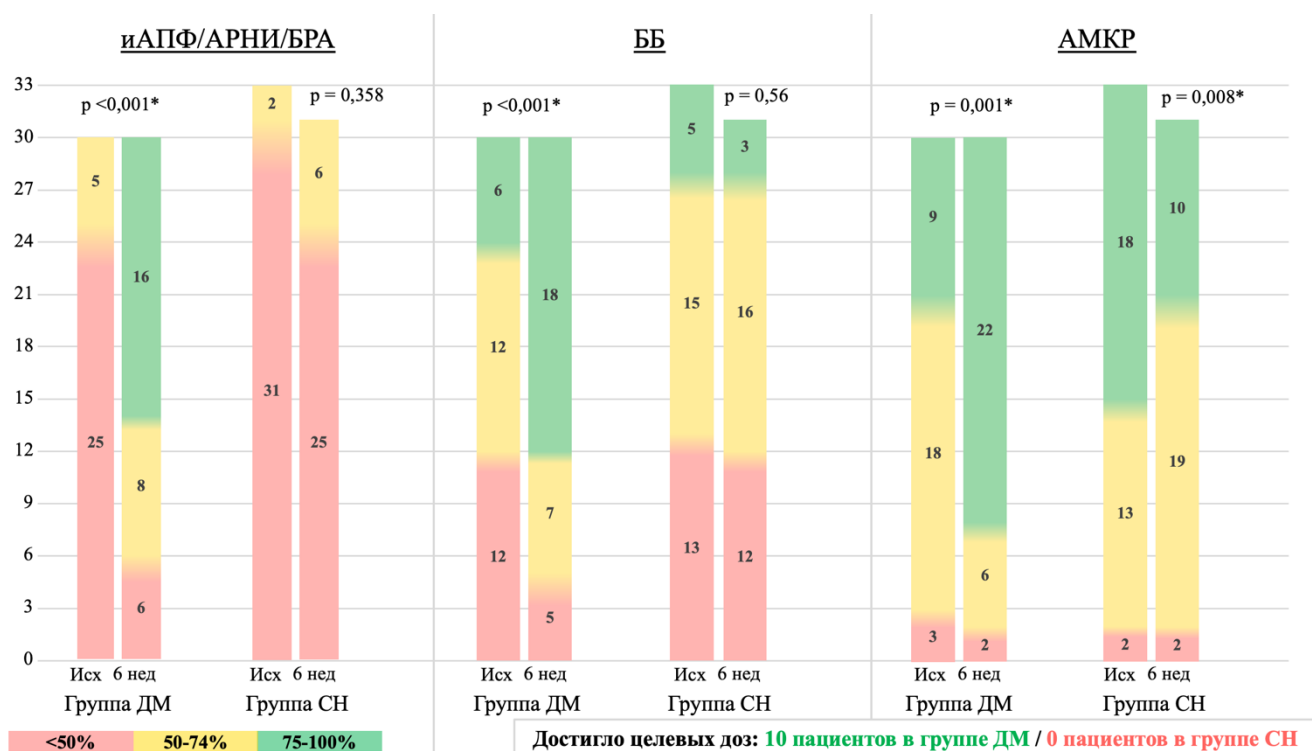


Рисунок 8 – Количество пациентов и дозы лекарственных препаратов в % от целевых в группе ДМ и группе СН исходно и через 6 недель наблюдения (авторский рисунок)

3.1.2. Безопасность стратегии интенсивной титрации терапии с помощью дистанционного мониторинга

Дистанционное наблюдение позволяло вовремя выявлять эпизоды гипотензии и брадикардии и корректировать лечение. В результате при оценке средних ЧСС, АД, уровня калия и СКФ статистически значимых изменений в группе ДМ не получено, что может свидетельствовать о безопасности стратегии интенсивной титрации (таблица 10).

Таблица 10 – Клинические и лабораторные параметры безопасности титрации РБМТ в группе ДМ исходно и через 6 недель наблюдения

Параметр	Исходно (n = 30)	6 недель (n = 30)	p-value
ЧСС, уд/мин	78 [70; 84]	71 [62; 78]	0,161
САД, мм рт.ст.	120 [120; 130]	120 [110; 130]	0,125
Калий, ммоль/л	4,60 [4,38; 4,89]	4,40 [4,15; 4,67]	0,760
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	57 [44; 66,5]	65,99 [50,13; 77,02]	0,374
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации			

Тем не менее в ряде случаев не удалось значимо увеличить дозу препаратов РБМТ из-за противопоказаний к титрации. Причинами прекращения увеличения дозы иАПФ/БРА/АРНИ у 6 пациентов (20%) послужило развитие гипотонии. По причине брадикардии была остановлена дальнейшая титрация ББ у 5 пациентов (16,6%). Основанием для приостановки дальнейшего наращивания дозы АМКР у 2 пациентов (6,67%) явилось развитие стойкой гиперкалиемии.

Принимая во внимание отсутствие изменений в дозах РБМТ в группе СН параметры безопасности лечения также значимо не изменились (таблица 11).

Таблица 11 – Клинические и лабораторные параметры для оценки безопасности титрации РБМТ в группе СН исходно и через 6 недель наблюдения

Параметр	Исходно (n = 33)	6 недель (n = 31)	p-value
ЧСС, уд/мин	76 [70; 88]	78 [73,5; 90,75]	0,201

Продолжение Таблицы 11

САД, мм рт.ст.	120 [115; 130]	120,00 [110,00; 130,00]	0,736
Калий, ммоль/л	4,55 [4,09; 4,66]	4,15 [3,98; 4,53]	0,539
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	50 [39; 73]	49,59 [46,12; 71,61]	0,388
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации			

3.1.3. Дополнительные краткосрочные эффекты лечения

Промежуточный анализ параметров ЭХО-КГ и уровня NT-proBNP показал значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение признаков гиперволемии в виде снижения СДЛА и статистически значимого снижения числа пациентов с коллабированием НПВ <50%. Также отмечено значимое снижение уровня NT-proBNP, что подтверждает эффективность лечения, характеризует снижение нагрузки на миокард и частичное восстановление его функции (таблица 12).

Таблица 12 – Параметры ЭХО-КГ и уровень NT-proBNP в группе ДМ исходно и через 6 недель наблюдения

Параметр	Исходно (n = 30)	6 недель (n = 30)	p-value
ФВ, %	34,5 [30,5; 37,75]	42 [37; 52]	0,002*
СДЛА, мм рт. ст.	41,5 [34,25; 46]	28 [25; 43]	0,047*
НПВ, см	2,05 [1,9; 2,42]	2 [1,75; 2,1]	0,416
НПВ, коллабирование <50%, n (%)	9 (31,0%)	0 (0%)	<0,001*
NT-proBNP, пг/мл	3409,5 [2233,5; 6126,25]	434,5 [331; 1129,75]	0,028*
Примечание: ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид			

В группе СН параметры ЭХО-КГ статистически значимо не изменились, что можно объяснить отсутствием титрации терапии. Отмечается абсолютное снижение числа пациентов с коллабированием НПВ <50%, которое не достигло статистической значимости (таблица 13).

Таблица 13 – Параметры ЭХО-КГ и уровень NT-proBNP в группе СН исходно и через 6 недель наблюдения

Параметр	Исходно (n = 33)	6 недель (n = 31)	p-value
ФВ, %	32 [26; 35]	32 [26; 35]	0,326
СДЛА, мм рт. ст.	50 [42; 57]	47 [40; 57]	0,968
НПВ, см	2,2 [2; 2,5]	2,3 [2; 2,55]	0,294
НПВ, коллабирование <50%, n (%)	16 (51,5%)	10 (32,3%)	0,14
NT-proBNP, пг/мл	4061 [2084; 7871]	2754 [1505; 6938,25]	0,52
Примечание: ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид			

3.1.4. Комбинированная конечная точка: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (госпитализация, вызов бригады скорой медицинской помощи или назначение парентеральных петлевых диуретиков) и смертность от всех причин через 6 недель наблюдения

Стратегия интенсивной титрации РБМТ в группе ДМ с одной стороны и отсутствие изменения доз в группе СН с другой привели к значительным различиям в частоте достижения вторичной конечной точки: в группе ДМ было зарегистрировано только 2 эпизода декомпенсации ХСН, в то время как в группе контроля – 14 эпизодов декомпенсации ХСН и 2 смертельных исхода, $p < 0,001$ (рисунок 9) [88]. Описанные результаты подтверждают возможность, эффективность и безопасность применения стратегии интенсивной титрации РБМТ в рутинной клинической практике. А результаты, полученные в ходе анализа группы СН, сопоставимы с общемировыми.

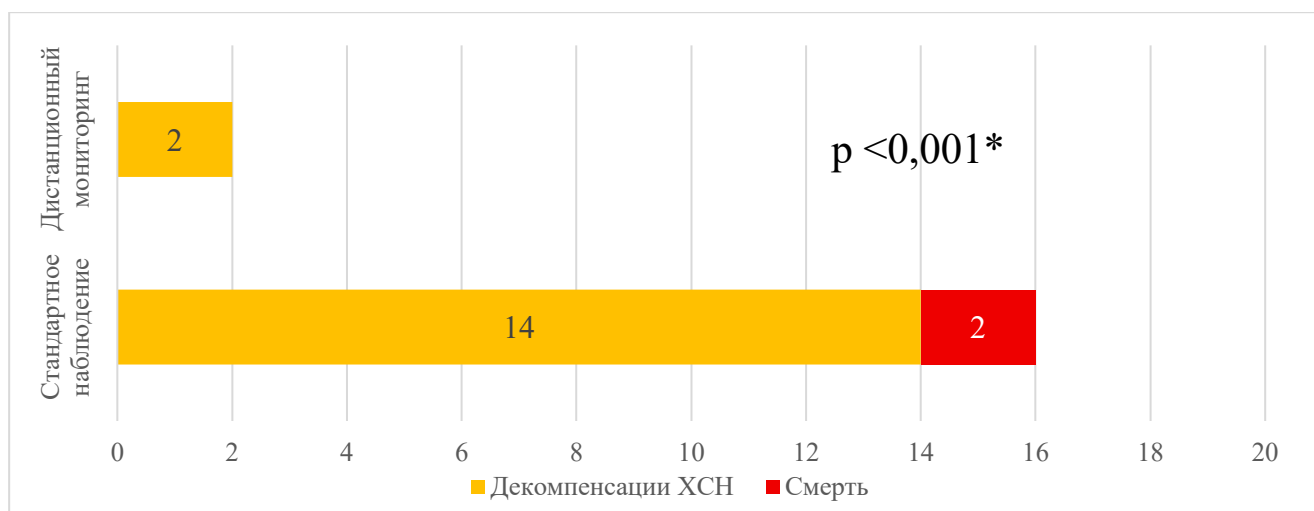


Рисунок 9 – Достижение комбинированной вторичной конечной точки через 6 недель наблюдения (авторский рисунок)

3.2. Сравнительный анализ параметров через 6 месяцев наблюдения

3.2.1. Изменение доз четырехкомпонентной терапии с 6 недель до 6 месяцев наблюдения

В период с 6 недель до 6 месяцев наблюдения, после окончания основного этапа титрации РБМТ, в группе ДМ отмечена тенденция к снижению доз препаратов РБМТ, но статистической значимости достигло только снижение доз ББ. При этом дозы петлевых диуретиков значимо не изменились (таблица 14).

