

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Голубовская Дарья Петровна
ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Каретникова Виктория Николаевна

Кемерово – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современный аспект распространенности сердечно-сосудистых заболеваний.....	13
1.2 Эпидемиология и современные проблемы хронической сердечной недостаточности.....	14
1.3 Проблема и патогенетические особенности острой сердечной недостаточности.....	16
1.4 Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью на современном этапе.....	20
1.5 Доказательная база применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	24
1.6 Потенциальные механизмы и эффекты ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа.....	27
1.6.1 Гемодинамические эффекты.....	27
1.6.2 Метаболические эффекты.....	30
1.6.3 Кардиоренальные эффекты.....	32
1.6.4 Кардиопротективные эффекты.....	34
1.7 Предпосылки к использованию ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа у пациентов с острой сердечной недостаточностью.....	38
1.8 Лечение острой сердечной недостаточности: трудности и новые подходы.....	42
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Клиническая характеристика больных и дизайн исследования.....	47

2.2 Методы обследования больных.....	63
2.2.1 Общеклинические методы обследования	63
2.2.2 Лабораторные методы обследования.....	64
2.2.3 Инструментальные методы обследования.....	70
2.2.4 Статистические методы обработки данных	73
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	75
3.1 Клинико-anamнестическая характеристика участников исследования в зависимости от приема эмпаглифлозина	75
3.2 Динамика клинических проявлений и гемодинамических показателей у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина.....	85
3.3 Анализ медикаментозной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности и терапии фоновых заболеваний у пациентов обеих групп.....	91
3.3.1 Сравнительный анализ основной медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	91
3.3.2 Сравнительный анализ диуретической терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.....	93
3.3.3 Сравнительный анализ терапии сахарного диабета 2-го типа и дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	97
3.4 Динамика тяжести сердечной недостаточности на амбулаторном этапе исследования.....	100
3.5 Анализ основной терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе исследования у пациентов обеих групп.....	102
3.6 Динамика структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином.....	104

3.7 Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде на фоне лечения эмпаглифлозином.....	112
3.8 Динамика маркеров сердечной недостаточности и воспаления через 3 месяца после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности..	119
3.9 Динамика показателей углеводного обмена и ожирения.....	121
3.9.1 Динамика показателей углеводного обмена в течение 3 месяцев исследования.....	121
3.9.2. Динамика маркеров общего и абдоминального ожирения за весь период исследования.....	125
3.10 Динамика показателей функции почек после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином.....	128
3.11 Анализ клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения (госпитальный и амбулаторный этапы).....	132
3.11.1 Анализ клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения.....	134
3.11.2 Анализ клинических исходов у пациентов через 3 месяца после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения.....	134
3.11.3 Анализ клинических исходов у пациентов через 6 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения.....	136
3.11.4 Анализ клинических исходов у пациентов через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения.....	137

3.12 Анализ предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности.....	140
3.12.1 Предикторы всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальные и нефатальные исходы).....	140
3.12.2 Предикторы летальных исходов.....	148
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	159
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177
ВЫВОДЫ	190
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	193
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	199

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенной, значимой и, как правило, финальной, частью сердечно-сосудистого континуума, приводящей к нарастанию инвалидизации и глобальной смертности среди населения [28, 31, 129]. Показатели выживаемости после постановки диагноза, включающего ХСН, составляют 80 %, 50 % и 25 % через 1, 5 и 10 лет соответственно, что сопоставимо с показателями выживаемости при некоторых распространенных видах рака [77, 207]. Характерной особенностью ХСН является неуклонное прогрессирование с эпизодами обострения (декомпенсации). Этот период представляет наибольшую опасность для пациентов, так как приводит к необратимому уменьшению функциональных резервов миокарда и нарастающему повреждению органов-мишеней, что в свою очередь многократно увеличивает риски летальных исходов с каждой последующей госпитализацией [4, 166]. На сегодняшний день острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) остается одной из ведущих причин госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [98], усугубляя социально-экономические потери в стране [31]. Пациенты с ОДСН составляют максимально уязвимую группу, которая требует прицельного внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на улучшение прогноза жизни.

Имеющаяся доказательная база о положительном влиянии представителей класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)) (эмпаглифлозина и дапаглифлозина) на выживаемость пациентов с ХСН (независимо от ее фенотипа), множественные органопротективные эффекты на фоне оптимальной безопасности, явились предпосылками к рассмотрению глифлозинов для лечения пациентов с ОДСН [37, 121]. Вместе с тем, подходы к лечению этого критического состояния продолжают оставаться весьма консервативными ввиду объективных ограничений

(наличия противопоказаний для некоторых препаратов, гемодинамической нестабильности пациентов, нарушений функции печени и почек, электролитного дисбаланса), с другой стороны, из-за отсутствия информации о возможности использования относительно новых групп лекарственных препаратов у пациентов с ОДСН [121]. В результате уровень смертности этих больных продолжает оставаться неприемлемо высоким как в госпитальном, так и в отдаленном периодах [44, 43, 122].

Таким образом, представляет научный и практический интерес оптимизация медикаментозной терапии ОДСН с использованием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с целью улучшения краткосрочного и среднесрочного прогноза, а также оценка факторов неблагоприятного прогноза после эпизода ОДСН.

Степень научной разработанности темы исследования

Значительный вклад в изучение безопасности и эффективности применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОДСН внесли Терещенко С. Н. [37], Мареев В. Ю. [13], Чарая К. В. [27], Куликов А. Н. [39], Tromp J. [189], Damman K. [173], Bhatt D. L. [194], Kambara T. [142], Griffin M. [185], Schulze P. C. [88], Cunningham J. W. [71]. В своих работах авторы показали эффективность (клиническую и гемодинамическую), безопасность, благоприятное влияние на прогноз ингибиторов SGLT2 у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). Результаты проведенных исследований позволили сначала Европейскому, а затем Российскому обществу кардиологов включить глифлозины в схему лечения ОСН не ранее чем через 24 часа от начала декомпенсации в качестве компонента оптимальной медикаментозной терапии, доказавшей положительное влияние на течение и прогноз заболеваний, составляющих основу ОДСН [37, 120, 121]. Однако в настоящее время не оценивалась безопасность оптимизации терапии с первых суток госпитализации, а также не проводилась оценка неблагоприятного прогноза в более отдаленные периоды и факторов на них влияющих (6, 12 месяцев после декомпенсации).

Цель исследования

Оценить клинические, гемодинамические, метаболические эффекты эмпаглифлозина и влияние на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Оценить клинические, гемодинамические эффекты, влияние на диуретическую терапию и безопасность назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

2. Оценить клинические, метаболические (влияние на углеводный обмен и ожирение) и нефропротективные эффекты ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина через 3, 6 и 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

3. Определить структурно-функциональные изменения левых и правых отделов сердца на фоне терапии эмпаглифлозином через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

4. Установить наименее благоприятный период и факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, с оценкой влияния эмпаглифлозина на прогноз.

Научная новизна

Впервые доказана эффективность (по сокращению случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальные исходы) и безопасность (отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов) назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина пациентам с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности, независимо от фенотипа сердечной недостаточности и статуса углеводного обмена.

Впервые доказан нефропротективный эффект эмпаглифлозина в течение 3-х месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Впервые установлено благоприятное влияние терапии эмпаглифлозином в течение 12-ти месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности на структурно-функциональные параметры сердца, включая систолическую функцию левого и правого желудочков.

Установлены факторы риска неблагоприятных исходов, включая летальные, для годового периода после острой декомпенсации сердечной недостаточности с определением значения терапии эмпаглифлозином.

Впервые установлено повышение риска летального исхода при отсутствии приема эмпаглифлозина, начиная с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе доказана эффективность (клиническая, гемодинамическая, метаболическая) и безопасность эмпаглифлозина у гемодинамически стабильных пациентов с ОДСН с первых суток госпитализации в течение 12 месяцев наблюдения. Полученные результаты о положительном влиянии препарата на разные звенья патогенеза ОДСН и ХСН привели к улучшению краткосрочного и среднесрочного прогноза: госпитального этапа, 3 и 6 месяцев после ОДСН – периодах, которые являются максимально неблагоприятными по количеству исходов, включая летальные.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения хронической и острой сердечной недостаточности. В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 92 пациентов с ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Лечение ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при гемодинамической стабильности является безопасным и сопровождается положительными клиническими, метаболическими, гемодинамическими эффектами и нефропротекцией, что приводит к улучшению краткосрочного и среднесрочного прогноза (госпитального этапа, 3 и 6 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности).

2. Первые 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности характеризуются максимальной уязвимостью пациентов с развитием наибольшего количества неблагоприятных исходов, включая летальные.

3. Отсутствие терапии ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином, а также мужской пол, повторные случаи декомпенсаций сердечной недостаточности, изменение структурных показателей сердца являются значимыми факторами неблагоприятного прогноза после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов, формированием сопоставимых по клинико-anamнестическим и лабораторным характеристикам групп наблюдения. Получение исходных данных, анализ и обработка выполнены непосредственно автором. Статистический анализ результатов проведен с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc (США). Расчеты логистической регрессии и выживаемости были выполнены с помощью программы MedCalc 11.0 (Бельгия).

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования представлены на межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний»

(Новосибирск, 2022); международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022» (Москва, 2022); XIII научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике», международной научно-практической конференции «Медицина в России: история становления и развития» (Кемерово, 2023); региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое общество – 60 лет на страже сердца» (Томск, 2024).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 6 работ являются материалами научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 223 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей и 30 рисунками, включает введение, 4 главы

(обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы: 39 источников отечественной литературы и 176 – зарубежной литературы.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем были определены цель, задачи, направление исследования. Сбор первичного материала, создание базы данных проведены автором.

Автор принимал личное участие в сборе первичного материала, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании статей и тезисов. В качестве врача-кардиолога автором выполнялась клиническая оценка состояния пациентов, участвующих в исследовании, и их динамическое наблюдение. Статистическая обработка данных выполнена совместно с к.м.н., младшим научным сотрудником лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ О.А. Ложкиной.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный аспект распространенности сердечно-сосудистых заболеваний

На протяжении многих десятилетий ССЗ остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации не только среди хронических неинфекционных заболеваний, но и среди всех случаев смерти в мире (до 55 % всех смертей) по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9, 130]. Несмотря на значительные достижения в ранней диагностике и лечении кардиологической патологии, ее распространенность неуклонно растет, тем самым увеличивая материальные затраты системы здравоохранения. По данным масштабного многонационального исследования Global Burden of Disease (GBD) [130] с участием 204 стран, с 1990 по 2019 г. распространенность ССЗ увеличилась с 271 млн до 523 млн, с продолжающимся ростом летальных исходов с 12,1 млн до 18,6 млн и доли людей с инвалидностью с 17,7 млн до 34,4 млн. Полученные результаты напрямую связаны со старением населения в связи с увеличением продолжительности жизни, а также с высокой распространенностью в популяции факторов риска ССЗ: кардиометаболических (ожирения, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии), поведенческих (курения, потребления алкоголя, низкой физической активности, нездорового питания), экологических, биологических и социальных (стресса, депрессии, социальной изоляции) [10, 158, 199].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ занимают первое место в структуре причин смертности по данным федеральной службы государственной статистики от 2020 года [9]. Вместе с тем, в период с 2010 по 2020 г. отмечена тенденция к снижению стандартизированного показателя смертности (на 100 тыс. населения) от ССЗ на 20,5 % в общей популяции [9]. Несмотря на достигнутые успехи, смертность

от заболеваний системы кровообращения в стране все еще остается высокой (43,9 % от всех смертей) [9]. По данным крупного Российского исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) были получены результаты, которые показали высокую распространенность, значимость и разнообразие факторов риска ССЗ в разных регионах страны, что позволило влиять на их профилактику [10]. Однако, несмотря на существенную динамику снижения стандартизированных показателей летальных исходов от болезней системы кровообращения в РФ в течение 10 лет, с 2019 по 2020 г. отмечено увеличение новых случаев с 573,2 до 640,8 на 100 тыс. человек [9]. Вероятно, это связано с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease-2019), как нового фактора риска ССЗ [11]. Для уточнения этой связи требуются крупные эпидемиологические исследования. Учитывая многофакторность происхождения ССЗ, модификацию их основных причин с течением времени (не менее значимыми на современном этапе становятся экологические и социальные влияния), высокую восприимчивость сердечно-сосудистой системы ко многим неблагоприятным факторам внешней среды, следует подчеркнуть актуальность и значимость проблемы ССЗ для общества.