Таблица 14 – Дозы в % от целевых в группе ДМ через 6 недель и 6 месяцев наблюдения

Класс препаратов	6 недель (n = 30)	6 месяцев (n = 29)	p-value
иАПФ/БРА/АРНИ, % от целевых доз	68,75 [50; 100]	50 [37,5; 100]	0,081
ББ, % от целевых доз	100 [50; 100]	50 [25; 100]	0,005*
АМКР, % от целевых доз	100 [100; 100]	100 [50; 100]	0,102
иНГКТ-2, % от целевых доз	29 (96,7%)	26 (89,7%)	0,317
Диуретики, мг	20 [10; 40]	20 [10; 35]	0,317

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

В группе СН через 6 месяцев с момента выписки из стационара дозы РБМТ практически не изменились и по-прежнему не превышали 50% от целевой дозы (таблица 15).

Таблица 15 – Медиана доз в процентах от целевых в группе СН через 6 недель и 6 месяцев наблюдения

Класс препаратов	6 недель (n = 31)	6 месяцев (n = 28)	p-value
иАПФ/БРА/АРНИ, % от целевых доз	25 [12,5; 25]	25 [16,6; 50]	0,298
ББ, % от целевых доз	50 [25; 50]	50 [25; 50]	0,51
АМКР, % от целевых доз	50 [50; 100]	50 [50; 100]	0,739
иНГКТ-2, % от целевых доз	29 (93,6%)	26 (92,9%)	0,54
Диуретики, мг	40 [40; 40]	40 [20; 80]	0,69

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Подробное сравнение доз иАПФ/БРА/АРНИ, ББ и АМКР исходно и через 6 недель в каждой группе представлено на рисунке 10.

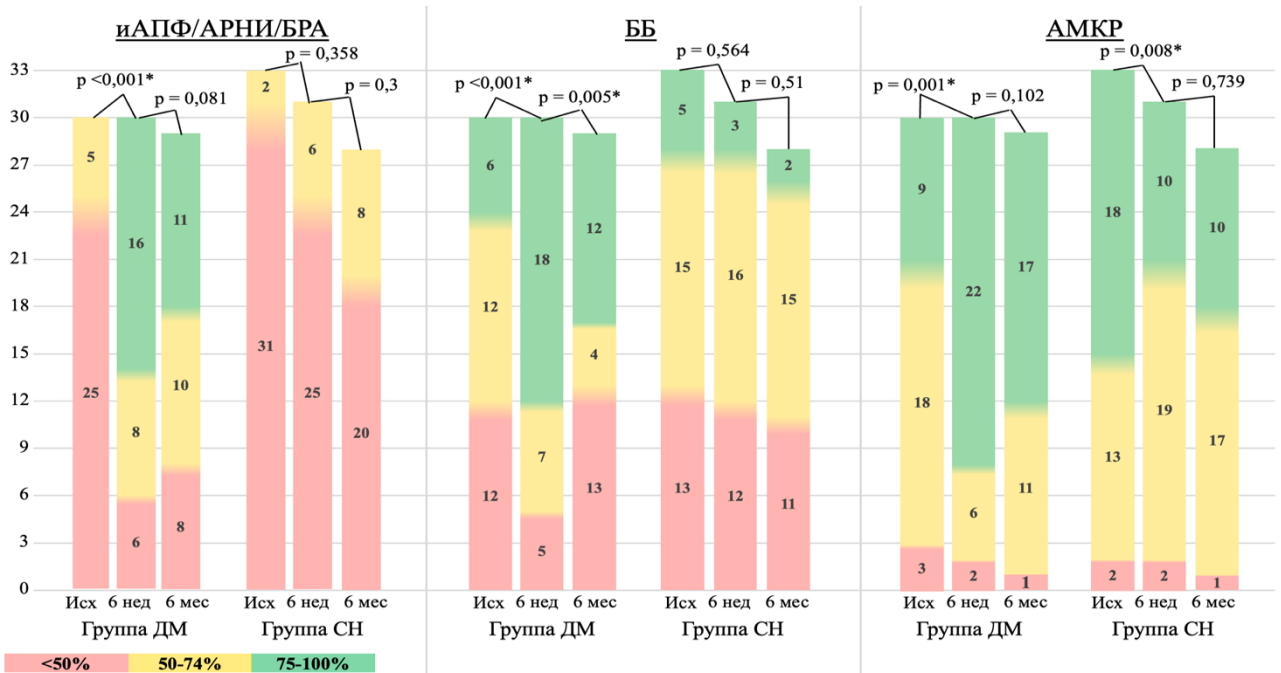
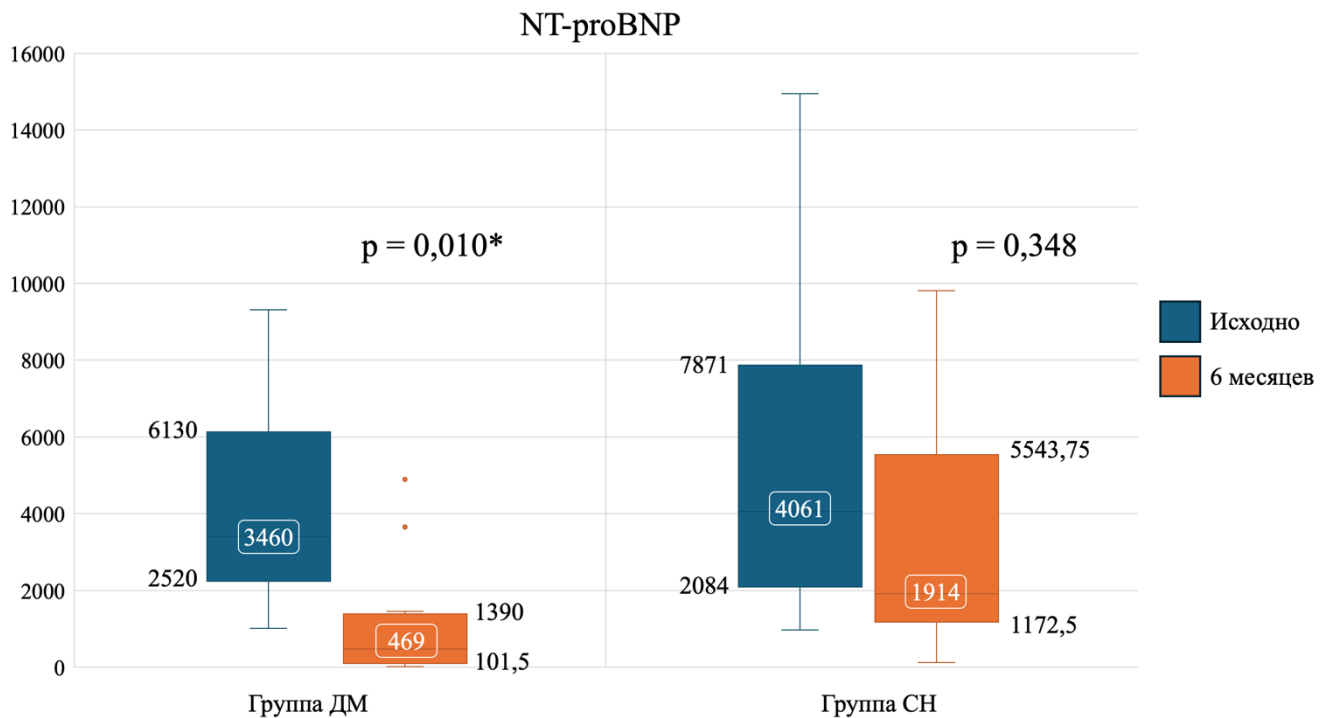


Рисунок 10 – Количество пациентов и дозы лекарственных препаратов в % от целевых в группе ДМ и группе СН исходно, через 6 недель и 6 месяцев наблюдения (авторский рисунок)

3.2.2. Отдаленные эффекты стратегии интенсивной титрации рекомендованной болезнь-модифицирующей терапии с помощью цифрового удаленного мониторинга

Сравнение уровня NT-proBNP показало статистически значимое снижение в группе ДМ, при этом в группе СН значимые изменения не получены (рисунок 11).



Примечание: NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; ДМ – дистанционный мониторинг; СН – стандартное наблюдение.

Рисунок 11 – Динамика уровня NT-proBNP между группами исходно и через 6 месяцев наблюдения (авторский рисунок)

Подробное сравнение исходных параметров ЭХО-КГ и данных, полученных через 6 месяцев наблюдения, в группе ДМ продемонстрировало достоверную положительную динамику в виде значимого снижения КСР и КСО, увеличения ударного объема и ФВ, а также снижения числа пациентов с коллапированием НПВ <50% и уровня СДЛА (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение параметров ЭХО-КГ в группе ДМ исходно и через 6 месяцев наблюдения

Параметры	Исходно (n = 30)	6 месяцев (n = 29)	p-value
Показатели левого желудочка			
КДР, см	5,6 [5,1; 6,3]	5,4 [5,2; 6]	0,176
КСР, см	4,30 [3,98; 5,12]	3,9 [3,7; 4,3]	0,05*
КДО, мл	159 [134; 210]	151 [117,75; 191,75]	0,168
ИКДОЛЖ, мл/м ²	76 [59; 100]	72,22 [54,8; 107,45]	0,277
КСО, мл	97 [82; 142]	71,5 [53,75; 113,5]	0,015*
УО, мл	56 [48; 66]	68 [61; 90,5]	<0,001*
ФВ, %	34,5 [30,5; 37,75]	47 [40; 52,5]	<0,001*
МЖП, см	1,2 [1; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,596
ЗС, см	1,1 [1; 1,2]	1 [1; 1,1]	0,634
ИММЛЖ, г/м ²	129,5 [110,5; 147,25]	119 [104; 154]	0,211
Показатели левого предсердия			
ПЗР, см	4,80 [4,4; 5]	4,2 [4; 4,9]	0,173
ОЛП, мл	89 [77; 120]	93 [64; 124]	0,221
ИОЛП, мл/м ²	41,5 [36; 47]	38 [30,04; 64,25]	0,248
Показатели правого желудочка и правого предсердия			
ОПП, мл	74,5 [55; 93,75]	79 [50; 92,25]	0,516
ИОПП, мл/м ²	32,5 [26; 44,25]	37,65 [22,9; 52,45]	0,568
ПЖ БД, см	3,8 [3,25; 4,12]	3,2 [3; 3,6]	0,307
Показатели магистральных сосудов			
Корень аорты, см	3,25 [3,08; 3,5]	3,3 [3; 3,4]	0,372
Восходящий отдел аорты, см	3,3 [3; 3,5]	3,3 [3,08; 3,5]	0,859
НПВ, см	2,05 [1,9; 2,42]	1,9 [1,9; 2]	0,102
Коллабирование НПВ <50%, n (%)	9 (31,0%)	1 (5,6%)	<0,001*
СДЛА, мм рт. ст.	41,5 [34,25; 46]	35 [27; 40,75]	0,015*
Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ИКДОЛЖ – индекс конечного диастолического объема; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ПЗР – передне-задний размер; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОПП – объем правого предсердия; ИОПП – индекс объема правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; БД – базальный диаметр; НПВ – нижняя полая вена; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии			

В группе СН отмечено уменьшение степени перегрузки правых отделов в виде уменьшения базального диаметра правого желудочка, диаметра нижней полой вены и статистически незначимого снижения числа пациентов с коллабированием

НПВ <50%, что, вероятно, обусловлено эффектом диуретической терапии (таблица 17). Также отмечено значимое снижение КСО и небольшое увеличение ФВ, что может отражать некоторое восстановление систолической функции миокарда на фоне стабилизации состояния и снижения застоя.

Таблица 17 – Сравнение параметров ЭХО-КГ в группе СН исходно и через 6 месяцев наблюдения

Параметр	Исходно (n = 33)	6 месяцев (n = 28)	p- value
Показатели левого желудочка			
КДР, см	6 [5,3; 6,6]	5,9 [5,38; 6,6]	0,24
КСР, см	5,0 [4,1; 5,45]	4,4 [3,98; 5,17]	0,61
КДО, мл	190 [130; 234]	149 [110,75; 188,25]	0,231
ИКДОЛЖ, мл/м ²	88 [65,88; 111]	75,3 [64,9;92,8]	0,42
КСО, мл	133 [82; 157]	92 [64;128]	0,05*
УО, мл	52 [39; 68]	55 [41; 68]	0,46
ФВ, %	32 [26; 35]	35 [31,75; 38,25]	0,017*
МЖП, см	1,2 [1,1; 1,4]	1,2 [1;1,4]	0,81
ЗС, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1; 1,3]	0,61
ИММЛЖ, г/м ²	167,5 [138; 195,75]	159 [131; 205]	0,54
Показатели левого предсердия			
ПЗР, см	4,8 [4,6; 5,3]	5,2 [4,8; 5,6]	0,073
ОЛП, мл	108 [96; 127]	106 [74; 158]	0,87
ИОЛП, мл/м ²	53 [47,6; 59]	54,4 [38,7; 63,4]	0,758
Показатели правого желудочка и правого предсердия			
ОПП, мл	92 [72; 117]	70 [52; 105]	0,61
ИОПП, мл/м ²	44 [37; 54]	35,5 [27,4; 44,3]	0,58
ПЖ БД, см	3,9 [3,7; 4,2]	3,6 [3,2; 3,9]	0,002*
Показатели магистральных сосудов			
Корень аорты, см	3,4 [3,2; 3,52]	3,3 [3,1; 3,5]	0,36
Восходящий отдел аорты, см	3,2 [3; 3,42]	3,3 [3; 3,7]	0,63
НПВ, см	2,2 [2; 2,5]	2 [1,9; 2,1]	0,022*
Коллабирование НПВ <50%, n (%)	16 (48,5%)	6 (21,4%)	0,058
СДЛА мм рт.ст.	50 [42; 57]	42 [34,5; 53]	0,19
Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ИКДОЛЖ – индекс конечного диастолического объема; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ПЗР – передне-задний размер; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОПП – объем правого предсердия; ИОПП – индекс объема			

Продолжение Таблицы 17

правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; БД – базальный диаметр; НПВ – нижняя полая вена; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
--

При межгрупповом сравнении параметров ЭХО-КГ через 6 месяцев наблюдения получены значимые различия только в ударном объеме, ФВ, толщине межжелудочковой перегородки, ИММЛЖ и СДЛА. Следует отметить, что ИММЛЖ различался исходно и статистически значимо не изменился в динамике. Уровень СДЛА также различался исходно, однако изменения в динамике произошли только в группе ДМ. При этом КСО не различался исходно и уменьшился равномерно в обеих группах, что привело к отсутствию различий между группами через 6 месяцев. В группе ДМ было значимое снижение КСР, а в группе СН – значимое уменьшение базального диаметра правого желудочка и диаметра НПВ, но достоверных различий между группами по данным параметрам через 6 месяцев получено не было. На основании этого, можно выделить значимое снижение СДЛА, увеличение ударного объема и ФВ, а также снижение толщины межжелудочковой перегородки и уменьшение числа пациентов с коллабированием НПВ <50% в группе ДМ по сравнению с группой СН через 6 месяцев наблюдения (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение параметров ЭХО-КГ между группой ДМ и группе СН через 6 месяцев наблюдения

Параметр	Группа СН (n = 28)	Группа ДМ (n = 29)	p-value
Показатели левого желудочка			
КДР, см	5,9 [5,38; 6,6]	5,4 [5,2; 6]	0,320
КСР, см	4,4 [3,98; 5,17]	3,9 [3,7; 4,3]	0,171
КДО, мл	149 [110,75; 188,25]	151 [117,75; 191,75]	0,917
ИКДОЛЖ, мл/м ²	75,3 [64,9; 92,8]	72,22 [54,8; 107,45]	0,641
КСО, мл	92 [64; 128]	71,5 [53,75; 113,5]	0,170
УО, мл	55 [41; 68]	68 [61; 90,5]	0,008*
ФВ, %	35 [31,75; 38,25]	47 [40; 52,5]	<0,001*
МЖП, см	1,2 [1; 1,4]	1,1 [0,9; 1,2]	0,049*
ЗС, см	1,1 [1; 1,3]	1 [1; 1,1]	0,058
ИММЛЖ, г/м ²	159 [131; 205]	119 [104; 154]	0,027*

Продолжение Таблицы 18

Показатели левого предсердия			
ПЗР, см	5,2 [4,8; 5,6]	4,2 [4; 4,9]	0,073
ОЛП, мл	106 [74; 158]	93 [64; 124]	0,274
ИОЛП, мл/м ²	54,4 [38,7; 63,4]	38 [30,04; 64,25]	0,214
Показатели правого желудочка и правого предсердия			
ОПП, мл	70 [52; 105]	79 [50; 92,25]	0,948
ИОПП, мл/м ²	35,5 [27,4; 44,3]	37,65 [22,9; 52,45]	0,949
ПЖ БД, см	3,6 [3,2; 3,9]	3,2 [3; 3,6]	0,162
Показатели магистральных сосудов			
Корень аорты, см	3,3 [3,1; 3,5]	3,3 [3; 3,4]	0,36
Восходящий отдел аорты, см	3,3 [3; 3,7]	3,3 [3,08; 3,5]	0,63
НПВ, см	2 [1,9; 2,1]	1,9 [1,9; 2]	0,578
Коллабирование НПВ <50%, n (%)	6 (21,4%)	1 (5,6%)	0,039*
СДЛА мм рт.ст.	42 [34,5; 53]	35 [27; 40,75]	0,047*
Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; ИКДОЛЖ – индекс конечного диастолического объема; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ПЗР – передне-задний размер; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ОПП – объем правого предсердия; ИОПП – индекс объема правого предсердия; ПЖ – правый желудочек; БД – базальный диаметр; НПВ – нижняя полая вена; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии			

3.2.3. Комбинированная конечная точка: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (госпитализация, вызов бригады скорой медицинской помощи или назначение парентеральных петлевых диуретиков) и смертность от всех причин через 6 месяцев наблюдения

За период с 6 недель до 6 месяцев наблюдения в группе ДМ был дополнительно зарегистрирован 1 смертельный исход и 1 эпизод декомпенсации ХСН. В группе СН было зарегистрировано 3 смертельных исхода и 14 случаев декомпенсации ХСН. Всего за 6 месяцев наблюдения в группе ДМ было 3 случая декомпенсации ХСН и 1 смертельный исход, а в группе СН – 28 эпизодов декомпенсации ХСН и 5 смертельных исходов, $p < 0,001$ (рисунок 12).

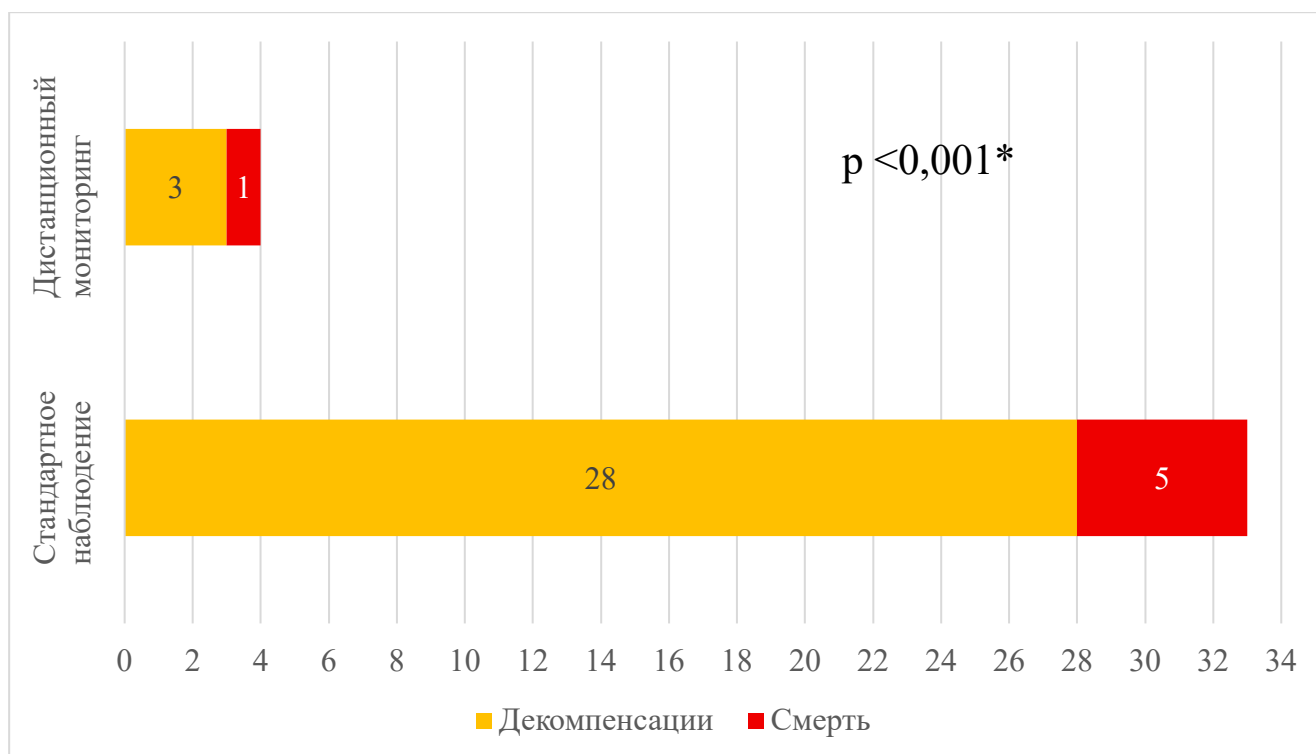


Рисунок 12 – Достижение комбинированной вторичной конечной точки через 6 месяцев наблюдения

Анализ причин смертельных исходов показал, что в группе ДМ единственный смертельный исход связан с осложнениями инфекционного заболевания. В группе СН 2 смертельных исхода было обусловлено острой сердечной недостаточностью, еще 2 смертельных исхода – острым нарушением мозгового кровообращения и 1 смертельный исход – инфекционным заболеванием (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение пациентов по причинам смертельных исходов

Причины смерти	Группа ДМ (n = 1)	Группа СН (n = 5)
ОСН, n (%)	0 (0%)	2 (40%)
ОНМК, n (%)	0 (0%)	2 (40%)
Инфекционное заболевание, n (%)	1 (100%)	1 (20%)

Примечание: ДМ – дистанционный мониторинг; СН – стандартное наблюдение; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения

3.3. Алгоритм интенсивной титрации терапии с помощью цифрового удаленного мониторинга

На основании проведенного исследования был разработан следующий алгоритм титрации.

Принимая во внимание значительные изменения в терапии, проводимые в стационаре на фоне декомпенсации ХСН, первые 7 дней после выписки были отведены на возвращение к обычной жизни, знакомству с платформой ЦУМ и оценке адекватности подобранного лечения, потребностям пациента на основе результатов опросника. При возникновении отклонений (появлении желтого и/или красного флага) устанавливался телефонный контакт и при необходимости корректировалось лечение, в том числе начиналась титрация.

В течение следующих 4-5 недель (до 42 дня после выписки) при стабильном состоянии дозы четырехкомпонентной терапии еженедельно увеличивались вдвое, а диуретиков – вдвое снижались. При возникновении признаков гиперволемии, напротив, доза диуретиков увеличивалась вдвое до стабилизации состояния и регресса симптомов. В случае тенденции пациента к гипотензии и отсутствии признаков застоя по данным опросника, доза диуретиков могла быть внепланово снижена дополнительно. При сохранении гипотонии и брадикардии в течение 7 дней и/или появлении явных симптомов доза РБМТ снижалась наполовину от предыдущего повышения. Например, при повышении дозы валсартан+сакубитрила с 50 мг 2 раза в день до 100 мг 2 раза в день последующее снижение должно проводиться до дозы 150 мг в сутки (50 мг + 100 мг). В случае неэффективности принятых мер доза снижалась до предыдущего безопасного уровня и фиксировалось достижение максимально переносимой дозы.