Особое место в проблеме болезней системы кровообращения занимают пациенты с ХСН. Хотя ХСН и не учитывается в отчетах по летальным исходам ввиду того, что не является самостоятельным заболеванием, однако этот синдром занимает центральное место в кардиологии, так как в подавляющем большинстве случаев является финалом сердечно-сосудистого континуума.

1.2 Эпидемиология и современные проблемы хронической сердечной недостаточности

Успехи в лечении основных ССЗ (ишемической болезни сердца (ИБС), АГ), а также эффективное воздействие на факторы риска (сахарный диабет (СД),

ожирение и другие) улучшили прогноз, увеличив продолжительность жизни, однако привели к увеличению количества больных ХСН с большим числом коморбидных состояний, провоцирующих или усугубляющих ее течение [36, 48, 137].

Сердечная недостаточность (СН) – это растущее бремя здравоохранения, которое охватывает более 60 млн человек во всем мире [129]. Данная проблема присутствует в странах с различным уровнем дохода. В экономически развитых странах распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1–2 %, которая увеличивается с возрастом, превышая 10 % среди лиц старше 65 лет [116]. В РФ, по данным 20-летнего эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН увеличилась с 6,1 до 8,2 %, что составляет 3,1 млн человек на 2019 год, а расчетная выборка больных ХСН достигает 12 млн [36]. В разных регионах России к 2017 году значимо возросла тяжелая категория пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) – с 1,8 до 3,1 % [36]. В результате, отмечается существенное снижение качества жизни больных ХСН и нарастание инвалидизации среди населения, что в свою очередь ведет к экономическому ущербу для системы здравоохранения и страны в целом [31].

В более современных отечественных работах прослеживается динамика увеличения новых случаев ХСН в популяции [28]. Так, в период с 2019 по 2021 г., количество больных возросло на 18 % [28]. Предположительно, это связано не только с увеличением доли стареющего населения, но и с лучшей диагностикой и совершенствованием подходов к ведению пациентов с ХСН путем разработки стратегии снижения демографических потерь, включающих оптимизацию организационных мер по оказанию помощи этим больным, образованию центров ХСН с реализацией принципа преемственности между различными этапами (стационарным и амбулаторным) ведения пациентов («бесшовный» переход) [25, 30]. Эти меры приводят к более эффективной диагностике и лечению в долгосрочной перспективе. В то же время в публикациях последних лет сообщается об улучшении выживаемости пациентов с ХСН по сравнению с

эпидемиологическими данными первого десятилетия XXI века [207, 137]. Улучшение прогноза связывают с успехами в лечении ХСН, которые были отражены в рекомендациях Минздрава России по лечению больных с ХСН 2020 года [37] и в руководстве Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической СН 2021 года [42, 120].

Несмотря на новые достижения в лечении пациентов с ХСН, смертность все же сохраняется на высоком уровне, а темпы ее снижения недостаточны. Показатели выживаемости, после постановки диагноза, сопоставимы с показателями при некоторых распространенных видах рака [77, 207]. В РФ медиана лет дожития у лиц с ХСН I–II ФК по NYHA составляет 8,4 (95 % ДИ: 7,8–9,1) года и существенно снижается до 3,8 (95 % ДИ: 3,4–4,2) лет при ХСН III–IV ФК [36]. По данным зарубежного пилотного исследования ESC-HF Pilot общая ежегодная смертность пациентов с ХСН I–II ФК и III–IV ФК составляла 4,8 % и 13,5 % соответственно [136].

ХСН является хроническим состоянием, которое неуклонно прогрессирует и, в определенный момент времени, приводит к эпизоду обострения (декомпенсации). Этот период представляет наибольшую опасность для пациентов, так как он многократно увеличивает риски летальных исходов с каждой последующей госпитализацией [4, 166]. Эта уязвимая группа пациентов, которая требует прицельного внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на улучшение прогноза жизни.

1.3 Проблема и патогенетические особенности острой сердечной недостаточности

Ввиду широкого спектра клинических симптомов ОСН с разнообразной этиологией и триггерами, ее распространенность довольно сложно оценить. Тем не менее, ОСН остается одной из ведущих причин госпитализации среди пациентов с

ССЗ [98]. Она может возникать за счет различных сердечных и внесердечных причин, которые, в свою очередь, могут быть преходящими и необратимыми. Нарушение миокардиальной функции может иметь связь с систолической и диастолической дисфункцией (нарушением релаксации миокарда, его ишемией, выраженной гипертрофией, воспалением и др.), клапанной патологией, нарушениями ритма и проводимости, тампонадой полости перикарда. С другой стороны, большой вклад в дебют ОН вносят несердечные заболевания за счет патогенетического влияния на пред- (почечная недостаточность, эндокринная патология) и постнагрузку (легочная гипертензия вследствие болезней системы дыхания с формированием правожелудочковой СН). Отдельное место в формировании ОН занимают состояния, которые инициируют ее на фоне синдрома высокого сердечного выброса (СВ) (тиреотоксикоз, анемия, инфекции/септический шок) [118].

Существует несколько диагностических алгоритмов ОН, которые акцентируют внимание на причине острого состояния, позволяют оценить его тяжесть и дальнейший прогноз [120]. Фенотипическая картина пациентов с ОН разнообразна и может быть представлена несколькими клиническими синдромами: истинной острой левожелудочковой недостаточностью в виде отека легких или кардиогенного шока; острой правожелудочковой недостаточностью на фоне снижения сократительной функции миокарда (острого повреждения) правого желудочка (ПЖ) или на фоне острых респираторных катастроф; нарушения рестриктивной (диастолической) функции с сохраненной фракцией выброса (ФВ) на фоне сниженного (инфильтративные кардиомиопатии и др.) или сохранного СВ левого желудочка (ЛЖ) (тахикардии) [120]. По данным клинических рекомендаций и руководств принято проводить оценку «клинической тяжести» пациента, которая основана на анализе данных объективного статуса больного – определении периферической перфузии и застоя в легких при аускультации (с выделением фенотипов: теплый/влажный, теплый/сухой, холодный/влажный, холодный/сухой) [118]. Своевременное определение причины и тяжести острого состояния имеет существенное значение для выбора патогенетически обоснованной

терапии в начальную фазу, а также характеризуется прогностической ценностью [21, 118].

Вместе с тем, Европейское общество кардиологов различает ОДСН и впервые возникшую ОСН (ОСН de-novo) [120]. По данным российских и зарубежных регистров, наиболее частой формой, на которую приходится до 80 % случаев, является ОДСН, представляющая обострение уже имеющийся в анамнезе ХСН, как причины экстренной госпитализации или внепланового обращения за консультацией к специалисту [37, 120]. По данным официальных статистических отчетов в качестве основных причин обострения ХСН отмечены ИБС и неконтролируемая АГ [21, 139]. ОСН de-novo у пациентов встречается реже, по сравнению с ОДСН, однако ее симптоматика нарастает быстрее и требует безотлагательной помощи. Это связано с тем, что компенсаторные механизмы не успевают отреагировать на последствия остро возникших расстройств, в отличие от ОДСН, при которой клинические проявления недостаточности кровообращения обычно нарастают постепенно. Так же больные ОСН характеризуются более высокой внутрибольничной летальностью, но в то же время более низкой частотой повторных госпитализаций [37, 120].

Несмотря на такое разделение терминологий, под ОСН все же понимают процесс многофакторный, гетерогенный по своей патофизиологии и симптоматике, терапевтическому ведению и прогнозу. Провоцирующие факторы запускают целый каскад патологических процессов, в которые вовлекаются различные органы и системы, включая молекулярный уровень взаимодействия. В настоящее время изучены следующие патофизиологические механизмы развития ОСН: нейрогуморальная активация (через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и симпатическую нервную систему), гемодинамические нарушения с перегрузками, венозный застой, дисфункция эндотелия, воспаление и окислительный стресс, влияние на ремоделирование и фиброгенез сердца и сосудов, внутриклеточная дезадаптация [23]. Эти механизмы являются сложными и до конца неизученными. Совершенствование их понимания и изучение потенциальных точек приложения различных групп лекарственных препаратов у

пациентов с ОСН и ХСН привело к изменению терапевтической стратегии ведения этих больных и предпосылкам к пересмотру клинических рекомендаций к 2023 году, что имеет большое значение для решения проблемы СН [121].

Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день возможности в лечении ОСН [121], прогноз у этих пациентов все еще остается неблагоприятным с неприемлемо высоким уровнем смертности как в госпитальном, так и в отдаленном периодах, независимо от клинического состояния по типу «застой/перфузия», ее этиологии и патогенеза [122]. По данным крупных эпидемиологических исследований, таких как OPTIMIZE-HF, ALARM-HF, EHFS I, II, ESC-HF, ADHERE, было продемонстрировано, что госпитальная летальность среди больных с ОСН составляет 4–7 %, достигая в отдельных случаях 11 % [44]. Не менее серьезная ситуация складывается у этих пациентов в течение первых 3 месяцев и 1 года после выписки из стационара, когда смертность достигает 11 % и 30–40 % соответственно [43, 44]. Помимо этого негативного факта, у больных после эпизода ОСН сохраняется высокий риск повторных госпитализаций, частота которых по поводу обострения СН в первые 3 месяца после выписки может достигать 30 % [24, 43, 166], а в течение 6 месяцев приближаться к 50 % [61]. Вместе с этим, регоспитализации по поводу ОДСН служат независимым фактором риска смерти от всех причин [168]. Также отмечена прямая связь между частотой госпитализаций и смертностью при СН [178]. Поэтому профилактика ее рецидивов, возможность устранять или минимизировать последствия повреждений органов-мишеней и сердечной мышцы на фоне ОСН позволит увеличить продолжительность жизни пациентов, а также улучшить ее качество.

Вместе с тем проблема ОСН затрагивает не только самого пациента и его семью, но и всю систему здравоохранения страны в целом. Лечение больного ОСН в стационаре требует немалых финансовых затрат – стоимость одной госпитализации в рамках программы обязательного медицинского страхования в 2020 года составляла 34713,7 руб. [31]. В России на годовые затраты, связанные с госпитализацией, приходится 73,6 % или 13,7 млрд руб. от общей суммы медицинских затрат на ХСН (18,6 млрд руб.). При этом в РФ основные затраты на

лекарственную терапию СН несут сами пациенты, льготную терапию за счет государства получают только часть из них (19,6 %) [31]. В исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН 2016 года отмечено, что причиной низкого охвата пациентов льготным лекарственным обеспечением является несоблюдение рекомендаций по терапии амбулаторной службой, вследствие этого увеличивается частота повторных госпитализаций и возрастают медико-экономические затраты на стационарное лечение [34]. Тем не менее, в настоящее время имеются определенные достижения в оказании медицинской помощи пациентам с ХСН во многих регионах РФ (преемственность, маршрутизация пациентов, образовательные мероприятия, доступные примеры протоколов и чек-листов, которые удобны для использования в рутинной клинической практике), направленные на эффективное использование ресурсов здравоохранения и обеспечение планируемого снижения сердечно-сосудистой смертности. По данным зарубежных исследований, в экономически развитых странах одними из ведущих факторов, которые обеспечивают величину прямых медицинских затрат в связи с ХСН, все так же являются затраты на госпитализации [148, 184]. Таким образом, проблема ОСН практически во всех странах мира заключается в недостаточной эффективности лечения, направленного на улучшение прогноза этих больных, а именно снижения смертности от всех причин в госпитальном периоде, более быстрого купирования острого состояния, уменьшения частоты повторных госпитализаций, улучшения прогноза в раннем и отдаленном периодах после выписки из стационара.