После завершения титрации осуществлялся телефонный контакт, во время которого собиралась информация о конечных точках, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования (рисунок 13) [88].

Результаты: алгоритм титрации доз РБМТ



Примечание: РБМТ – оптимальная медикаментозная терапия.

Рисунок 13 – Алгоритм титрации терапии для лечения ХСНнФВ (авторский рисунок)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Стратегии ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Современная стратегия лечения пациентов с ХСНнФВ основана на назначении четырехкомпонентной терапии. Тем не менее эпидемиологические данные в РФ и по всему миру указывают на то, что частота назначения РБМТ является недостаточной [7, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]. Актуальным вопросом остается скорость титрации доз. Исследования демонстрируют эффективность интенсивной титрации, однако возможность ее применения в реальной клинической практике ставится под сомнение. Врачи первичного амбулаторного звена опасаются повышать дозу из-за риска развития НЛР, что приводит к тому, что пациенты остаются на минимальных дозах РБМТ, подобранных в стационаре, или подбор доз происходит слишком медленно [28].

ЦУМ является потенциальным и перспективным методом решения данных проблем. С развитием технологий для удаленного наблюдения, особенно в период пандемии COVID-19, появились широкие возможности для наблюдения пациентов их обучения. Большинство работ, посвященных ЦУМ пациентов с ХСН, традиционно фокусируется на управлении образом жизни, и мониторинге жизненно важных показателей с целью выявления ранних признаков ухудшения СН, предотвращения декомпенсации и повторных госпитализаций [96]. Тем не менее постепенно появляется все больше исследований, посвященных эффективности ЦУМ для удаленной оптимизации лечения ХСН, но большая часть из них сосредоточена на консервативной тактике с периодом наблюдения 3 или 6 месяцев и не учитывала изменения в диуретической терапии, а набор пациентов проводился в специализированных клиниках по лечению ХСН [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71].

В отличие от проведенных ранее исследований, в настоящем исследовании набор пациентов проводился как в специализированном центре, так и в городской

клинической больнице. Необходимо отметить, что все участники исследования были госпитализированы в стационары в связи с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и включались в исследование в день выписки, после стабилизации состояния. Группы были сопоставимы по демографическим параметрам, тяжести ХСН и лечению на исходном этапе. В группе СН были выше дозы диуретиков, ИММЛЖ и параметры обоих предсердий. В совокупности с более высокими уровнем СДЛА, все это может указывать на более выраженный застой по малому кругу кровообращения и, следовательно, потребность в исходной диуретической терапии. В группе ДМ было больше пациентов с ИМТ >35 и нецелевыми уровнями липидов. Необходимо отметить, что изучаемые лабораторные и инструментальные данные оценивались на момент поступления в стационар, в момент острой декомпенсации ХСН. Поэтому, вероятнее всего, повышение ИМТ было обусловлено гиперволемией. В то же время, на момент включения в исследование, перед выпиской из стационара, все пациенты с ХСН достигли стабилизации состояния и регресса отечного синдрома. Большинство пациентов получало полную четырехкомпонентную терапию, но в низких, иногда даже стартовых дозах. В любом случае, учитывая небольшой размер выборки, результаты статистических сравнений следует интерпретировать с осторожностью.

Стоит отметить, что 7 из 37 пациентов из группы ДМ отказалось от дальнейшего участия в исследовании в течение первых нескольких недель наблюдения. Это подчеркивает проблему приверженности не только лечению, но и самому удаленному наблюдению. Согласно результатам нашего пилотного исследования, приверженность ЦУМ с помощью персонального мессенджера составила 70-80% [62, 97]. Результаты исследований других исследователей, использующих альтернативные методики наблюдения, демонстрируют схожие результаты. Так в систематическом обзоре Koulaozidis et al. было проанализировано 6 исследований по неинвазивному ЦУМ. В трех из них приверженность была выше 80%, в остальных – от 60 до 70%. Более высокие показатели были зарегистрированы среди пациентов старше 65 лет [98]. Среди факторов,

ассоциированных с низким уровнем приверженности отмечаются расовые и национальные особенности, а также деменция и депрессия [99]. Однако в ряде других исследований получена низкая приверженность наблюдению, достигающая всего 55,4% пациентов, что подтверждает разнородность результатов и требует продолжения исследований для поиска оптимальных методов с наилучшей приверженностью и эффективностью [100].

Результаты настоящего исследования показали, что стратегия интенсивной оптимизации терапии у пациентов с ХСНнФВ с помощью ЦУМ является эффективной. Через 6 недель в группе ДМ получено значимое увеличение доз РБМТ и снижение доз диуретической терапии. Стоит отметить, что часть пациентов исходно получала низкие стартовые дозы РБМТ и/или получала три из четырех классов препаратов при выписке. Это приводило к увеличению времени, необходимого для достижения целевых доз и послужило поводом отойти от дизайна исследования STRONG-HF, где дозы доводились до целевых на второй неделе наблюдения, и придерживаться постепенного еженедельного увеличения доз. Все это могло послужить причиной того, что только 10 пациентов достигло целевых доз по всем классам препаратов к 6 неделе наблюдения. В таком случае в рутинной клинической практике может быть рассмотрен вопрос о продлении периода титрования на амбулаторном этапе, что (на фоне увеличения длительности воздействия положительных эффектов РБМТ) может способствовать восстановлению и открыть возможности для дальнейшей титрации. Безусловно, даже в такой ситуации может возникнуть необходимость остановиться на максимально переносимых дозах из-за стойких противопоказаний к дальнейшей титрации, но крайне важно оценивать возможность увеличения дозы при каждом последующем посещении врача. Это позволит скорректировать лечение в зависимости от текущего состояния пациента, переносимости и эффективности лечения. С другой стороны, полученные результаты об исходно низких стартовых дозах РБМТ, подчеркивают важность госпитального этапа, для оптимизации терапии, где своевременность начала и стартовых доз во многом определяют успех дальнейшей амбулаторной титрации. Внедрение стандартизированных алгоритмов

ведения пациентов с декомпенсацией ХСН критически важно для улучшения прогноза и снижения повторных госпитализаций [101].

Возможность снижения дозы петлевых диуретиков вплоть до полной их отмены во многом зависит от приема РБМТ, что было показано в ряде исследований. Так в исследовании REDICAE было включено 98 пациентов с ХСНнФВ в состоянии эволемии, получающих РБМТ. Они были рандомизированы в группы отмены и продолжения диуретической терапии. Было показано, что через 24 месяца наблюдения группы достоверно не различались по степени одышки, частоте ухудшения ХСН, выраженности застоя и качеству жизни [102]. По данным другого исследования также было подтверждено, что терапия РБМТ и ее интенсивность влияют на частоту достижения клинической эволемии [103].

Как и в ранее проведенных исследованиях, на фоне интенсивной титрации доз РБМТ наблюдалось значимое увеличение ФВ (более 10%), снижение концентрации NT-proBNP в 10 раз, а также уменьшение признаков застоя по малому и большому кругам кровообращения. Данный краткосрочный эффект сохранялся спустя 6 месяцев наблюдения, даже несмотря на прекращение дальнейшей титрации терапии. При этом быстрое увеличение доз РБМТ было безопасным, поскольку выявление эпизодов гипотонии или брадикардии, сопровождалось реакцией врача в виде приостановки титрации или же снижения дозы препарата, ассоциированного с развитием нежелательного явления. В результате наблюдения не было выявлено различий в частоте развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что применение ЦУМ служит надежным инструментом, для успешного проведения титрации РБМТ на амбулаторном этапе. Быстрая титрация в течение 6 недель привела к достижению эволемии, обратному ремоделированию ЛЖ и улучшению или восстановлению сократительной способности миокарда. При этом в группе СН на фоне отсутствия изменений в терапии различий в результатах лабораторных и инструментальных методов исследований получено не было. Это подчеркивает существующую проблему терапевтическое инертности и полностью согласуется с результатами исследования ПРИОРИТЕТ [7, 104].

Через 6 месяцев получены не менее интересные результаты. В группе ДМ, в которой пациенты после 6 недель титрации переходили под наблюдение врачами первичного амбулаторного звена, участники продолжали прием РБМТ в дозах, достигнутых к 6 неделям после выписки из стационара с применением ЦУМ, за исключением бета-блокаторов, дозы которых снижались. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования значимо не изменились, что может говорить о важности титрации терапии именно в первые несколько недель после выписки и подтверждает необходимость раннего начала и интенсивной титрации в данный уязвимый период. Сравнение параметров ЭХО-КГ исходно и через 6 месяцев наблюдения продемонстрировало отдаленный эффект лечения. Помимо увеличения ФВ, отсутствия пациентов со сниженным коллабированием НПВ и снижения СДЛА, отмечено дополнительное снижение КСР, увеличение УО, что косвенно указывает на восстановление функции и обратное ремоделирование левого желудочка, возможность которого на фоне лечения была неоднократно показана рядом авторов [105, 106]. В то же время, нельзя исключить потенциал к более значимому положительному влиянию терапии на фоне продолжения титрации и достижения целевых доз у большинства пациентов.

4.2. Проблемы титрации доз рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Необходимо отметить, что в группе СН за весь период наблюдения врачами первичного амбулаторного звена титрация препаратов для лечения ХСН не проводилась, хотя при планировании исследования такой результат не предполагался. Несмотря на это, данные результаты, в том числе и в группе ДМ с 6 недель до 6 месяцев, совпадают с данными эпидемиологических исследований, и подтверждают, что титрация РБМТ проводится недостаточно часто. Так в субанализе упомянутого исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН было показано, что после Визита 2 (через 6 месяцев) только 0,9% всех включенных пациентов с

ХСНнФВ на разной терапии получало РБМТ в оптимальных дозах, а после Визита 3 (через 12 месяцев) – только 1,2% пациентов, что эквивалентно 2,5% случаев среди подгруппы, получающей все препараты РБМТ [104]. При этом лабораторные и инструментальные параметры в группе СН в динамике также не изменились. Для оценки вероятных изменений в группе СН за 6 месяцев с момента выписки из стационара было проведено сравнение исходных параметров ЭХО-КГ и через 6 месяцев наблюдения. Получено только статистически значимое снижение базального диаметра правого желудочка, диаметра НПВ и абсолютного числа пациентов с нарушением коллабирования НПВ, что отражает уменьшение признаков застоя на фоне более высоких доз петлевых диуретиков.

Отсутствие оптимизации доз в группе СН в течение 6 месяцев наблюдения, несмотря на регулярные посещения поликлиники, привело к значительным различиям в частоте достижения вторичной конечной точки. Зачастую, пациентам назначались лабораторные и инструментальные методы обследования, выдавались рецепты на получение РБМТ, но доза препаратов не менялась или, напротив, снижалась. При этом стратегия интенсивной титрации в течение 6 недель позволила снизить частоту декомпенсаций ХСН и смертельных исходов. Учитывая небольшой размер выборки пациентов, различия следует интерпретировать с осторожностью. Дополнительным преимуществом исследования является снижение средней дозы диуретиков в группе ДМ через 6 недель, что не оценивалось в аналогичных исследованиях, приведенных ранее в главе 1 [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74].

При анализе вышеописанных результатов обращает на себя внимание низкий уровень титрации РБМТ специалистами первичного амбулаторного звена, что ярко показано на примере всего периода наблюдения группы СН и периода с 6 недель до 6 месяцев в группе ДМ. Причинами могут быть позднее обращение пациентов из группы СН в поликлинику и редкое посещение ими врачей, что повлекло ухудшение их состояния. В исследовании REWOLUTION HF было опрошено 98 пациентов. Оказалось, что примерно половина из них посетила кардиолога меньше 3 раз за последние 12 месяцев, а специально обученную ведению пациентов с ХСН

медицинскую сестру 0 раз за 12 месяцев [107]. Это относится и к пациентам с впервые выявленной ХСН на амбулаторном этапе. Так в исследовании REVOLUTION-HF было показано, что несмотря на раннее определение уровня NT-proBNP у пациентов с подозрением на ХСН постановка окончательного диагноза зачастую задерживалась. У 70% пациентов диагноз не был поставлен в течение первого года. Авторы выделяют несколько причин: во-первых, отсрочка выполнения ЭХО-КГ для подтверждения диагноза и определения фенотипа; во-вторых, признаки/симптомы ХСН устранялись с помощью петлевых диуретиков без проведения ЭХО-КГ из-за преклонного возраста или сопутствующих заболеваний. Это приводило к высокому риску неблагоприятных событий, а также отражалось на частоте назначения РБМТ для лечения ХСН. При этом у 37% пациентов, обратившихся в поликлинику по поводу симптомов ХСН, окончательный диагноз был установлен только в стационаре [108]. Нельзя исключить, что часть пациентов выписывается из стационара без достижения эуволемии, так как применяемые в рутинной практике методы диагностики не позволяют с абсолютной точностью оценить степень застоя. Исследование, проведенное Кобалава и др., показало, что для оценки остаточного и субклинического застоя при выписке из стационара целесообразно применение интегральной оценки с использованием NT-proBNP, УЗИ легких, непрямой фиброэластометрии и биоимпедансного векторного анализа [109]. А остаточный застой при выписке достоверно ассоциирован с риском повторных госпитализаций и смертностью, что было, например, показано в работе Rubio-Gracia et al [110]. Однако наличие застоя в период госпитализации не является ограничением к началу комплексной терапии РБМТ. Начало лечения возможно сразу после стабилизации систолического АД, интенсивной диуретической терапии и отмены вазоактивных препаратов [26, 101]. Стоит отметить, что качество оптимизации лечения ХСН остается на низком уровне по всему миру. Так в вышеописанном исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН частота достижения целевых доз на момент завершения исследования составляла 1,2% [7]. В исследовании TITRATE-HF, опубликованном в 2025 году, было включено 1508 пациентов из 48 больниц

Голландии с впервые выявленной ХСН. С одной стороны, была продемонстрирована эффективность раннего назначения РБМТ и интенсивной титрации доз, подтверждая результаты исследования STRONG-HF. С другой стороны, было показано, что через 6 месяцев наблюдения только 1,3% пациентов получали все 4 класса РБМТ в целевых дозах [89]. В исследовании BIOSTAT-CHF, проведенном в европейских странах, было включено 2100 пациентов с ХСНнФВ. Только 40-50% из них находилось на дозах иАПФ/БРА и ББ, составляющих 50% от целевых или выше. При этом дозы <50% от целевых были ассоциированы с более высоким риском смерти и/или госпитализации по причине ХСН [90]. Анализ регистра СНЕСК-HF, включившего 34 центра для лечения ХСН или 8360 пациентов в Нидерландах, показал, что при относительно высокой частоте назначения РБМТ количество пациентов на целевых дозах оставалось низким: до 30% для ББ, до 56% для иАПФ/БРА и до 60% для АМКР [91]. При анализе 5908 пациентов с ХСНнФВ из Швеции также была показана высокая частота применения РБМТ, однако целевые дозы получало менее 50% пациентов [92]. В регистровом исследовании СНАМР-HF было проанализировано 3518 пациентов из 150 учреждений из Соединенных Штатов Америки (США). Только 17% пациентов получали целевые дозы иАПФ/БРА, 14% - АРНИ и 28% - ББ. В то же время большинство пациентов получали целевые дозы АМКР (77%). Тем не менее целевые дозы всех классов РБМТ одновременно получал только 1% пациентов. Среди факторов, ассоциированных с более низкими дозами или неполной комбинацией РБМТ, были пожилой возраст, низкое АД, тяжелый функциональный класс, почечная недостаточность и недавняя госпитализация по поводу ХСН [93]. При этом в исследовании QUALIFY показано, что приверженность врачей к назначению РБМТ, в том числе в целевых дозах, ассоциировано с улучшением прогноза пациентов с ХСНнФВ [94]. По данным регистра AMERICCAASS, в который вошло 2500 пациентов из 20 стран Северной и Южной Америки, среди 1600 амбулаторных пациентов частота применения РБМТ была 78% для иАПФ/БРА (26% для АРНИ), 71,4% для ББ, 56,4% для АМКР и 34,2% для иНГКТ-2 [95].

Необходимо отметить, что помимо проблемы увеличения доз РБМТ, существует тенденция к снижению доз РБМТ со временем, включая отмену препаратов, что также было показано в настоящем исследовании. Так в исследовании EVOLUTION HF, проведенном среди 266589 пациентов из Японии, Швеции и США, было продемонстрировано, что в течение 12 месяцев доля пациентов, прекративших прием препарата, составляла 23,5% для дапаглифлозина, 26,4% для АРНИ, 38,4% для иАПФ, 33,4% для БРА, 25,2% для ББ и 42,2% для АМКР. При этом доля пациентов, достигших целевых доз составила 75,7%, 28,2%, 20,1%, 6,7%, 7,2%, и 5,1%, соответственно. Среди причин выделяют риск НЛР, женский пол и ранее сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и острое почечной повреждение в анамнезе [111]. Согласно исследованию, проведенному в РФ, в которое было включено 942 пациента, наблюдение в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства ассоциировано со значительным ухудшением приверженности к РБМТ по сравнению с пациентами, которые наблюдались в центре лечения сердечной недостаточности [112].

Другими факторами, обуславливающими недостижение целевых доз, являются страх и инертность медицинских работников. Быстрое обновление знаний о ХСН может быть причиной различий между специалистами в уровне осведомленности о проблеме, что может привести к недооценке стабильного в настоящий момент пациента, несмотря на высокий риск повторных госпитализаций и смерти. Также низкому уровню знаний могут способствовать когнитивные установки, сложность и объем клинических рекомендаций [113]. При опросе врачей в исследовании REWOLUTION HF было показано, что наибольшее опасение у них вызывают НЛР РБМТ, сразу за которыми идет коморбидность пациента [99]. В другом исследовании основной причиной неназначения РБМТ были клиническая стабильность пациента и контроль симптомов. В условиях ограниченного времени на прием врач не всегда успевает уделить внимание всем проблемам пациента и тратит значительное количество рабочего и вне рабочего времени на просмотр и анализ данных [114]. А использование вне рабочего времени

значительно повышает частоту «выгорания» [115]. Между тем, использование систем поддержки принятия врачебных решений может способствовать частичному решению данной проблемы. Так в исследовании PROMT-HF применялась программа, напоминающая врачам о необходимости оптимизации доз РБМТ на основе индивидуальных характеристик пациентов. Это привело к увеличению числа пациентов, получающих все необходимые классы препаратов на 40% по сравнению с группой стандартного наблюдения (относительный риск: 1,41; 95% ДИ: 1,03-1,93; $P = 0,03$) [116]. Другие формы воздействия на врачей включают проведение аудита с обратной связью и дополнительное обучение на местах работы [117].

Нельзя забывать и о системных проблемах. Ограниченная вместимость и большая загруженность первичного амбулаторного звена затрудняет прием пациента и титрацию каждые 1-2 недели. Принимая во внимания дефицит медицинских кадров в РФ и по всему миру, особенно в отдаленных регионах, данная проблема ощущается особенно остро [118]. ЦУМ могло бы частично решить данную проблему, снизив нагрузку на врачей и позволив отслеживать состояние пациентов без необходимости в очном контакте. Также стоит отметить высокую стоимость лекарственных препаратов, особенно после достижения целевых доз, что накладывает финансовое бремя на систему здравоохранения или на самого пациента. В исследовании REPORT-HF, проведенном Tromp et al. на 8669 пациентах из стран с разным уровнем дохода, было показано, что в странах со средним и низким уровнем дохода процент назначения РБМТ был статистически значимо ниже, чем в странах с высоким уровнем дохода. Различия сохранялись как исходно, так и через 6 месяцев наблюдения (19 против 41% исходно и 15 против 37% через 6 месяцев). Тот же фактор, а также женский пол, отсутствие страховки и периодического наблюдения были ассоциированы с низкой частотой достижения целевых доз РБМТ [119]. Тем не менее оптимизация фармакотерапии у пациентов с ХСНнФВ может быть эффективнее для системы здравоохранения с точки зрения затрат и привести, в конечном счете, к экономии средств [120].

С другой стороны, существуют проблемы, связанные с пациентами. Основное внимание при их обучении чаще всего уделяется коррекции образа жизни, ограничению соли и жидкости, отказу от вредных привычек. Недостаточная осведомленность и информированность о своем заболевании могут привести к недооценке значимости РБМТ и важности получения оптимальных дозировок. Вышеупомянутое исследование EPIC-HF показало, что дополнительное обучение повышает шансы на назначение всех классов препаратов и увеличение их доз [71]. Также стоит учитывать, что после выписки из стационара пациенты чувствуют себя намного лучше, что может привести к иллюзии об относительно полном здоровье и отсутствия дальнейшей необходимости приема препаратов для лечения ХСН или увеличения доз. Нежелательные лекарственные явления, которых так опасаются врачи, могут вызывать страх и приводить к неправильным убеждениям и у самих пациентов. Доступность информационных материалов, инструкций к лекарственным препаратам позволяет пациентам узнавать не только о пользе лечения, но и о возможных осложнениях. Это, в свою очередь, может негативно влиять на приверженность пациентов лечению и согласию на дальнейшую титрацию доз, что в свою очередь достоверно влияет на прогноз [109, 121, 122, 123]. Среди факторов, влияющих на приверженность, выделяют преднамеренные и не преднамеренные. К преднамеренным относятся личные убеждения и мотивация, а также модель социального поведения, а к непреднамеренным – факторы пациента (возраст, пол, этническая принадлежность, социально-экономический статус, психологическое состояние), факторы лечения (увеличение частоты приема лекарств или увеличение количество принимаемых лекарств) и факторы взаимодействия врач-пациент (качество отношений, поведение и отношение медицинского персонала, время, проведенное с пациентом) [92].

4.3. Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Одним из них является небольшой размер выборки, что, вероятно, стало причиной небольших исходных

различий между группами и не позволило провести анализ подгрупп для оценки дополнительных взаимосвязей. В связи с этим для избежания ошибки II рода при статистической обработке применялись только непараметрические методы анализа. Основными лимитирующими факторами были строгие критерии включения и невключения, что было представлено в главах «Материалы и методы» и «Результаты», а также сложности с набором пациентов в группу ДМ. Среди наиболее частых причин невключения были: злокачественные новообразования – 30 (17,65%) случаев, злоупотребление алкоголем или применение наркотических веществ – 27 (15,88%) случаев, неспособность выполнить все требования из-за социальных или финансовых проблем или несоблюдения медицинских схем в анамнезе – 33 (19,4%) случаев и снижение способности пациента понимать и/или соблюдать инструкции протокола или последующие процедуры – 45 (26,49%) случаев. Наиболее частыми причинами отказа на этапе включения были: нежелание принимать участие в исследовании, требующем дополнительных усилий и изменения привычного образа жизни, нежелание дополнительно наблюдаться и часто взаимодействовать с медицинским работником, негативное отношение к научному сообществу и исследованиям, недоверие к медицинским работникам, отсутствие финансирования у исследования для обеспечения лекарственными препаратами, низкая цифровая грамотность, влияние родственников и близкого окружения.