1.4 Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью на современном этапе

В течение последних двадцати лет кардинально поменялась стратегия лечения пациентов с ХСН. На основании современных руководств (Рекомендаций

Российского и Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 года, рекомендаций Минздрава России от 2020 года по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью) существует перечень групп лекарственных препаратов, которые подтвердили эффективность по влиянию на выживаемость больных СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и соответствуют высокому классу рекомендаций (I) и уровню доказательности (A, B) – это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)), а именно, эмпаглифлозин и дапаглифлозин, которые являются ключевым изменением в лечении больных СНнФВ, независимо от наличия нарушений углеводного обмена [120]. Изначально, эти препараты, за исключением АРНИ и глифлозинов, были разработаны и использовались для лечения пациентов с АГ. Далее результаты проведенных многоцентровых клинических исследований продемонстрировали их эффективность по улучшению выживаемости пациентов с ХСН, преимущественно фенотипа низкой ФВ. Таким образом, эти группы лекарственных препаратов соответствуют современным требованиям и принципам доказательной медицины, а также, исходя из понимания патофизиологии сердечной дисфункции и путей прогрессирования СН, составляют основу медикаментозного лечения больных ХСН. Согласно представлениям о нейрогормональной концепции патогенеза ХСН (через активацию РААС и симпатической нервной системы), ее модуляция с использованием иАПФ/БРА (ключевые исследования: SAVE, SOLVD Treatment/Prevention, CONSENSUS, CHARM), АМКР (ключевые исследования: RALES, EPHEBUS, EMPHASIS) и БАБ (ключевые исследования: MDC, US Carvedilol, CONSENSUS, MERIT HF, CIBIS II) остается краеугольным камнем терапии СНнФВ [37, 120, 134]. Однако в течение последних десяти лет были показаны иные пути и новые патофизиологические мишени для лечения СН,

влияние на которые сопряжено с более значимым улучшением клинических исходов [120]. Это препараты класса АРНИ (сакубитрил/валсартан) и ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин).

На сегодняшний день, предпочтительной стратегией ингибирования РААС становятся АРНИ ввиду их способности дополнительно повышать уровень компенсаторных молекул, таких как натрийуретический пептид и брадикинин, оказывающих вазодилатирующий, антифибротический, антигипертрофический, диуретический (через натрийурез) эффекты [176]. Благодаря двойному механизму действия на сердечно-сосудистую систему и выраженному антиремоделлирующему влиянию сакубитрил/валсартан доказал свое превосходство над иАПФ в проспективном сравнительном исследовании PARADIGM-HF в виде снижения смертности от ССЗ и госпитализаций по поводу СН на 20 % ($p < 0,0001$), смертности от всех причин на 16 % ($p < 0,0001$) по сравнению с эналаприлом в дозе 20 мг/сут [162]. Большая часть наблюдаемых благоприятных результатов связана с обратным ремоделированием сердца, подтвержденным в двух проспективных исследованиях: PROVE-HF [169] и EVALUATE-HF [123]. Препарат снижал секрецию N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP – N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide) у пациентов с СНнФВ, увеличивал ФВ наряду с уменьшением объемных показателей ЛЖ. Авторы некоторых работ объясняют данный эффект препарата модуляцией экспрессии микроРНК [49].

И последним, к настоящему времени, классом препаратов, включенных в основную схему лечения пациентов с ХСН, явились ингибиторы SGLT2. Первоначально известные в качестве антигипергликемических препаратов для лечения больных СД 2-го типа, в дальнейшем продемонстрировали уникальные сердечно-сосудистые эффекты, в частности по улучшению выживаемости пациентов со всеми фенотипами ХСН, которые выходят далеко за рамки контроля гликемии [125].

Точкой действия этих препаратов являются белки-переносчики SGLT2, занимающее положение в щеточной каемке клеточной мембраны проксимального извитого канальца почки. Так, селективно блокируя этот белок, происходит

стабильная глюкозурия (60–90 г/сут) и натрийурез, что создает энергодефицит (около 300 ккал/сут) и умеренный осмотический диурез (около 375 мл/сут или 1,5 дополнительных мочеиспусканий) [29, 127]. Важно отметить, что инсулиннезависимый механизм глюкозурии и мягкое влияние на диурез (снижая объем интерстициальной жидкости с незначительным влиянием на внутрисосудистый объем) приводит к тому, что центральная регуляция метаболизма и чувствительность тканей к инсулину остаются незадействованными, а активность симпатoadреналовой системы/РААС снижается, в отличие от действия традиционных петлевых диуретиков, оказывающих негативное влияние на эти процессы [29, 51]. Вышеописанные механизмы действия ингибиторов SGLT2 обеспечивают их влияние на клинически значимые почечные и сердечно-сосудистые исходы, независимо от наличия нарушений углеводного обмена [125].

В настоящее время во многих зарубежных странах и РФ доступны следующие препараты из группы ингибиторов SGLT2: канаглифлозин (100 мг, 300 мг), дапаглифлозин (10 мг), эмпаглифлозин (10 мг, 25 мг), эртуглифлозин (5 мг, 15 мг), ипраглифлозин (50 мг, 100 мг) [3, 182]. Эти препараты являются мощными ингибиторами белка SGLT2, в то время как канаглифлозин обладает двойной блокадой SGLT2 и SGLT1. Положительные плеiotропные эффекты селективного ингибирования SGLT2 были продемонстрированы во многих научных и клинических работах [15, 58, 75, 85, 109, 113, 115, 125, 140, 200, 209], однако пока не представляется возможным экстраполяция этих результатов в отношении ингибиторов SGLT1. Тем не менее, белки SGLT1 остаются потенциальной лекарственной мишенью в лечение ССЗ в будущем [215]. В настоящее время наиболее убедительна позиция двух представителей группы ингибиторов SGLT2: эмпаглифлозина и дапаглифлозина, с учетом принципов современной доказательной медицины по благоприятному влиянию на течение и исходы ХСН у пациентов как с наличием, так и отсутствием СД 2-го типа [75, 113, 115, 209, 200]. Эффективность и влияние на прогноз этих препаратов были доказаны во многих рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях при лечении СН в широком спектре значений ФВ ЛЖ и независимо от статуса углеводного обмена,

что определяет их лидирующие позиции (класс рекомендаций I, уровень доказательности A при лечении СН с любой ФВ) в обновленном руководстве Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической СН в 2023 году, в отличие от остальных представителей четырехкомпонентной терапии [121].

Помимо основной четырехкомпонентной терапии, в современных исследованиях были обоснованы дополнительные подходы к лечению пациентов с СНнФВ. Благоприятное действие таких групп препаратов, как ингибиторы If-каналов (ивабрадин), периферические вазодилататоры (гидралазин, изосорбида динитрат), кардиотонические вещества (сердечный гликозид), стимуляторы гуанилатциклазы (верицигуат), кардиоспецифичный активатор миозина (омекамтив мекарбил) могут использоваться в качестве дополнения к основной терапии СН у отдельных пациентов [134]. Стоит отметить попытки внедрения генной и клеточной терапии у пациентов с СНнФВ в исследовании DREAM-HF [164]. Эти препараты и подходы весьма перспективны и могут занять определенные позиции в терапии СН в будущем.

1.5 Доказательная база применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

На пути CVOT (Cardiovascular Outcome Trial) – исследований при СД 2-го типа первые позитивные результаты касались эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME в 2015 году, в котором было показано превосходство над плацебо для первичной конечной сердечно-сосудистой точки у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий [113], кроме того, впервые отмечен нефропротективный эффект препарата [15]. В 2017 году на ежегодном конгрессе Американской диабетической ассоциации были представлены

результаты исследований CANVAS и CANVAS-R, которые продемонстрировали способность канаглифлозина улучшать сердечно-сосудистый прогноз и почечную функцию у пациентов с СД 2-го типа [57]. Канаглифлозин не только снизил частоту первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта) на 14 % и риск госпитализаций по причине ХСН на 33 %, но и замедлил скорость снижения функции почек на 40 %. Однако было отмечено двукратное увеличение риска ампутаций нижних конечностей [57]. Через год продемонстрированы положительные эффекты дапаглифлозина по результатам исследования DECLARE-TIMI 58 [200].

Кроме того, положительное влияние ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозина/дапаглифлозина/канаглифлозина) на течение ХСН на фоне СД 2-го типа подтвердилось в исследовании реальной клинической практики CVD-REAL Study (с участием более 300 тысяч больных из 6 стран), показав снижение смертности от всех причин на 51 % и частоты госпитализаций по поводу ХСН на 39 % по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [66].

Результаты полученных исследований о кардиопротективном и нефропротективном эффектах, а также сам механизм действия ингибиторов SGLT2 потенциально свидетельствовали о возможности их применения у пациентов с ХСН без нарушений углеводного обмена, в том числе со сниженной почечной функцией. Такие многообещающие исследования, как DAPA-HF и EMPEROR-Reduced [209], подтвердили эту возможность уже в 2019 и 2020 г. соответственно. Их итоги стали существенным достижением в кардиологии и привели к пересмотру Клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХСН в 2021 году [120]. Это были первые взаимодополняющие исследования по оценке эффективности ингибиторов SGLT2 в лечении пациентов с СНнФВ как с СД 2-го типа, так и без него. Исследование EMPEROR-Reduced (3730 участников, со средней продолжительностью наблюдения 16 месяцев) показало, что на фоне приема эмпаглифлозина (в суточной дозе 10 мг) на 25 % снижался риск первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность и количество госпитализаций по поводу СН), а также на 30 % уменьшилось количество госпитализаций по поводу ОДСН не

зависимо от статуса углеводного обмена по сравнению с пациентами, получавшими в рамках исследования, плацебо. Эти данные были аналогичны результатам протокола DAPA-HF (4744 участника, со средней продолжительностью наблюдения 18 месяцев). Кроме того, на фоне лечения эмпаглифлозином продемонстрировано снижение темпов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с исходно различной почечной функцией и уменьшение риска развития комбинированной конечной точки (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 40 % от исходной).

Также изучены эффекты ингибиторов SGLT2 у пациентов с неопределенной, на тот момент времени, лечебной позицией в отношении больных ХСН с ФВ больше 40 %, на долю которых приходится более 50 % всех случаев ХСН [7]. Уже в 2021 году были представлены результаты исследования EMPEROR-Preserved, которое является первым положительным исследованием в мировой практике у пациентов с фенотипами СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) и умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) независимо от статуса углеводного обмена [115]. На фоне приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение 26,2 месяцев наблюдения происходило снижение риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по причине СН на 21 % ($p < 0,001$), риска первой или повторных госпитализаций по причине СН на 27 % ($p < 0,001$), увеличение расчетной СКФ на 1,36 мл/мин /1,73 м²/год ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Позднее аналогичные результаты были получены на фоне приема дапаглифлозина в исследовании DELIVER [75]. Однако следует отметить, что в обоих исследованиях наблюдалось значительное снижение числа сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН, но не было значимого снижения риска сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [193]. Тем не менее эти данные не ограничивают использование эмпаглифлозина или дапаглифлозина в качестве представителей основного класса медикаментов для лечения пациентов с ХСН [121].