Необходимо отметить ограничения платформы для ЦУМ. Разработанный опросник не учитывал различные целевые уровни ЧСС в зависимости от наличия или отсутствия ИБС или ФП. Также платформа не предусматривала изменение флагов для настройки оптимальных сигналов для каждого пациента. Это приводило к появлению ложных красных флагов и повышению времени, затрачиваемого на анализ ответов пациентов.

Другим ограничением может быть использование только одного персонального мессенджера для ведения пациентов. Обязательным условием участия в исследовании было наличие устройства с доступом в интернет и достаточный уровень цифровой грамотности, что также могло повлиять на

репрезентативность выборки. Также в силу разнообразия существующих методов дистанционного наблюдения, далеко не всем пациентам подходит и нравится формат чат-бота, без личного контакта с пациентом и редкой обратной связью.

Потенциальным техническим ограничением является использование инструмента визуального программирования Node-RED и фреймворка Vue.js. Повышение продуктивности и снижение времени на разработку проекта с одной стороны и особенности поддержки платформы и сложности с ее адаптацией на другие мессенджеры с другой. Для внесения каких-либо изменений в платформу необходимо участие специалиста, владеющего определенным набором инструментов программирования.

Также задачей данного исследования не стоял постоянный контроль за качеством лечения и комплаентностью в группе стандартного наблюдения, что могло сыграть важную роль в эффективности лечения.

Особенностью дистанционного наблюдения в данном исследовании было получение информации посредством чат-бота, а использование опросников без подключения домашних устройств напрямую основано на честности, вовлеченности и заинтересованности пациентов. На основании этого можно выделить потенциальные векторы для продолжения настоящей работы.

4.4. Перспективы внедрения цифрового удаленного мониторинга

Совершенствование существующих технологий и методов ЦУМ и появление новых позволит значительно улучшить качество оказания медицинской помощи, качество жизни пациентов с ХСНнФВ и их прогноз.

Одним из многообещающих направлений и является интеграция искусственного интеллекта и машинного обучения. Сложные алгоритмы способны анализировать большие массивы данных в режиме реального времени, выявляя ранние, едва уловимые маркеры надвигающейся декомпенсации и прогнозируя риск госпитализации. Это могут быть как отдельные известные признаки, так и сочетания определенных факторов, в том числе неизвестные до настоящего

времени. Создание персонализированных моделей прогнозирования на основе комбинации витальных показателей, данных опросника и лабораторных маркеров позволит перейти от реактивной к проактивной модели ведения пациентов. Одним из примеров является создание прогностической модели на основе искусственного интеллекта для маршрутизации пациентов с декомпенсацией ХСН. Проанализировав 908 пациентов, было разработано 2 прогностические модели с высокой отрицательной предсказательной способностью, позволяющие определить пациентов низкого риска, не нуждающихся в госпитализации в ОРИТ [124].

Перспективным выглядит развитие цифровых платформ в виде создания единых экосистем, объединяющих данные с различных устройств, имплантированных датчиков, мобильных и десктопных приложений и электронной медицинской карты пациента. Также не менее важным является широкий выбор методов и технологий ЦУМ с возможностью их индивидуального подбора внутри экосистемы в зависимости от желания и возможностей пациента. Например, сбор жалоб посредством текстовых опросников или голосового помощника. Это позволит врачу видеть целостную, постоянно обновляемую картину состояния пациента и принимать наиболее обоснованные и персонализированные решения, а со стороны пациента это повысит его приверженность ЦУМ и обеспечит высокую эффективность взаимодействия с ним.

Не менее актуальным является мультидисциплинарное ведение с помощью ЦУМ. В настоящее время большинство исследований сосредоточены на одном из направлений ведения пациентов, например, на ХСНнФВ. Между тем коморбидные пациенты часто нуждаются в наблюдении сразу по нескольким заболеваниям.

Также для обоснования широкого внедрения ЦУМ в клиническую практику необходимы фармакоэкономические исследования. Перспективной задачей является оценка снижения прямых медицинских затрат за счет уменьшения числа госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и дней нетрудоспособности в долгосрочной перспективе (более 1 года). Также важно оценить влияние внедрения подобных систем на нагрузку на медицинский персонал (врачей, средний медперсонал) и оптимизацию их рабочего времени.

Улучшение законодательной базы и стандартизация методов. По мере внедрения ЦУМ в повседневную клиническую практику будет возрастать потребность в его регламентировании. Это приведет к совершенствованию существующего закона о телемедицине и созданию единых протоколов и стандартов, что обеспечит наибольшую эффективность и безопасность использования ЦУМ как пациентом, так и медицинским работником.

Одним из примеров реализации цифрового удаленного наблюдения и внедрения в систему здравоохранения является описанное ранее исследование TELESAT-HF. Данное исследование стало частью программы ETAPES, запущенной в 2014 году во Франции при поддержке правительства. Проект направлен на изучение применения системы для удаленного наблюдения у разных групп пациентов в реальной клинической практике [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа посвящена применению стратегии интенсивной титрации РБМТ с помощью удаленного наблюдения на базе персонального мессенджера для повышения эффективности лечения ХСНнФВ и сравнению этой стратегии с рутинной клинической практикой. Введение группы контроля было призвано продемонстрировать как минимум сопоставимую эффективность ЦУМ в титрации доз РБМТ у пациентов с ХСНнФВ – заболеванием, которое до сих пор остается одной из главных медико-социальных и экономических проблем здравоохранения по всему миру. Принимая во внимание недостаточную частоту назначения препаратов РБМТ, а также низкие темпы титрации из-за сложности мониторинга за состоянием пациентов и риском НЛР, поиск новых способов мониторинга и ведения пациентов остается крайне актуальным.

Целью данного исследования являлась оценка вклада цифрового удаленного мониторинга с использованием персональных мессенджеров в оптимизацию медикаментозной терапии и улучшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

Обе группы включали пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения в связи с декомпенсацией ХСН, которые были исходно сопоставимы по тяжести течения ХСН, этиологии ХСН, сопутствующей патологии и характеру ремоделирования миокарда. Все пациенты на момент включения в исследование получали неоптимальные дозы РБМТ.

Исследование продемонстрировало возможность применения ЦУМ для удаленной титрации РБМТ, ее эффективность и безопасность. Через 6 недель постепенного увеличения доз РБМТ под ежедневным контролем параметров АД, ЧСС и симптомов, получено значимое увеличение дозы основных препаратов, что привело к уменьшению признаков застоя по обоим кругам кровообращения и значимому улучшению систолической функции ЛЖ. Это также позволило снизить дозу диуретической терапии. Указанные эффекты сохранялись через 6 месяцев наблюдения, несмотря на отсутствие дальнейших изменений доз препаратов, что

может говорить об отдаленных эффектах лечения и потенциальном обратном ремоделировании миокарда. Оптимизация лечения повлияла на достижение вторичной конечной точки, позволив снизить риск декомпенсации ХСН и смерти.

При этом было установлено, что в группе СН титрация доз РБМТ не проводилась как в течение первых 6 недель наблюдения, так и через 6 месяцев после включения в исследование. В свою очередь, именно отсутствие дальнейшей оптимизации лечения после выписки из стационара привело к значимым различиям в первичной и вторичной конечных точках между двумя группами. Эти результаты заставляют задуматься о необходимости пересмотра существующих подходов ведения пациентов на амбулаторном этапе и рекомендовать применение методик ЦУМ для усовершенствования качества оказания медицинской помощи.

Таким образом, анализ полученных в настоящем исследовании данных свидетельствует об эффективности применения дистанционных методов наблюдения для титрации РБМТ у пациентов с ХСНнФВ и положительном влиянии на их прогноз. Дальнейшее изучение данного направления, совершенствование метода ЦУМ и появление новых данных позволит расширить наши представления о лечении ХСНнФВ и его возможностях, внедрить полученные знания и опыт в клиническую практику для повышения эффективности лечения, улучшения качества жизни и прогноза пациентов. Для этого потребуются комплексное вмешательство и взаимодействие между пациентами, врачами, поставщиками технологий и регулирующими органами.

ВЫВОДЫ

1. Стратегия интенсивной титрации рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии с помощью цифрового удаленного мониторинга в течение первых 6-ти недель после выписки из стационара у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, продемонстрировала свою эффективность в увеличении доз препаратов и достижении целевых или максимально переносимых доз иАПФ/АРНИ/БРА, ББ и АМКР иАПФ/АРНИ/БРА (68,75% [50; 100] против 25% [14,06; 25], $p < 0,001^*$), ББ (100% [50; 100] против 50% [25; 50], $p < 0,001^*$) и АМКР (100% [100; 100] против 50% [50; 100], $p = 0,001^*$). У 33% пациентов удалось достичь целевых доз по всем классам лекарственных средств;

2. Интенсивная титрация рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии при помощи цифрового удаленного мониторинга в первые 6 недель после выписки из стационара у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, оказалась безопасной, так как позволяла своевременно реагировать на эпизоды гипотонии и брадикардии и проводить коррекцию терапии. Не было статистически значимых различий в ЧСС (78 уд/мин [70; 84] против 71 уд/мин [62; 78], $p = 0,161$), систолическом АД (120 мм рт. ст. [120; 130] против 120 мм рт. ст. [110; 130]), уровне калия (4,60 ммоль/л [4,38; 4,89] против 4,40 ммоль/л [4,15; 4,67], $p = 0,760$) и скорости клубочковой фильтрации (57 мл/мин/1,73 м² [44; 66,5] против 65,99 мл/мин/1,73 м² [50,13; 77,02], $p = 0,374$) в группе дистанционного мониторинга исходно и через 6 недель наблюдения;

3. Применение цифрового удаленного мониторинга для титрации доз рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии в течение 6 недель после выписки из стационара привело к статистически значимому снижению уровня NT-proBNP (469 пг/мл [101,5; 1390] против 3460 пг/мл [2520; 6130], $p = 0,010^*$), увеличению фракции выброса левого желудочка (47% [40; 52,5] против 34,5% [30,5; 37,75], $p < 0,001^*$), снижению СДЛА (35 мм рт. ст. [27; 40,75] против 41,5 мм рт. ст.

[34,25; 46], $p = 0,015^*$) и числа пациентов с нарушением коллабирования нижней полой вены (0 пациентов (0%) против 9 пациентов (31%), $p < 0,001^*$) через 6 месяцев наблюдения в группе дистанционного мониторинга;

4. Через 6 месяцев наблюдения получено значимое снижение частоты достижения комбинированной конечной точки (декомпенсации ХСН и смертельного исхода) в группе дистанционного мониторинга по сравнению с группой стандартного наблюдения (3 эпизода декомпенсации и 1 смертельный исход в группе дистанционного мониторинга против 28 эпизодов декомпенсации и 5 смертельных исходов в группе стандартного наблюдения, $p < 0,001^*$);

5. Разработан алгоритм для титрации рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии с помощью методов цифрового удаленного мониторинга, основанный на данных о самочувствии, симптомах ХСН, параметрах АД и ЧСС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано применение стратегии интенсивной титрации рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии при помощи цифрового удаленного мониторинга в течение 6 недель после выписки из стационара с использованием разработанного алгоритма с целью повышения эффективности лечения и улучшения прогноза.

2. Целесообразно внедрить цифровой удаленный мониторинг пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса в клиническую практику для регулярной оценки состояния пациентов и переносимости терапии с целью определения возможности титрации рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии, своевременного выявления нежелательных лекарственных явлений, признаков декомпенсации ХСН и улучшения прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йорская Ассоциация Сердца)

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

ББ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину

ДМ – дистанционный мониторинг

ЗС – задняя стенка

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

иНГКТ2 – ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

МДН – мультидисциплинарное наблюдение

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВ – нижняя полая вена

ОЛП – объем левого предсердия

РБМТ – рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия

ОПП – объем правого предсердия

ПЖ БД – базальный диаметр правого желудочка

ПЗР – передне-задний размер

ППТ – площадь поверхности тела

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – стандартное наблюдение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ЦУМ – цифровой удаленный мониторинг

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография/электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund, [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287.
2. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61. – № 4. – С. 4-14.
3. World heart federation roadmap for heart failure / J. P. Ferreira, S. Kraus, S. Mitchell, [et al.] // *Global heart*. – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. 197-214.
4. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland / M. A. Mamas, M. Sperrin, M.C. Watson, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 1095-1104.
5. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач, [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. Т. 29, № 11. – С. 6162.
6. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, D. J. Van Veldhuisen, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 73-84.
7. Характеристика и исходы у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты крупного проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. Т. 30, № 11S. – С. 6516.
8. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 37. – P. 3627-3639.

9. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial / A. Mebazaa, B. Davison, O. Chioncel, [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10367. – P. 1938-1952.
10. Implantable Hemodynamic Monitors Improve Survival in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J. Lindenfeld, M. R. Costanzo, M. R. Zile, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83, № 6. – P. 682-694.
11. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study / J. Stehlik, C. Schmalfuss, B. Bozkurt, [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. e006513.
12. Потапов, А. П. Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ / А. П. Потапов, С. Е. Ярцев, Е. А. Лагутова // *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения* – 2021. – Т. 7, № 3. – С. 42-51.
13. Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии / А. А. Гаранин, И. С. Муллова, О. В. Шкаева, [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 3S. – С. 5072.
14. Prediction of readmissions and mortality in patients with heart failure: lessons from the IMPEDANCE-HF extended trial / M. Kleiner Shochat, M. Fudim, A. Shotan, [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2018. – Vol. 5, № 5. – P. 788-799.
15. Primary Results of the Sensible Medical Innovations Lung Fluid Status Monitor Allows Reducing Readmission Rate of Heart Failure Patients (smile) Trial / W. T. Abraham, S. Anker, D. Burkhoff, [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2019. – Vol. 25, № 11. – P. 938.
16. System Integrated Digital Empowering and teleRehabilitation to promote patient Activation and well-Being in chronic disabilities: A usability and acceptability study / F. Rossetto, F. Borgnis, S. Isernia, [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Т. 11. – С. 1154481.

17. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial / E. Piotrowicz, M. J. Pencina, G. Opolski, [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 300.
18. “Future patient II” telerehabilitation for patients with heart failure: Protocol for a randomized controlled trial / B. Dinesen, E. T. Hansen, J. Refsgaard, [et al.] // *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. – 2024. – Vol. 20. – P. 200239.
19. Zhu, Y. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhu, X. Gu, C. Xu // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 231-243.
20. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
21. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / G. M. C. Rosano, B. Moura, M. Metra, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 872-881.
22. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction / L. Shen, P. S. Jhund, K. F. Docherty, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 27. – P. 2573-2587.
23. Greene, S. J. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure—Optimizing Therapy With the Need for Speed / S. J. Greene, J. Butler, G. C. Fonarow // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 743.
24. Girerd, N. Low Blood Pressure and Managing Drugs in HF / N. Girerd // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78, № 13. – P. 1349-1351.
25. Packer, M. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction / M. Packer, J. J. V. McMurray // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 882-894.

26. Назаров, И.С. Потенциал оптимизации базисной терапии у пациентов с острой декомпенсацией ХСН: тактика внедрения, барьеры для назначения, прогностическая значимость : специальность 3.1.20 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Назаров Иван Сергеевич ; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» . – Москва, 2026. – 177 с
27. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / T. M. Maddox, J. L. Januzzi, L. A. Allen, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2024. – Vol. 83, № 15. – P. 1444-1488.
28. Gast, A. Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews / A. Gast, T. Mathes // Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 112.
29. Remote Monitoring for Heart Failure Management at Home / L. W. Stevenson, H. J. Ross, L. D. Rathman, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 81, № 23. – P. 2272-2291.
30. Контроль уровня артериального давления с применением телемедицинских технологий у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Султыгова., Н. А. Ершова, А. С. Яснева, [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2024. – Т. 30. – № 5. – С. 494-504.
31. A Multidisciplinary Intervention to Prevent the Readmission of Elderly Patients with Congestive Heart Failure / M. W. Rich, V. Beckham, C. Wittenberg, [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333, № 18. – P. 1190-1195.
32. Impact of a Comprehensive Heart Failure Management Program on Hospital Readmission and Functional Status of Patients With Advanced Heart Failure / G. C. Fonarow, L. W. Stevenson, J. A. Walden, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1997. – Vol. 30, № 3. – P. 725-732.
33. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation / C. M. J. Cline, B. Y. A. Israelsson, R. B. Willenheimer, [et al.] // Heart. – 1998. – Vol. 80, № 5. – P. 442-446.

34. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission / F. A. McAlister, S. Stewart, S. Ferrua, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 810-819.
35. Noninvasive Home Telemonitoring for Patients With Heart Failure at High Risk of Recurrent Admission and Death / J. G. F. Cleland, A. A. Louis, A. S. Rigby, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1654-1664.
36. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС» / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, Г. Т. Банщиков, [и др.] // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 112-116.
37. A Meta-Analysis of Remote Monitoring of Heart Failure Patients / C. Klersy, A. De Silvestri, G. Gabutti, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 18. – P. 1683-1694.
38. Telemonitoring in Patients with Heart Failure / S. I. Chaudhry, J. A. Mattera, J. P. Curtis, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363, № 24. – P. 2301-2309.
39. Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study / F. Koehler, S. Winkler, M. Schieber, [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 17. – P. 1873-1880.
40. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial / J. J. J. Boyne, H. J. M. Vrijhoef, H. J. G. M. Crijns, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 7. – P. 791-801.
41. Effect of a telemonitoring-facilitated collaboration between general practitioner and heart failure clinic on mortality and rehospitalization rates in severe heart failure: the TEMA-HF 1 (TElemonitoring in the MAnagement of Heart Failure) study / P. Dendale, G. De Keulenaer, P. Troisfontaines, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 333-340.

42. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure / S. C. Inglis, R. A. Clark, R. Dierckx, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 2015, № 10.
43. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition–Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial / M. K. Ong, P. S. Romano, S. Edgington, [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 176, № 3. – P. 310.
44. Гребенникова, А. А. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Гребенникова, А. Ю. Столяров, Ю. М. Лопатин // *Кардиология*. – 2017. – Т. 17, № S4. – С. 11-18.
45. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial / F. Koehler, K. Koehler, O. Deckwart, [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10152. – P. 1047-1057.
46. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Мареев, А. О. Зинченко, Р. П. Мясников, [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 9S. – С. 4-15.
47. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике / С. Н. Насонова, А. Е. Лаптева, И. В. Жиров, [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 76-86.
48. ‘Last mile’ Problem in Remote Patient Monitoring at Home: the Use of Instant Messaging Applications : [Proceedings of the 2023 International Conference on Systems and Technologies of the Digital HealthCare. October 4-6, 2023, Tashkent] / E. A. Zheleznykh, A. V. Emelianov, M. V. Kozhevnikova, [et al.] – Text: directed // 2023 Systems and Technologies of the Digital HealthCare, Tashkent, Uzbekistan – 2023 – P. 175-178. – Electronic text. – DOI: <https://doi.org/10.1109/STDH59314.2023.10491052>
49. The AppCare-HF randomized clinical trial: a feasibility study of a novel self-care support mobile app for individuals with chronic heart failure / T. Yokota, A. Fukushima,

M. Tsuchihashi-Makaya, [et al.] // *European Heart Journal - Digital Health*. – 2023. – Vol. 4, № 4. – P. 325-336.

50. The Association of Digital Health Application Use With Heart Failure Care and Outcomes: Insights From CONNECT-HF / V. N. Rao, L. A. Kaltenbach, B. B. Granger, [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 1487-1496.

51. Разработка и внедрение системы телемониторинга хронической сердечной недостаточности: опыт одного центра / В. В. Агапов, Ю. Ю. Кудряшов, И. В. Грайфер, [и др.] // *Кардиология*. – 2022. – Т. 62, № 5. – С. 45-52.

52. Sensor-Controlled Digital Game for Heart Failure Self-management: Protocol for a Randomized Controlled Trial / K. Radhakrishnan, C. Julien, M. O’Hair, [et al.] // *JMIR Research Protocols*. – 2023. – Vol. 12. – P. e45801.

53. Clinical Perspectives on the Development of a Gamified Heart Failure Patient Education Web Site / A. Lukey, M. Mackay, K. Hasan, [et al.] // *CIN: Computers, Informatics, Nursing*. – 2023. – Vol. 41, № 8. – P. 615-620.

54. Evaluation of mobile health technology combining telemonitoring and teleintervention versus usual care in vulnerable-phase heart failure management (HERMeS): a multicentre, randomised controlled trial / S. Yun, J. Comín-Colet, E. Calero-Molina, [et al.] // *The Lancet Digital Health*. – 2025. – Vol. 7, № 5. – P. 100866.

55. Пырикова, Н. В. Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. В. Пырикова, Н. А. Мозгунов, И. В. Осипова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 3151.

56. Remote Heart Failure Symptoms Assessment After Myocardial Infarction Identifies Patients at Risk for Death / P. Wohlfahrt, D. Jenča, V. Melenovský, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. e032505.

57. Acceptability of a Text Message-Based Mobile Health Intervention to Promote Physical Activity in Cardiac Rehabilitation Enrollees: A Qualitative Substudy of Participant Perspectives / N. Atluri, S. R. Mishra, T. Anderson, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. e030807.

58. Association of a remote monitoring programme with all-cause mortality and hospitalizations in patients with heart failure: National-scale, real-world evidence from a 3-year propensity score analysis of the TELESAT - HF study / N. Girerd, V. Barbet, M. Seronde, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2025. – Vol. 27, № 9. – P. 1658-1669.
59. Voice activated remote monitoring technology for heart failure patients: Study design, feasibility and observations from a pilot randomized control trial / N. Shara, M. V. Bjarnadottir, N. Falah, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0267794.
60. Evaluation of Speech and Pause Alterations in Patients With Acute and Chronic Heart Failure / D. Schöbi, Y. Zhang, J. Kehl, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, № 21. – P. e027023.
61. Acoustic Voice and Speech Biomarkers of Treatment Status during Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure / O. M. Murton, G. W. Dec, R. E. Hillman, [et al.] // *Applied Sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 1827.
62. Influence of Remote Digital Observations on Quality of Life, Compliance, and Clinical Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure / A. V. Emel'yanov, E. A. Zheleznykh, M. V. Kozhevnikova, [et al.] // *Biomedical Engineering*. – 2024. – Vol. 57, № 5. – P. 311-315.
63. Дистанционное наблюдение за состоянием пациентов с хронической сердечной недостаточностью: неинвазивный подход / А. В. Емельянов, М. В. Кожевникова, Е. А. Железных, [и др.] // *Digital Diagnostics*. – 2024. – Т. 5, № 4. – С. 794-807.
64. Reduction in Heart Failure Events by the Addition of a Clinical Pharmacist to the Heart Failure Management Team: Results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study / W. A. Gattis, V. Hasselblad, D. J. Whellan, [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 159, № 16. – P. 1939.
65. Remote titration of carvedilol for heart failure patients by advanced practice nurses / D. Moyer-Knox, T. M. Mueller, K. Vuckovic, [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 219-224.