1.6 Потенциальные механизмы и эффекты ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Учитывая доказанное положительное влияние ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистую систему и ренальные функции во многих крупных плацебо-контролируемых исследованиях, можно предположить наличие плейотропных эффектов, которые, помимо сахароснижающего действия, реализуют увеличение продолжительности жизни и стабильное течение ХСН. В качестве объяснения уникальных свойств ингибиторов SGLT2 принято рассматривать их потенциальные механизмы и эффекты в 4 ключевых направлениях: гемодинамические/сосудистые, метаболические, почечные и кардиальные [18]. Предполагается, что механизм действия глифлозинов обусловлен системными эффектами – метаболическими и гемодинамическими через глюкозурию и натрийурез соответственно [196]. Однако прямые механизмы, приводящие к кардио-/ангио-/нефропротекции, которые имеют принципиальное значение для больных ХСН, в настоящее время окончательно не установлены и продолжают активно изучаться.

1.6.1 Гемодинамические эффекты

За счет комбинированного умеренного осмотического диуреза (опосредованного глюкозурией) и натрийуреза ингибиторы SGLT2 уменьшают не только внутрисосудистый, но и преимущественно внеклеточный (интерстициальный) объем, способствуя снижению артериального давления (АД), жесткости и напряжения сосудистой стенки, тем самым уменьшая сердечную преднагрузку и постнагрузку [40, 90, 94, 111]. Важно отметить, что по сравнению с диуретиками, глифлозины, как правило, выводят больше жидкости из интерстициального пространства, чем из внутрисосудистого, что сопровождается

сохранением электролитов – акварезом [213] и является благоприятным фактором для пациентов с СН. Такие гемодинамические изменения не сопровождаются повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), позволяя предполагать, что ингибиторы SGLT2 могут снижать активность симпатической нервной системы и РААС через нейрогуморальные пути [51], в отличие от петлевых диуретиков, которые приводят к их активации.

Снижение АД и артериальной жесткости, то есть постнагрузки, можно объяснить не только умеренным осмо-диуретическим действием препарата, но и его влиянием на эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции оксида азота (NO), высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля [89, 198]. В исследованиях на животных продемонстрировано сосудорасширяющее действие эмпаглифлозина и дапаглифлозина, опосредованное влиянием на протеинкиназу G и калиевые каналы [102, 198]. В небольшом пилотном исследовании с дапаглифлозином было показано, что препарат значительно улучшал системную функцию эндотелия, уменьшал жесткость артерий и индекс резистентности почек по данным инструментальных методов обследования. В то же время этот эффект не зависел от изменения АД и возникал при стабильном натрийурезе, что свидетельствует о прямом благоприятном воздействии на сосуды, возможно, за счет снижения окислительного стресса [68]. Известно, что нормальный уровень АД улучшает прогноз в долгосрочной перспективе, однако в одном из метаанализов не установлено связи между гипотензивным эффектом и сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения ингибиторами SGLT2 [195].

Учитывая благоприятное влияние глифлозинов на системную гипертензию, была выдвинута гипотеза о потенциальной их эффективности по улучшению легочной гемодинамики [105]. На экспериментальных моделях с искусственно созданной легочной гипертензией показано, что лечение эмпаглифлозином значительно снижало среднее давление в легочной артерии (ДЛА ср.), систолическое давление в ПЖ, а по гистологической картине отмечено уменьшение фиброза и гипертрофии миокарда ПЖ, уменьшение толщины и мускуляризации средней оболочки

легочных артериол, тем самым ослабляя ремоделирование легких и правых отделов сердца [205].

Также обращает на себя внимание увеличение гематокрита, который, согласно исследованию EMPA-REG OUTCOME, является прогностическим фактором у пациентов с ХСН [140]. Возможным объяснением этого эффекта, по мнению авторов, служит гемоконцентрация на фоне уменьшения внутрисосудистого объема, а также стимуляция секреции эритропоэтина, как одного из проявлений нефропротективного действия эмпаглифлозина. Однако в исследовании RED-HF никакой связи между увеличением гематокрита на фоне инъекции эритропоэтина и улучшением прогноза у пациентов с ХСН установлено не было [174].

Основываясь на диуретическом эффекте, можно предположить уменьшение преднагрузки на сердце ингибиторами SGLT2, что приводит к улучшению миокардиальной функции [210]. В соответствии с этими данными были представлены результаты, свидетельствующие о быстром и устойчивом снижении конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском через 6 месяцев терапии эмпаглифлозином по данным магнитно-резонансной томографии сердца [91]. В 2021 году Rau M. с соавторами представили результаты рандомизированного исследования о положительном влиянии эмпаглифлозина на давление наполнения ЛЖ у той же категории пациентов в первые сутки и спустя 3 месяца лечения, что является крайне важным параметром для прогноза жизни у пациентов с СНсФВ [104]. Этот эффект, вероятно, связан с уменьшением объема плазмы и может объяснить снижение количества сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций по поводу СН, наблюдаемое в таких крупных исследованиях, как EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved и других. В то же время влияние ингибиторов SGLT2 на внутрисосудистый объем наблюдалось только в ранние сроки лечения [108] с постепенным ослаблением диуретического эффекта в отдаленном периоде [110]. Недавний анализ исследования, в котором проводилась клиническая оценка ХСН у пациентов с перегрузкой объемом за 4 недели до рандомизации,

продемонстрировал отсутствие различий по влиянию эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации (по поводу СН) между лицами с объемной перегрузкой и нормоволемией [61]. В этой связи «вклад» диуретических эффектов в улучшение сердечно-сосудистых исходов требует дальнейшего изучения.

1.6.2 Метаболические эффекты

Прежде всего метаболические эффекты ингибиторов SGLT2 проявляются гликемическим контролем, который снижает риск микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа [153]. Однако в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced были показаны благоприятные исходы у пациентов без СД, что явилось основанием для заключения об отсутствии существенного влияния контроля гликемии ингибиторами SGLT2 на прогноз больных ХСН при отсутствии нарушений углеводного обмена. Эти результаты способствовали изучению иных потенциальных метаболических эффектов, которые могли бы объяснить положительное влияние глифлозинов на сердечно-сосудистый прогноз пациентов независимо от наличия СД 2-го типа.

Ингибиторы SGLT2, повышая экскрецию глюкозы с мочой, не зависимо от уровня инсулина оказывают положительное влияние на резистентность к нему. В результате создаются условия для замедления липогенеза и активации липолиза, что приводит к потере жировой массы за счет висцерального и эпикардального жира. Эти эффекты были продемонстрированы во многих исследованиях [16, 35, 41, 55, 144, 160, 151, 201], в которых ингибиторы SGLT2 способствовали уменьшению инсулинорезистентности и выработки провоспалительных факторов, включая адипокины (резистин, лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и другие), тем самым влияя на

сердечную и эндотелиальную функции путем противовоспалительной, антифибротической активности и вазопротекции [160, 201].

Снижение массы тела на фоне приема глифлозинов наблюдалось у пациентов с предиабетом и СД 2-го типа [171], а также у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена [56]. Bays Н. Е. с соавторами (2013 год) в рандомизированном клиническом исследовании показали, что канаглифлозин в дозе от 50 до 300 мг в сутки способствует снижению веса у пациентов с избыточной массой тела или ожирением без СД 2-го типа ($p < 0,05$) [56]. Эти эффекты подтверждены на моделях животных с ожирением, у которых на фоне применения ипраглифлозина активировался липолиз и, соответственно, повышался уровень циркулирующих кетоновых тел [183]. Таким образом, ингибиторы SGLT2 следует отнести к числу новых лекарственных средств, которые в перспективе могут быть использованы для лечения ожирения, однако для этого требуется подтверждение их эффективности и безопасности в большем количестве исследований, акцентированных на данной проблеме [163].

Положительное влияние глифлозинов на липолиз проявляется не только в виде снижения массы тела, но и в стимулировании энергетической активности кардиомиоцитов. Это связано с повышением концентрации бета-гидроксибутирата, опосредованного глюкагоном через кетогенез [188]. Особенность обмена кетонов заключается в производстве большего количества макроэргических соединений (аденозинтрифосфата – АТФ) на один атом кислорода по сравнению с глюкозой и жирными кислотами, что позволяет увеличить эффективность расходования кислорода [188]. Такой эффект прослеживается у пациентов не зависимо от наличия нарушений углеводного обмена [124]. В одном из исследований, проведенном на свиньях с СН ишемического генеза без диабета, эмпаглифлозин увеличивал потребление миокардом кетоновых тел, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями (branched-chain amino acids, BCAA), улучшая систолическую функцию ЛЖ и замедляя ремоделирование сердца [99]. Тем не менее механизм действия ингибиторов SGLT2 по данному метаболическому пути, его влияние на сердечно-сосудистую систему остается спорным.

Другой важный компонент метаболического действия ингибиторов SGLT2 проявляется снижением концентрации мочевой кислоты в периферической крови [92], которая, в свою очередь, является фактором риска ССЗ [52]. Влияние на этот неблагоприятный маркер приводит к снижению активности воспаления и окислительного стресса, тем самым, уменьшая активность РААС, дисфункцию эндотелия и тубулоинтерстициальный фиброз с повреждением клубочков почек [152, 208]. Так, по данным Cosentino С. с соавторами (2019 год) отмечено, что на фоне кратковременной терапии дапаглифлозином происходило снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на 12 % ($p = 0,001$) [157].

1.6.3 Кардиоренальные эффекты

Как известно, терапия, благоприятно влияющая на кардиоренальный синдром и способная улучшать прогноз пациентов с ХБП и ХСН, совсем недавно была ограничена блокаторами РААС. Среди больных ХСН как с наличием, так и отсутствием нарушений углеводного обмена, проводилась оценка влияния ингибиторов SGLT2 на следующие конечные точки: смерть от почечных причин, начало заместительной почечной терапии, двукратное увеличение уровня креатинина, макроальбуминурия, снижение СКФ, а также параллельно оценивались риски смерти от сердечно-сосудистых и всех причин, частота госпитализаций по причине ХСН [57, 58, 67, 74, 87, 97, 112, 203, 211]. Полученные результаты указывают не только на тесную связь патогенеза сердечной и почечной недостаточности, но и обозначают новые возможности высокоэффективной терапии ХБП [97]. Также в последние годы появляется все больше доказательств эффективности и безопасности применения глифлозинов у пациентов с недиабетической нефропатией [202].

Помимо доказанного положительного влияния ингибиторов SGLT2 на общие метаболические факторы риска (ожирение, АГ, дислипидемию, гиперурикемию,

гипергликемию), которые связаны с прогрессированием ХБП, имеются экспериментальные исследования, продемонстрировавшие нефропротективные свойства препаратов этой группы. В эксперименте на животных моделях было показано уменьшение активности процессов воспаления, тубулярного фиброза и некроза, которые замедляли прогрессирование диабетической нефропатии [180, 133]. Полагают, что в результате натрийуреза и расширения выносящих артериол снижается гидростатическое давление в почечных клубочках, что способствует транзиторному снижению СКФ сразу после начала приема препарата с дальнейшим возвратом к исходным показателям фильтрационной функции почек, которая остается стабильной в течение длительного времени [132]. В целом происходит восстановление нарушенной обратной связи между почечными канальцами и клубочками [175].

Проведенные исследования продемонстрировали влияние ингибиторов SGLT2 на гиперкалиемию, которая является одним из основных осложнений при ХБП и ограничивает применение ингибиторов РААС, что связано с увеличением смертности [117]. Например, в исследовании CREDENCE было продемонстрировано снижение риска выраженной гиперкалиемии (ОР = 0,77; 95 % ДИ: 0,61–0,98; $p = 0,031$) у пациентов с СД и ХБП на фоне приема канаглифлозина, при этом без повышения риска гипокалиемии [87]. По данным мета-анализа клинических исследований было показано не только значимое снижение уровня калия в сыворотке крови, но и частоты встречаемости гиперкалиемии на фоне терапии глифлозинами [191]. Однако их роль в развитии гиперкалиемии у пациентов без СД с ХБП еще предстоит уточнить.