66. Rapid titration of carvedilol in patients with congestive heart failure: A randomized trial of automated telemedicine versus frequent outpatient clinic visits / J. Spaeder, S. S. Najjar, G. Gerstenblith, [et al.] // *American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 151, № 4. – P. 844.e1-844.e10.
67. Impact of Home Patient Telemonitoring on Use of β -Blockers in Congestive Heart Failure: / R. Antonicelli, I. Mazzanti, A. M. Abbatecola, [et al.] // *Drugs & Aging*. – 2010. – Vol. 27, № 10. – P. 801-805.
68. Home monitoring with technology-supported management in chronic heart failure: a randomised trial / K. Rahimi, M. Nazarzadeh, A. C. Pinho-Gomes, [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 20. – P. 1573-1578.
69. Remote Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. S. Desai, T. Maclean, A. J. Blood, [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5, № 12. – P. 1430.
70. Impact of Remote Titration Combined With Telemonitoring on the Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy for Patients With Heart Failure: Internal Pilot of a Randomized Controlled Trial / V. Artanian, H. J. Ross, V. E. Rac, [et al.] // *JMIR Cardio*. – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. e21962.
71. An Electronically Delivered Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The EPIC-HF Trial / L. A. Allen, G. Venechuk, C. K. McIlvannan, [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 5. – P. 427-437.
72. Remote monitoring titration clinic to implement guideline-directed therapy for heart failure patients with reduced ejection fraction: a pilot quality-improvement intervention / E. Romero, S. Yala, C. Sellers-Porter, [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1202615.
73. Digital consults in heart failure care: a randomized controlled trial / J. P. Man, M. A. C. Koole, P. G. Meregalli, [et al.] // *Nature Medicine*. – 2024. – Vol. 30, № 10. – P. 2907-2913.

74. The Effect of Using a Remote Patient Management Platform in Optimizing Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure Patients / D. H. Brahmabhatt, H. J. Ross, M. O'Sullivan, [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2024. – Vol. 12, № 4. – P. 678-690.
75. Assessing the Clinical Robustness of Digital Health Startups: Cross-sectional Observational Analysis / S. Day, V. Shah, S. Kaganoff, [et al.] // Journal of Medical Internet Research. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. e37677.
76. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials / A. W. Chan, J. M. Tetzlaff, D. G. Altman, [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2013. – Vol. 158, № 3. – P. 200-207.
77. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / K. F. Schulz, D. G. Altman, [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340, № mar23 1. – P. c332-c332.
78. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2191.
79. Агеев, А.А. Метаболомный профиль плазмы пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии при ремоделировании миокарда : специальность 3.1.20 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Агеев Антон Александрович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 135 с.
80. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации / Д. В. Дроздов, Л. М. Макаров, В. С. Баркан, [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. – Т. 28, № 10. – С. 5631.
81. Дорошенко, Д. А. Трансторакальная эхокардиография у взрослых : методические рекомендации / Д. А. Дорошенко, М. А. Беневская, Н. Н. Ветшева ; под редакцией В. П. Ефимовой, С. Г. Гороховой – Москва : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 40 с. – ISSN 2618-7124. – Текст : непосредственный

82. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024 / С. Т. Мацкеплишвили, М. А. Саидова, М. Ю. Мироненко, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 2. – С. 6271.
83. Roadmap for the management of heart failure patients during the vulnerable phase after heart failure hospitalizations: how to implement excellence in clinical practice / G. M. C. Rosano, C. Vitale, M. Adamo, [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 149-156.
84. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон 323-ФЗ : [принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года: одобрен Советом Федерации 11 ноября 2011 года] // Консультант Плюс : справочно-правовая система. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 29.01.2026).
85. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022661895 Российская Федерация. Платформа автоматической валидации программного обеспечения для медицинской диагностики на основе технологий искусственного интеллекта – программа для ЭВМ : №2022660692 : заявл. 14.06.2022 : рег. 28.06.2022 / Беленков Ю. Н., Павлов Н. А, Кожевникова М. В., Железных Е. А., Лишута А. С., Привалова Е. В., Ильгисонис И. С., Павлов А. В., Зекцер В. Ю., Емельянов А. В. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности.
86. Six-Month Remote Monitoring of Patients With Chronic Heart Failure Using Messaging Applications on Smartphones / E. Zheleznykh, A. Panova, A. Emelianov, [et al.] // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2025. – Vol. 38. – P. e20240187.
87. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624951 Российская Федерация. База данных для удаленного наблюдения пациентов с хронической сердечной недостаточностью – база данных : № 2024624677 : заявл. 24.10.2024 : рег. 06.11.2024 / Беленков Ю. Н., Кожевникова М. В, Железных Е. А., Емельянов А. В. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности.

88. Влияние цифрового дистанционного наблюдения на эффективность интенсивного подбора доз рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса / М. В. Кожевникова, А. В. Емельянов, Е. А. Железных, [и др.] // Кардиология. – 2026. – Т. 66, № 2. – С. 20-29.
89. Newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: timing, sequencing, and titration of guideline-recommended medical therapy / J. Malgic, M. I. Wilde, H. P. Brunner-La Rocca, [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – Vol. 46, № 25. – P. 2394-2405.
90. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study / W. Ouwerkerk, A. A. Voors, S. D. Anker, [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38, № 24. – P. 1883-1890.
91. Differences in guideline-recommended heart failure medication between Dutch heart failure clinics: an analysis of the CHECK-HF registry / G. C. M. Linssen, J. F. Veenis, H. P. Brunner-La Rocca, [et al.] // Netherlands Heart Journal. – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 334-344.
92. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012 / T. Thorvaldsen, L. Benson, U. Dahlström, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 503-511.
93. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / S. J. Greene, J. Butler, N. M. Albert, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 4. – P. 351-366.
94. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry / M. Komajda, J. Schöpe, S. Wagenpfeil, [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21, № 7. – P. 921-929.
95. Characterization of 2,500 Patients with Heart Failure and Analysis of Their Optimal Medical Therapy: Insights from the AMERICCAASS Registry / A. D.

Sotomayor-Julio, S. Seni-Molina, J. M. Gutiérrez-Posso, [et al.] // *Glob Heart*. – 2025. – Vol. 20, №1. – P. 27.

96. Challenge of Optimizing Medical Therapy in Heart Failure: Unlocking the Potential of Digital Health and Patient Engagement / Z. Azizi, J. R. Golbus, E. M. Spaulding, [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. e030952.

97. Качество жизни и приверженность лечению у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, находящихся на удалённом наблюдении с помощью чат-бота, по сравнению с группой стандартного наблюдения в течение 3 месяцев / А. В. Емельянов, Е. А. Железных, М. В. Кожевникова, [и др.] // *Digital Diagnostics*. – 2023. – Т. 4, № 1S. – С. 53-56.

98. Factors Influencing Adherence to Non-Invasive Telemedicine in Heart Failure: A Systematic Review / G. Koulaouzidis, L. Tsigkriki, O. Grammenos, [et al.] // *Clinics and Practice*. – 2025. – Vol. 15, № 4. – P. 79.

99. Factors associated with remote monitoring adherence for cardiovascular implantable electronic devices / A. N. Muniyappa, M. H. Raitt, G. L. Judson, [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2022. – Vol. 19, № 9. – P. 1499-1507.

100. Increasing adherence and collecting symptom-specific biometric signals in remote monitoring of heart failure patients: a randomized controlled trial / S. Mohapatra, M. Issa, V. Ivezic, [et al.] // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2025. – Vol. 32, № 1. – P. 181-192.

101. Кобалава, Ж. Д., Фармакотерапия сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: препараты базовой терапии сердечной недостаточности и эпизод декомпенсации / Ж. Д. Кобалава, И. С. Назаров // *Кардиология*. – 2023. – Т. 63. – № 3. – С. 66-76.

102. Safety and Tolerability of Diuretic Withdrawal in Stable Euvolemic Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Torres-Zamudio, R. Gonzalez-Manzanares, J. Lopez-Aguilera, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2025. – Vol. 13, № 10. – P. 102645.

103. Diuretic De-Escalation in Response to HF Therapy: Are We Closer to Reduced Reliance on Diuretics? / J. Biegus, G. Cotter, B. A. Davison, [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2025. – Vol. 13, №5. – P. 846-854.
104. Применение рекомендованной болезнь-модифицирующей терапии у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике: субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2025. – Т. 30, № 11S. – С. 6517.
105. Boulet, J. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery / J. Boulet, M. R. Mehra // *Structural Heart.* – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. 466-481.
106. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes / M. S. Khan, G. M. Felker, I. L. Piña, [et al.] // *JACC: Heart Failure.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 137-145.
107. Personalized care of patients with heart failure: are we ready for a REWOLUTION? Insights from two international surveys on healthcare professionals' needs and patients' perceptions / E. A. Jankowska, P. P. Liu, M. R. Cowie, [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2023. – Vol. 25, № 3. – P. 364-372.
108. Suspected de novo heart failure in outpatient care: the REVOLUTION HF study / L. Anderson, A. Bayes-Genis, J. Bodegård, [et al.] // *European Heart Journal.* – 2025. – Т. 46, № 16. – С. 1493-1503.
109. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, Б. К. Сарлыков, [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 4799
110. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure / J. Rubio-Gracia, B. G. Demissei, J. M. Ter Maaten, [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 258. – P. 185-191.

111. Heart Failure Drug Treatment—Inertia, Titration, and Discontinuation / G. Savarese, T. Kishi, O. Vardeny, [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 1-14.
112. Фомин, И. В. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2020. – Т. 1, № 3. – С. 44-53.
113. Physician-Reported Reasons for Not Initiating Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure / S. J. Greene, L. D. Bash, K. W. Tebbs, [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2024. – Vol. 12, №12. – P. 2120-2122.
114. Differences in Total and After-hours Electronic Health Record Time Across Ambulatory Specialties / L. S. Rotenstein, A. J. Holmgren, N. L. Downing, [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181, № 6. – P. 863.
115. Electronic health records and burnout: Time spent on the electronic health record after hours and message volume associated with exhaustion but not with cynicism among primary care clinicians / J. Adler-Milstein, W. Zhao, R. Willard-Grace, [et al.] // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 531-538.
116. Electronic Alerts to Improve Heart Failure Therapy in Outpatient Practice / L. Ghazi, Y. Yamamoto, R. J. Riello, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79, № 22. – P. 2203-2213.
117. Improving Guideline-Directed Medical Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review of Implementation Strategies / J. Harrington, V. N. Rao, M. Leyva, [et al.] // *J Card Fail*. – 2024. – Vol. 30, №2. – P. 376-390.
118. Quality of Care and Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure in Rural vs Urban US Hospitals: The Get With The Guidelines–Heart Failure Registry / J. B. Pierce, U. Ikeaba, A. E. Peters, [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 376.
119. Global disparities in prescription of guideline-recommended drugs for heart failure with reduced ejection fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, T. H. K. Teng, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 23. – P. 2224-2234.

120. Banka, G. Incremental Cost-Effectiveness of Guideline-Directed Medical Therapies for Heart Failure / G. Banka, P. A. Heidenreich, G. C. Fonarow // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, № 13. – P. 1440-1446.
121. Patient-Reported Compliance in older age patients with chronic heart failure / B. Jankowska-Polańska, N. Świątoniowska-Lonc, A. Sławuta, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0231076.
122. Improving medication adherence of patients with chronic heart failure: challenges and solutions / D. Shah, K. Simms, D. Barksdale, [et al.] // *Research Reports in Clinical Cardiology*. – 2015. – № 6. – P. 87-95.
123. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure / A. A. Rasmussen, H. Wiggers, M. Jensen, [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 287-295.
124. Prognostic Markers of Adverse Outcomes in Acute Heart Failure: Use of Machine Learning and Network Analysis with Real Clinical Data / D. Shchekochikhin, K. Charaya, A. Shilova, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine* – 2025. – Vol. 14, № 6. – P. 1934.