Постоянное наблюдение за умеренным повышением гематокрита на 2–4 % на фоне лечения ингибиторами SGLT2, даже у лиц без СД (как показано в исследовании DAPA-HF), привело к гипотезе о потенциальном усилении эритропоэза не зависимо от возможного (описанного выше) гемодинамического эффекта (диуретического действия с гемоконцентрацией) [73]. Mazer S. D. и соавторы оценили этот эффект в рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6, показав, что уровень эритропоэтина значительно

повысился через 1 месяц лечения эмпаглифлозином у пациентов с СД 2-го типа и ИБС (скорректированная разница между группами через 1 месяц составила 3,86 мМЕ/мл [95 % ДИ от 0,99 до 6,74], $p < 0,05$; через 6 месяцев – 1,91 мМЕ/мл [95 % ДИ от 0,96 до 4,78]); гематокрит через 6 месяцев увеличился на 2,34 % (95 % ДИ от 1,1 до 3,57; $p < 0,001$). Эти изменения происходили на фоне снижения уровня ферритина (средняя разница -21,83 мкг/л [95 % ДИ от -37,96 до -5,70]; $p < 0,01$) и средней концентрации эритроцитарного гемоглобина (-5,83 г/л [95 % ДИ от -9,79 до -1,88]; $p < 0,01$) [83]. *In vivo* было отмечено несколько прямых механизмов, увеличивающих эритропоэтин: ингибирование гепсидина и модуляция других регуляторных белков железа (трансферрина, моноклеарных клеток); восстановление миофибробластов обратно в интерстициальные фибробласты, продуцирующие эритропоэтин (за счет уменьшения почечной гипоксии через метаболизм глюкозы и АТФ в Na^+/K^+ насосах); активацию сиртуина-1 (SIRT1) и факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1 α /HIF-2 α), которые, помимо стимуляции выработки эритропоэтина, повышают емкость митохондрий, сводят к минимуму возникновение окислительного стресса в почках и кардиомиоцитах [149]. Для подтверждения этих эффектов требуется дальнейшее изучение в специально спланированных клинических исследованиях. Предположение о повышении уровня эритропоэтина у пациентов без СД 2-го типа остается недоказанным. Как и спорно наличие пользы от повышения секреции эритропоэтина у пациентов с СН [161].

1.6.4 Кардиопротективные эффекты

Влияние на ремоделирование и фиброз миокарда. Исследуя материал биопсии здоровой, гипертрофированной и ишемически поврежденной сердечной мышцы у людей обнаружили рецепторы SGLT1, но не SGLT2 [188]. Однако следует заметить, что канаглифлозин, обладающий способностью ингибировать рецепторы

SGLT1, не продемонстрировал влияния на ремоделирование сердца, в отличие от селективных ингибиторов SGLT2 – дапаглифлозина и эмпаглифлозина [128].

В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 с участием 97 пациентов с ИБС и СД 2-го типа на фоне приема эмпаглифлозина в течение 6 месяцев было показано снижение индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, оцененного с помощью магнитно-резонансной томографии [85]. В небольших исследованиях на пациентах с СД 2-го типа эмпаглифлозин и дапаглифлозин также проявили положительный эффект в виде уменьшения массы миокарда ЛЖ и улучшения диастолической функции [41, 84]. В ретроспективном исследовании пациентов с СД 2-го типа с наличием и отсутствием ХСН ингибиторы SGLT2 уменьшали конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), кроме того, у больных СНнФВ отмечено улучшение систолической функции [76]. Такие эффекты, как уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ, фиброза, апоптоза и увеличение ФВ ЛЖ были продемонстрированы в экспериментальных условиях на мышах с СН на фоне лечения дапаглифлозином [70].

Фиброгенез в миокарде с активным участием макрофагов является ключевым процессом в развитии ремоделирования сердца, как финала большинства ССЗ. Замедление перехода макрофагов фенотипа M1 в M2 считается одним из основных условий прогрессирования ремоделирования желудочков. Следует отметить, что дапаглифлозин проявил антифибротические свойства в эксперименте на мышах путем регуляции фенотипа макрофагов с вовлечением активных форм азота и кислорода после экспериментального инфаркта миокарда [147]. Однако у пациентов с СД в анамнезе и исходно нормальной функцией сердца на фоне приема эмпаглифлозина через 6 месяцев показатели фиброза не изменились [82].

Проводилась оценка влияния ингибиторов SGLT2 на объемные показатели и массу ЛЖ, его систолическую функцию у недиабетических пациентов с СНнФВ [114]. В результате исследования получен положительный эффект, что подтвердило роль глифлозинов в лечении больных с указанным фенотипом СН независимо от их гликемического статуса. Также следует отметить, что в этом исследовании у

пациентов, получавших эмпаглифлозин, улучшились толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ).

Влияние на релаксацию миокарда. Улучшение диастолической функции ЛЖ оказывает положительное влияние на прогноз пациентов с СН, включая фенотип с сохраненной ФВ. Ряд исследований доказал влияние ингибиторов SGLT2 на диастолическую функцию: эмпаглифлозин продемонстрировал положительные эффекты у пациентов с СД 2-го типа [84], аналогичные результаты получены при лечении канаглифлозином в течение 3 месяцев [80], дапаглифлозином – в течение 6 месяцев [172]. Позднее были представлены данные о влиянии эмпаглифлозина на параметры диастолической функции у пациентов без диабета с СНнФВ – уменьшение диастолических объемов ЛЖ [114]. В эксперименте на мышях с СНсФВ без нарушений углеводного обмена включение эмпаглифлозина в схему лечения привело к улучшению диастолической функции, не влияя на ФВ ЛЖ [106], такой же эффект был получен на животных моделях с диабетом [187]. В некоторых исследованиях отмечено отсутствие четкой взаимосвязи между гемодинамикой и выраженностью диастолической дисфункции, в связи с этим сомнительно, что улучшение релаксации миокарда опосредовано только гемодинамическими механизмами [104]. Открыт вопрос о «более кардиоспецифических» механизмах действия ингибиторов SGLT2. Так, появились убедительные доказательства влияния эмпаглифлозина на воспалительный (ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 / молекула клеточной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток); VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1 / васкулярная молекула клеточной адгезии 1); ФНО-альфа; ИЛ-6) и окислительный стресс (H_2O_2 (пероксид водорода); 3-нитротирозин; GSH (Glutathione / глутатион); продукты перекисного окисления липидов), продукцию NO с запуском каскада активации растворимой формы гуанилатциклазы (sGC), что в свою очередь активирует протеинкиназу G (PKG), которая вызывает расслабление гладкомышечных клеток миокарда и сосудистой стенки, уменьшая их жесткость [107]. Данное исследование проводилось на людях

и на животных моделях, страдающих СНсФВ [107]. Довольно показательный эксперимент прямого влияния эмпаглифлозина на трабекулы миокарда ЛЖ человека продемонстрировал снижение жесткости кардиомиоцитов без связи с гликемическим состоянием [103]. Не только изменение сигнала через путь NO-sGC-RKG является ключевым механизмом диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ, но и изменения ионного гомеостаза кардиомиоцитов и активности фиброгенеза.

Влияние на ионный гомеостаз. Прямое ингибирование сердечного натрий-водородного обменника 1 (Sodium-proton-exchanger subtype 1, NHE1) способствует кардиопротективным эффектам [93, 101]. В эксперименте на животных установлено повышение активности NHE1 при СН, в результате которого возрастает уровень натрия и кальция в цитозоле, приводящий к повреждению, гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда и ремоделированию сердца [93]. На изолированных кардиомиоцитах крыс и кроликов ингибирование рецепторов SGLT2 эмпаглифлозином приводило к снижению концентрации внутриклеточного кальция [101]. Аналогичный результат получен для дапаглифлозина и канаглифлозина, что позволяет предположить наличие класс-эффекта препаратов [101]. Кроме того, ингибиторы SGLT2 блокируют почечный натрий-водородный обменник 3 (NHE3), который активируется при СН [93]. В результате лечения восстанавливается гомеостаз натрия и улучшается миокардиальная функция.

Влияние на воспаление, окислительный стресс и адипокиновый профиль. Крайне важным механизмом действия ингибиторов SGLT2 является влияние на воспаление (с изменением секреции ICAM-1, VCAM-1, ФНО-альфа, ИЛ-6, NLPR3 (Neuronal NLR-family pyrin domain-containing protein 3) или криопирина) и окислительные процессы (H_2O_2 , 3-нитротирозин, GSH, перекисные липиды) в миокарде, учитывая их принципиальное значение в патогенезе ХСН. Миокард, обработанный эмпаглифлозином, демонстрировал снижение активности маркеров воспаления и окислительного стресса [107]. Также противовоспалительные и антиоксидантные эффекты были показаны во многих исследованиях на экспериментальных моделях [100, 179, 190].

Другим возможным объяснением благоприятных клинических эффектов глифлозинов является изменение секреции адипонектина и лептина клетками эпикардиальной жировой ткани. В эксперименте продемонстрировано положительное влияние на аутофагию, со снижением активности воспаления и окислительных процессов [54]. В настоящее время этот потенциальный механизм связывают с активацией аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой, SIRT-1 и HIF-1 α [159].

1.7 Предпосылки к использованию ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа у пациентов с острой сердечной недостаточностью

Несмотря на значительный прогресс в лечении ХСН, долгое время сохранялась инертность в отношении лечения больных с ОСН, которое ограничивалось диуретиками, вазодилататорами и нередко инотропными препаратами. Учитывая клиническую и прогностическую значимость задержки жидкости и отечного синдрома в частности, вектор исследований был направлен на изучение эффективности комбинированной диуретической терапии. Первым исследованием в этом направлении явился многоцентровый протокол ADVOR, который показал, что добавление ацетазоламида к петлевым диуретикам приводит к более выраженному противоотечному эффекту по сравнению с плацебо [46]. Усиление диуретической терапии гидрохлортиазидом в исследовании CLAROTIC способствовало более выраженному диуретическому ответу [62]. Тем не менее, потребность в улучшении прогноза в госпитальном периоде и после эпизода ОСН по-прежнему оставалась неудовлетворенной.

Основные классы препаратов, которые успешно используются для лечения пациентов с ХСН (иАПФ/БРА/АРНИ, БАБ, АМКР, а с недавнего времени и ингибиторы SGLT2), в отношении ОСН имеют неоднозначные результаты, на которые оказывало влияние множество факторов: причина острого состояния,

клинический статус пациента, состояние гемодинамики (в частности положительное влияние оказывает гемодинамическая стабильность: систолическое артериальное давление (САД) более 110 мм рт. ст., стабильная доза внутривенных диуретиков, отсутствие применения внутривенных вазодилататоров и инотропных препаратов, отсутствие тяжелой почечной недостаточности) [65]. Сохранялась неясность в отношении пациентов с ОСН на фоне сохраненной и незначительно сниженной ФВ ЛЖ. Исследование PIONEER-HF послужило основой для клинической практики, предоставив доказательства безопасности, переносимости и эффективности назначения в стационаре сакубитрила/валсартана пациентам с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ, состояние которых стабилизировалось. Показано, что АРНИ снижает уровень NT-proBNP на 29 %, риск комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, повторная госпитализация, пересадка сердца или необходимость во вспомогательном механическом устройстве для ЛЖ) на 44 % по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл в течение 8 недель с момента развития ОСН [165].

Применение БАБ при госпитализации по поводу ОДСН (после стабилизации состояния) было связано с более низкой госпитальной летальностью (4,4 % против 7,6 %, $p < 0,001$), однако возможность их применения и адекватное титрование дозы также ограничивается состоянием гемодинамики и потребностью в инотропной и вазопрессорной поддержке [145]. Данные о влиянии АМКР на течение и исходы ОСН ограничены менее надежными доказательствами, полученными в нескольких относительно небольших исследованиях [65, 96, 156]. Показано, что раннее начало лечения антагонистом альдостерона у пациентов с ОСН может быть безопасным, но снижение частоты сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации являются неубедительными, однако назначение АМКР до выписки из стационара повышает приверженность пациента врачебным рекомендациям, что улучшает долгосрочный прогноз [96, 156]. До недавнего времени не удавалось улучшить исходы у пациентов с ОСН независимо от ФВ. Исключение составляют ингибиторы SGLT2, которые благоприятно влияют на клиническую картину и прогноз, а также

доказали свою безопасность у пациентов, госпитализированных по поводу ОСН [121].

Первым небольшим, но значимым исследованием по оценке эффективности и безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОСН явился протокол EMPA-RESPONSE-AHF [173]. Несмотря на небольшую выборку (80 больных с ОСН с наличием и отсутствием СД), на этапе оценки вторичных конечных точек на фоне лечения эмпаглифлозином отмечено уменьшение риска повторных госпитализаций по поводу СН и смерти в течение 60 дней по сравнению с плацебо (10 % против 33 %). Частота побочных эффектов в группах сравнения значимо не различалась, напротив, количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) было меньше в основной группе (23 % против 44 %). Однако при анализе первичных конечных точек (выраженности одышки, изменения массы тела на фоне диуретической терапии, динамики уровня NT-proBNP, сроков пребывания в стационаре) значимого влияния препарата установить не удалось [173]. Также в небольшом ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что ранняя инициация терапии ингибитором SGLT2 при ОСН приводила к снижению необходимой дозы петлевых диуретиков по сравнению с лицами, не получающими глифлозины [142]. Еще в одном ретроспективном анализе серии пациентов с ОСН (31 участник) обнаружено, что ингибиторы SGLT2 способствуют снижению массы тела, АД, а также увеличивают диурез и в целом эффективность диуретической терапии без ухудшения показателей фильтрационной функции почек и электролитного баланса [185].

В рандомизированном исследовании SOLOIST-WHF 608 пациентам из общей выборки 1222 участников назначался сотаглифлозин (неселективный ингибитор SGLT1 и SGLT2) после эпизода ОСН при наличии СД 2 типа (49 % пациентов начали терапию в стационаре и 51 % – в среднем через 2 дня после выписки). После медианы наблюдения в течение 9 месяцев лечения сотаглифлозином смертность от сердечно-сосудистых причин, госпитализации или срочные амбулаторные посещения по причине СН были ниже по сравнению с группой плацебо (51,0 против 76,3; ОР 0,67; 95 % ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$) [194]. Эти данные убедительно

подтверждают необходимость ранней инициации приема препарата пациентами с СД 2-го типа, госпитализированными по поводу ОСН. Тем не менее, информация об эффективности и безопасности раннего назначения ингибиторов SGLT2 пациентам с ОСН/ОДСН без СД 2-го типа существенно ограничена, при этом следует подчеркнуть крайне высокую актуальность изучения такого лечебного подхода.

И в 2021 году было представлено рандомизированное, двойное слепое исследование EMPULSE [189], результаты которого значительно восполнили этот пробел в знаниях, включив пациентов с ОСН de-novo/ОДСН (всего 530 участников) с СД 2-го типа и без него, рандомизированными в стационаре (в среднем через 3–5 дней после госпитализации, что в основном соответствовало срокам гемодинамической стабилизации пациентов) к приему эмпаглифлозина или плацебо и продолжающих лечение в течение 90 дней после выписки из стационара («уязвимый период»). В EMPULSE для оценки эффективности лечения (первичная конечная точка или комбинированный показатель клинических преимуществ) использовали следующие критерии: количество смертей от всех причин; количество новых эпизодов ОДСН, которые явились причиной госпитализации; срочные обращения и незапланированные амбулаторные визиты по поводу СН; время до первого эпизода декомпенсации СН; качество жизни по KCCQ, используя коэффициент выигрыша (метод, который учитывает порядок наступления и клиническую значимость событий, наиболее важным из которых является летальный исход). Эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, улучшил клиническую первичную конечную точку (53,9 % против 39,7 %), что отразилось в коэффициенте выигрыша 1,36 в пользу препарата (95 % ДИ от 1,09 до 1,68; $p = 0,0054$). При этом эффект лечения был постоянным, независимо от статуса углеводного обмена. Частота нежелательных явлений в группах эмпаглифлозина и плацебо оказалась сопоставимой и составила для симптоматической гипотензии – 1,2 % против 1,5 %, инфекции мочевыводящих путей – 4,2 % против 6,4 %, острой почечной недостаточности – 7,7 % против 12,1 % и тяжелой гипогликемии – 1,9 % против 1,5 %.

В одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании EMPAG-HF [88] было показано, что добавление эмпаглифлозина в суточной дозе 25 мг к стандартному медикаментозному лечению ОДСН привело к увеличению суммарного диуреза на 25 % в течение 5 дней с разницей между группами 2,2 литра (95 % ДИ от 8,4 до 3,6, $p = 0,003$) без нарушения функции почек (СКФ 51 ± 19 против 54 ± 17 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,599$). Различий по частоте возникновения побочных эффектов между группами сравнения выявлено не было.

В настоящее время продолжают несколько крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих эффективность и безопасность раннего начала терапии дапаглифлозином во время ОСН: DICTATE-AHF [95] и DAPA ACT HF-TIMI [69].

1.8 Лечение острой сердечной недостаточности: трудности и новые подходы

Согласно мета-анализу крупных рандомизированных контролируемых исследований ингибиторы SGLT2 снижали смертность от всех причин и ССЗ, частоту повторных госпитализаций по поводу СН у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ и наличия нарушений углеводного обмена [121], что привело к формированию гипотезы их эффективности у пациентов с ОСН любого статуса (de novo и ОДСН) с различными клиническими сценариями (основанными на наличии застойных явлений и различным состоянием периферической перфузии) и при выраженной ХБП (СКФ ≥ 20 мл/мин/1,73м²) [12]. Результаты последних исследований, а именно EMPULSE и EMPA-RESPONSE-AHF, доказывают эффективность, хорошую переносимость и безопасность глифлозинов у пациентов с ОСН в течение нескольких суток от момента госпитализации, в отличие от остальных классов лекарственных препаратов для лечения СН (АРНИ, БАБ, АМКР), использование которых в ранние сроки ограничено гемодинамическими (АД, ЧСС, ударным объемом (УО) и сердечным индексом (СИ) по данным ЭХО-

КГ) и биохимическими показателями (калий, креатинин) [65]. Тем не менее, остается множество спорных и малоизученных вопросов по ведению и лечению этой сложной категории пациентов.

Выявление причины (при ОН de-novo) и провоцирующих факторов (при ОДСН), стабилизация состояния с сохранением функции органов-мишеней и эффективная противоотечная терапия являются крайне важными позициями в лечении пациентов с ОН. Одновременно с нивелированием основного этиологического фактора должна быть достигнута стабилизация состояния пациента путем ранней инициации терапии вазоактивными/инотропными и диуретическими препаратами, оксигенация, а в некоторых ситуациях обеспечена механическая поддержка кровообращения. Однако в клинической практике отсутствует четкий алгоритм отмены вазопрессорной и инотропной терапии, существуют трудности в объективной оценке клинической стабильности и готовности к деэскалации терапии. После стабилизации гемодинамики следует инициировать прием и титрование доз препаратов для лечения пациентов со стабильной СНнФВ, изменить путь введения некоторых препаратов, в частности начать переход с внутривенного введения диуретиков на пероральный прием [120, 121]. Нередко такой лечебный подход вызывает определенные затруднения. Во-первых, оценка гемодинамической стабильности наиболее достоверна при катетеризации правых отделов сердца, что затруднительно и порой технически невозможно для многих медицинских центров. В этих ситуациях учитывают субъективную оценку врачом клинических параметров и лабораторных данных, которые включают выраженность симптомов ОН, динамику веса пациента и его гидробаланса. В настоящее время изучается (пилотное исследование BLUSHED-АНФ) простой, доступный и неинвазивный диагностический метод оценки застойных явлений в малом круге кровообращения – ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с определением уровня В-линий [150]. Возможно, данный метод будет служить прогностическим маркером, а также стандартизированным (количественным) критерием оценки эффективности диуретической терапии и стабильности пациента. Даже в основных крупных клинических исследованиях по

изучению ОЧН (PIONEER-HF, EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF) критерии гемодинамической стабильности для возможности старта терапии основными препаратами различались [165, 173, 189]. Во-вторых, разнообразный фенотип пациентов и частое состояние гиповолемии на фоне интенсивной терапии диуретиками, создают дополнительные барьеры для оптимизации лечения, рекомендованного амбулаторным пациентам с СНнФВ (четырёхкомпонентная терапия или квадротерапия) [143].

В настоящее время активно обсуждается стратегия инициации четырёхкомпонентной терапии в период госпитального этапа лечения [65, 143]. До недавнего времени наиболее распространённой стратегией был принцип последовательности или ступенчатый подход, который продемонстрировал задержки в обеспечении оптимальной терапии (до 6 месяцев) и инертность на амбулаторном этапе [138]. Задержки основной терапии были неоправданными, учитывая наступление клинического эффекта уже в течение первого месяца лечения [79, 206]. В 2021 году Greene S. J. с соавторами предложили одномоментную инициацию четырёх основных препаратов в низких дозах с последующей титрацией [135]. Некоторые авторы рассматривают кластерную схему, согласно которой, лечение пациентов с застойными явлениями следует начинать с ингибиторов SGLT2 и диуретиков, пациентов с повышенными цифрами АД – с АРНИ и АМКР, а при наличии тахикардии – с БАБ и ингибиторов If-каналов [155]. Последний вариант приближен к персонализированному подходу. Существуют варианты трехэтапного подхода, согласно которому терапия начинается с БАБ и глифлозинов, затем назначают АРНИ и АМКР в периоде до 4-х недель с дальнейшей титрацией доз [154]. В исследовании STRONG-HF (2022 год) [177] изучалась безопасность, переносимость и эффективность постепенного повышения дозы препаратов (ИАПФ/БРА/АРНИ, БАБ, АМКР), рекомендованных пациентам после ОЧН на амбулаторном этапе. Это международное открытое рандомизированное клиническое исследование включало анализ данных 1641 пациента из 87 больниц 14 стран. Было сформировано 2 группы больных: с обычным и интенсивным лечением. В первом случае лечение соответствовало

стандартным рекомендациям, во втором предполагалось повышение дозировки до максимальной в течение двух недель после выписки из стационара, а также более тщательное наблюдение за пациентами в течение 180 дней. Предложенная стратегия продемонстрировала уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни, снижение риска смерти от всех причин или повторной госпитализации с ОДСН по сравнению с «обычным» лечением. В последнем случае скорректированная разница в рисках составила 8,1 % (95 % ДИ 2,9–13,2; $p = 0,0021$), ОР 0,66 (95 % ДИ 0,50–0,86). Однако уменьшения частоты ССС отмечено не было, что, вероятно, связано с конкретной популяцией пациентов, включенных в исследование, а также с недостижением максимально переносимых доз препаратов для лечения ХСН. Следует отметить, что в исследование включались гемодинамически стабильные больные с повышенным уровнем NT-proBNP при скрининге (> 2500 пг/мл) и снижением его концентрации более 10 % между скринингом и рандомизацией в соответствии с критериями включения. Представленные данные перед выпиской из стационара, а также во время частых и тщательных последующих посещений в течение 6 недель после госпитализации, послужили основанием для их использования в обновленном руководстве Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической СН 2023 года [121]. Так, всем пациентам, госпитализированным по поводу ОСН рекомендована стратегия интенсивного начала (при условии стабилизации гемодинамики) и быстрого повышения дозы препаратов с классом рекомендаций I. Тем не менее, в реальной клинической практике начало терапии и титрование доз препаратов в значительной степени индивидуально и зависит от гемодинамической стабильности пациента, проводимого этиотропного лечения, особенностей коморбидного фона, а также опыта лечебного учреждения.

Несмотря на имеющиеся рекомендации, остаются вопросы по ведению отдельных категорий пациентов с ОСН. Следует отметить больных с декомпенсацией СН на фоне сохраненной ФВ, в отношении которых только ингибиторы SGLT2 доказали свою эффективность. Но у этой же категории пациентов есть свои фенотипические кластеры [38] со специфическим лечением

(например, тафамидис при транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (КМП) [26]), для которых глифлозины могут оказаться бесперспективными. Сложности ведения пациентов с ОСН возможны на фоне текущего кетоацидоза при СД 1-го и 2-го типа с высоким риском острого повреждения почек. В результате вся стандартная терапия СН ограничена. Кроме того, одну из наиболее сложных для курации групп составляют пациенты из листа ожидания на ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС), а также лица с терминальной СН. Особенностью этих больных является склонность к гипотонии, низкий УО и ХБП с выраженным снижением СКФ [20]. Кардиоренальный синдром может существенно ограничивать использование полноценной терапии СН [22]. Будущие исследования должны, в частности, ответить на вопрос о группе пациентов, у которых использование доступных методов лечения принесет максимальную пользу.

Представленные данные акцентируют внимание на важности персонализированного подхода к больным с ОСН, который обеспечит оптимальную комплексную терапию (квадротерапию) с ранней инициацией и динамичным титрованием доз. Кроме того, следует отметить недостаточную изученность данной проблемы с ограничением понимания механизмов действия препаратов для лечения СН. Поиск ответов на эти вопросы имеет большое значение для определения места и роли не только ингибиторов SGLT2, но и всей используемой и потенциальной терапии СН, направленной на улучшение прогноза и качества жизни.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных и дизайн исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Набор пациентов осуществлялся на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша» с ноября 2021 по декабрь 2022 г. Протокол исследования был одобрен Ученым советом и локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 274 от 27.10.2021). Перед включением в исследование все пациенты-участники подписывали добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 92 пациента, поступивших в стационар по поводу ОДСН в соответствии с критериями клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ [37, 120].

Критерии включения:

- установленный случай ОДСН в соответствии с критериями клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ, включающих утяжеление клинических проявлений ХСН с выраженными симптомами и признаками застоя и/или гипоперфузии;
- уровень NT-proBNP > 450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, > 900 пг/мл у пациентов 50–75 лет и > 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет;

- отсутствие признаков гемодинамической нестабильности;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Признаками гемодинамической нестабильности являлись следующие характеристики: САД < 90 мм рт. ст. и/или динамика его снижения в течение 6–12 часов, олиго-анурия (выделение мочи менее 4 мл/час), наличие показаний для инотропной поддержки.

Критерии невключения:

- возраст моложе 18 лет и старше 85 лет;
- ранее прием ингибиторов SGLT2;
- онкологические заболевания;
- тяжелая неврологическая патология;
- беременность;
- СД 1-го типа;
- ОН по причине острого коронарного синдрома (ОКС);
- изолированная правожелудочковая недостаточность;
- некардиогенный отек легких;
- тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП);
- пороки сердца, требующие коррекции;
- протезирование клапанов сердца в анамнезе;
- СКФ < 30 мл/мин/1,73м²;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения в процессе исследования:

- открытые хирургические вмешательства на сердце;
- СКФ < 30 мл/мин/1,73м²;
- диагностированные онкологические заболевания

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов общей выборки, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Из 92 пациентов больше половины были мужского пола (68,5 %), медиана возраста которых составила 63 [53; 70] года, у женщин – 66 [62; 71] лет. Ведущей

причиной ХСН в анамнезе среди пациентов общей выборки явилась ИБС – 55,4 % (рисунок 1). По результатам анализа медицинской документации пациентов (амбулаторные карты, выписки из историй болезни) с подробной оценкой анамнеза заболевания было отмечено, что большинство участников исследования относились ко II или III ФК ХСН (по NYHA) в течение 6 месяцев до включения в исследование – 62,0 % и 25,0 % соответственно. Оценка кардиоваскулярного риска показала, что такие факторы, как АГ, курение, дислипидемия, ожирение встречались более чем у 50 % больных. Наличие в анамнезе СД 2-го типа отмечено у 43,5 % пациентов. По данным анамнеза анемия прослеживалась в 44,6 %, случаев, при этом всего у 19,6 % больных из общей выборки проводился скрининг дефицита железа. Из 18 обследуемых на наличие дефицита железа данное состояние было подтверждено в 11 случаях (61,1 %). У большинства пациентов в анамнезе отмечены случаи ОДСН (84,8 %), треть из них имели эпизоды декомпенсации за последние 6 месяцев до включения в исследование (29,3 %). Наиболее частыми причинами декомпенсации СН (одна причина или их сочетание у одного пациента) на момент включения в исследование явились следующие: несоблюдение рекомендаций по терапии/низкий комплаенс пациентов (41,3 %), несоответствующая клиническим рекомендациям терапия СН при сохраненной приверженности больных к лечению (34,8 %), несоблюдение водного режима (22,8 %). Наличие показаний для включения пациента в лист ожидания на ОТС определено у 41,3 % участников общей выборки на момент включения в исследование.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов общей выборки (n = 92)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	63 (68,5)
Женщины, n (%)	29 (31,5)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	66,0 [60,0; 70,0]
Факторы сердечно-сосудистого риска	
Курение в анамнезе, n (%)	60 (65,2)
АГ, n (%)	73 (79,3)
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	15,0 [11,0; 20,0]
СД 2-го типа, n (%)	40 (43,5)
Длительность анамнеза СД, лет, Me [Q25; Q75]	12,0 [6,5; 16,5]
Ожирение, n (%)	55 (59,8)
Дислипидемия, n (%)	73 (79,3)
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,1 [1,7; 2,7]
Сердечно-сосудистый анамнез	
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (7,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	41 (44,6)
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	7,0 [1,0; 15,0]
ФП/ТП, n (%)	31 (33,7)
ЖЭС, n (%)	83 (90,2)
ФК ХСН по NYHA за 6 месяцев до включения в исследование, n (%):	
I	12 (13,0)
II	57 (62,0)
III	23 (25,0)
IV	0 (0)
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	3630,0 [2550,0; 4875,0]

Продолжение таблицы 1

Показатель	Значение
Фенотипы ХСН на момент включения в исследование, n (%):	
СНсФВ	31 (33,7)
СНусФВ	17 (18,5)
СНнФВ	44 (47,8)
Дополнительные анамнестические данные	
Наркомания в анамнезе, n (%)	3 (3,3)
COVID-19 в анамнезе, n (%)	34 (36,9)
Вакцинированные от COVID-19, n (%)	43 (46,7)
Установленный диагноз ХОБЛ, n (%)	9 (9,8)
Анемия в анамнезе, n (%)	41 (44,6)
Дефицит железа в анамнезе, n (%)	11 (11,9)
Проводилась диагностика на дефицит железа в анамнезе, n (%)	18 (19,6)
Установленный диагноз ХБП, n (%)	34 (37,0)
Показания для имплантации КДФ в целях первичной профилактики ВСС, n (%)	31 (33,7)
Имеются показания для ОТС, n (%)	38 (41,3)
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование, n (%)	27 (29,3)
Эпизод ОДСН первичный (на фоне стабильного течения ХСН), n (%)	14 (15,2)
Эпизод ОДСН повторный, n (%)	78 (84,8)
Антропометрические показатели ожирения	
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	31,6 [28,0; 35,0]
ОТ, см, Me [Q25; Q75]	112,0 [99,0; 119,0]
ОБ, см, Me [Q25; Q75]	108,0 [103,0; 110,0]
ОТ/ОБ, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,9; 1,1]

Продолжение таблицы 1

Показатель	Значение
Основные причины декомпенсации сердечной недостаточности	
Неконтролируемая АГ, n (%)	12 (13,0)
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	8 (8,7)
Анемия тяжелой/средней степени тяжести, n (%)	7 (7,6)
Почечная недостаточность, n (%)	1 (1,1)
Легочные инфекции (пневмония, COVID-19, обострение ХОБЛ), n (%)	13 (14,1)
Инфекционные заболевания, за исключением легочных инфекций (инфекции кожи/подкожной клетчатки), n (%)	5 (5,4)
Несоответствующая рекомендациям терапия на амбулаторном этапе, n (%)	32 (34,8)
Несоблюдение рекомендаций по терапии/низкий комплаенс пациентов, n (%)	38 (41,3)
Несоблюдение немедикаментозных рекомендаций (по модификации образа жизни), n (%)	6 (6,5)
Несоблюдение водного режима, n (%)	21 (22,8)
Прием запрещенных препаратов (НПВП, АБП, АРВТ и другие), n (%)	6 (6,5)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	5 (5,4)
Неизвестная причина (истощение резервов миокарда/прогрессирование ХСН), n (%)	10 (10,9)

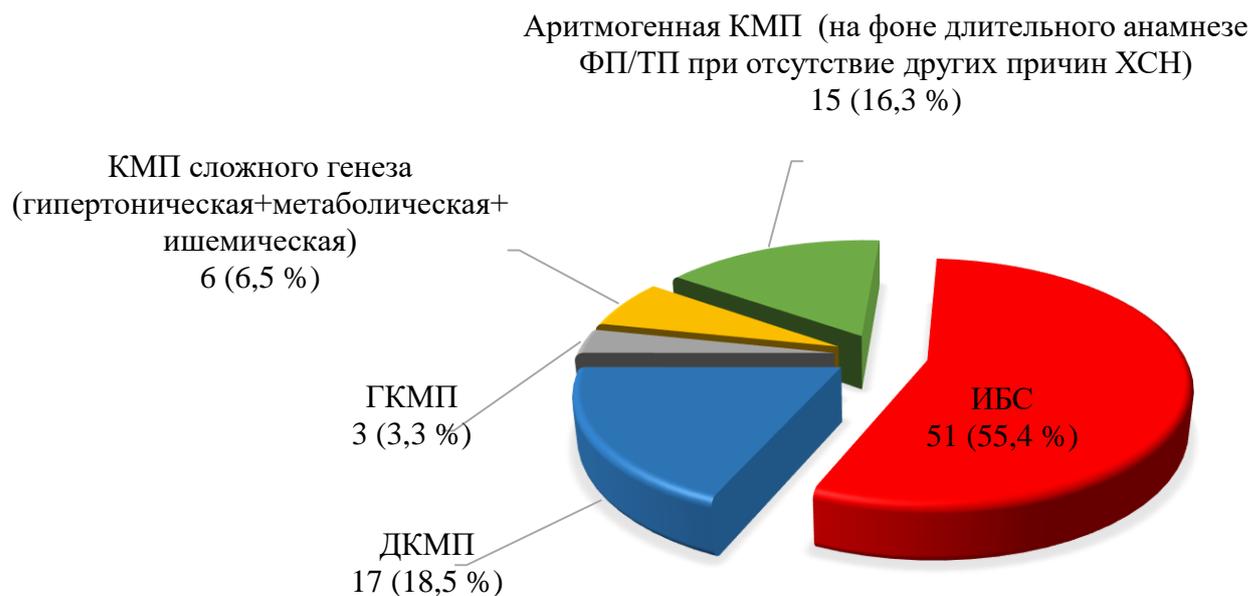


Рисунок 1 – Основные причины хронической сердечной недостаточности

Основные клинические проявления заболевания у пациентов общей выборки на момент включения в исследования представлены в таблице 2. Большая часть больных характеризовалась застойным типом гемодинамики с адекватной перфузией: теплый и влажный (97,8 %), холодному и влажному типу соответствовали 2,2 %.

Медикаментозное лечение пациентов общей выборки до эпизода острой декомпенсации (до начала исследования) представлено в таблице 3. В составе медикаментозной терапии ХСН прием иАПФ/БРА/АРНИ отмечен у 52,2 %, БАБ – у 63,0 %, АМКР – у 22,8 % и диуретиков – у 60,9 %.

Таблица 2 – Клиническая картина заболевания у пациентов общей выборки на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Симптомы и признаки сердечной недостаточности, n (%)	
Тахипноэ	79 (85,9)
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких	70 (76,1)
Потребность в кислороде	53 (57,6)
Одышка в покое	61 (66,3)
Застойные явления в легких:	67 (72,8)
венозный застой 1–2 степени	46 (50,0)
венозный застой 3–4 степени (признаки отека легких)	10 (10,8)
застойная пневмония на фоне венозного застоя	11 (12,0)
Периферические отеки	86 (93,5)
Асцит	57 (62,0)
Ритм галопа	45 (48,9)
Хрипы в легких	43 (46,7)
Тахикардия (ЧСС \geq 90 уд/мин)	42 (45,7)
Низкое ПАД (менее 25 % от САД)	7 (7,6)
Гипотония (САД < 100 мм рт. ст., но не < 90 мм рт. ст.)	6 (6,5)
Похолодание конечностей	2 (2,2)
Нарушение сознания	0 (0)
Нитевидный пульс	0 (0)
Показатели гемодинамики и дыхательной функции, Me [Q25; Q75]	
SpO ₂ сидя без ингаляции кислородом, %	97,0 [96,0; 98,0]
САД, мм рт. ст.	140,0 [120,0; 157,0]
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [72,5; 96,5]
ПАД, мм рт. ст.	49,5 [40,0; 59,5]
ЧСС, мм рт. ст.	87,0 [77,0; 96,0]

Таблица 3 – Медикаментозное лечение пациентов общей выборки до включения в исследование, n (%)

Группа препаратов	Значение
иАПФ/БРА	45 (48,9)
АРНИ	3 (3,3)
БАБ	58 (63,0)
АМКР	21 (22,8)
Диуретик (торасемид)	56 (60,9)
Дигоксин	0 (0)
Другие вазодилататоры (БМКК, нитраты и др.)	7 (7,6)
Амиодарон	3 (3,3)

Распределение пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, происходило методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров в две равночисленные группы. Первую группу (основную) составили 46 пациентов (33 мужчины и 13 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в суточной дозе 10 и 25 мг (для ряда пациентов с СД 2-го типа) в дополнение к базисной терапии. Препарат назначали в первые 24 часа от момента поступления в стационар по поводу ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности и на протяжении 12 месяцев в последующем (в целом длительность лечения составила 12 месяцев, в течение которых все пациенты основной группы продолжали прием эмпаглифлозина). Исходно назначение лекарственного препарата (эмпаглифлозин) происходило вне рамок официальной инструкции по медицинскому применению (off-label), то есть у пациентов с ОДСН и с первых суток госпитализации, что было одобрено Локальным этическим комитетом учреждения.

Во вторую группу (сравнения) вошли 46 пациентов (30 мужчин и 16 женщин), которые получали назначенную терапию без глифлозинов в госпитальном периоде исследования. Всем пациентам этой группы при выписке из стационара был рекомендован прием эмпаглифлозина или дапаглифлозина наряду

с другими назначениями (с соответствующим указанием в выписке из истории болезни). В течение амбулаторного этапа наблюдения 18 больных группы сравнения начали прием ингибитора SGLT2: 7 пациентов в течение 3-х месяцев после выписки из стационара, 1 – в период с 3-го по 6-й месяц, 10 – с 6-го по 12-й месяц исследования.

Медикаментозное лечение пациентов с ХСН общей выборки в течение всего периода исследования представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Медикаментозное лечение пациентов общей выборки на госпитальном и последующем амбулаторном этапах, n (%)

Группа препаратов	Госпитальный период		Амбулаторный период		
	1-е сутки n=92	в выписке n=88	3-й месяц n=79	6-й месяц n=71	12-й месяц n=68
иАПФ/БРА	74 (80,4)	65 (73,9)	51 (64,6)	46 (64,8)	47 (69,1)
АРНИ	15 (16,3)	23 (26,1)	16 (20,3)	12 (16,9)	12 (17,6)
БАБ	87 (94,6)	81 (92,0)	71 (90,0)	68 (95,8)	68 (100)
АМКР	87 (94,6)	78 (88,6)	60 (75,9)	57 (80,3)	55 (80,9)
Петлевые диуретики	92 (100)	88 (100)	71 (89,9)	63 (88,7)	58 (85,3)
Дигоксин	0	0	0	0	0
Другие вазодилататоры (БМКК, нитраты и др.)	18 (19,6)	13 (14,8)	10 (12,7)	11 (15,5)	11 (16,2)
Амиодарон	26 (28,3)	24 (27,3)	25 (31,6)	14 (19,7)	17 (25,0)
Ингибиторы SGLT2	46 (50,0)	88 (100)	52 (65,8)	41 (57,7)	47 (69,1)

Период наблюдения составил 12 месяцев, который состоял из стационарного и амбулаторного этапов и включал 5 контрольных точек: 1-е сутки госпитализации,

7–12-е сутки госпитализации (приближенные сроки ко дню выписки из стационара), 3-й, 6-й и 12-й месяц от момента включения в исследование. Всем участникам исследования во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-anamнестических и инструментальных данных. Лабораторные данные оценивались в течение госпитального периода и часть из них через 3 месяца после выписки из стационара.

В госпитальном периоде, начиная с первых суток до выписки из стационара (7–12-е сутки), у пациентов обеих групп оценивали динамику следующих клинических симптомов и признаков СН: асцита, периферических отеков, венозного застоя в легких (степень застоя, застойная пневмония), гидроторакса, потребности в кислороде, одышки в покое, гидробаланса (расчетного показателя, который отражает разницу между поступлением жидкости в организм и ее выделением) с оценкой суточной дозы парентерального диуретика (фуросемида), САД, диастолического АД (ДАД), ЧСС, уровня насыщения крови кислородом (сатурация или SpO₂), измеренного при помощи пульсоксиметра. Динамика гидробаланса оценена с учетом нескольких контрольных точек: 1, 2, 3, 5, 7–12-е сутки. Оценка динамики дозы диуретика проводилась по таким же контрольным точкам. Помимо основной парентеральной диуретической терапии петлевым диуретиком (фуросемид), проводился анализ дополнительной терапии стимуляции диуреза. Кроме того, всем пациентам применены антропометрические (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)) методы оценки ожирения; проводилась электрокардиография (ЭКГ) в 16 отведениях; ЭХО-КГ с измерением размеров полостей левых и правых отделов сердца, толщины стенок обоих желудочков, с оценкой систолической функции ЛЖ и ПЖ, систолической деформации (strain) миокарда ЛЖ, выраженной в процентах (метод speckle tracking), гемодинамических характеристик, включающих СИ ЛЖ, расчетное давление в легочной артерии (ДЛА), состояние клапанного аппарата сердца.

Всем участникам исследования проводился забор венозной крови для оценки общего анализа (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), лабораторных показателей углеводного

обмена (глюкозы – случайное определение при поступлении и натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c)), липидного обмена (общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), почечной (сывороточный креатинин, мочевины, NGAL (липокалин-2), интерлейкин-18 (ИЛ-18)) и печеночной (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), альбумин) функций, другие биохимические показатели крови (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), электролитного баланса (калий, натрий, магний, кальций общий), кислотно-основного состояния (КОС) и оксигенации (рН, рСО₂, рО₂, НСО₃, ВЕест, ВЕб, SBC), основного маркера миокардиальной дисфункции (NT-proBNP) и дополнительного (высококчувствительный тропонин I (вчТропонин I)), маркеров воспалительного статуса (высококчувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), мочевины, ИЛ-6), а также анализ на содержание и обмен железа (сывороточное железо, ферритин); проводился забор разовой порции мочи (общий анализ мочи (ОАМ)) для определения белка, лейкоцитов и бактерий; оценивались расчетные показатели крови (СКФ по формуле СКД-ЕРI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 год, модификация 2011 год). Исходно всем пациентам с СД 2-го типа определяли целевой уровень HbA1c на основании возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия ССЗ и риска тяжелой гипогликемии [2].

Перед выпиской из стационара (7–12-е сутки или вторая контрольная точка) проводилась динамическая оценка клинических признаков СН и диуретической терапии, антропометрических данных (ИМТ, ОТ, ОБ), лабораторных анализов крови (общий анализ крови (ОАК), показатели электролитного баланса и КОС, почечной и печеночной функций, глюкоза венозной крови, мочевины, мочевины) и мочи (ОАМ), инструментальных данных (ЭКГ, ЭХО-КГ)

Через 3 месяца после рандомизации всем пациентам выполнялась оценка анамнестических, антропометрических (ИМТ, ОТ, ОБ), инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ) и лабораторных данных. В динамике оценивались следующие

лабораторные показатели: ОАК с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, концентрация глюкозы венозной крови натощак, HbA1c, NT-proBNP, мочевая кислота, ИЛ-6, вЧСРБ, мочевины, ИЛ-18, липокалин-2, сывороточный креатинин с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, ОАМ. Пациентам обеих групп без установленного диагноза СД 2-го типа проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) в целях диагностики нарушений углеводного обмена.

Через 6 и 12 месяцев после рандомизации у всех пациентов оценивались анамнестические, антропометрические, инструментальные и лабораторные (сывороточный креатинин с расчетом СКФ по формуле СКD-EPI, ОАМ) данные.

Пациенты выполняли ТШХ для объективной оценки ФК ХСН через 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации. Тест не выполнили 6 участников только основной группы по причине сопутствующей патологии (опорно-двигательного аппарата). Участники, не выполнившие ТШХ (n = 6), не учитывались при сравнительном анализе.

Оценка побочных реакций и нежелательных явлений на фоне приема эмпаглифлозина проводилась на протяжении всего периода исследования (12 месяцев). Развитие гипогликемических состояний на амбулаторном этапе фиксировалось пациентами самостоятельно при возникновении типичной симптоматики и снижении уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л [2].

В течение периода исследования у всех участников проводился сбор сведений о развитии следующих событий: ОКС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хирургические вмешательства по поводу ССЗ (реваскуляризация миокарда, хирургическая коррекция порока сердца, использование сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (КДФ), имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС), ОТС), госпитализация по причине декомпенсации ХСН, смерть от ССС, смерть от любых причин, время до развития конечных точек (любые неблагоприятные события, летальные, нефатальные исходы).

Причиной всех летальных исходов была ОДСН. Нефатальные события были представлены повторной декомпенсацией СН и жизнеугрожающими нарушениями ритма – фибрилляцией желудочков (ФЖ). Таких событий, как ОКС, ОНМК, ОТС и другие хирургические вмешательства на сердце, за весь период исследования зарегистрировано не было. Основные неблагоприятные ССС у пациентов общей выборки на госпитальном и амбулаторном этапах представлены в таблице 5 и на рисунке 2. В течение года после эпизода ОДСН максимально неблагоприятным является период первых 6-ти месяцев с развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев).

Таблица 5 – Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов общей выборки в госпитальном и амбулаторном периодах, n (%)

Конечные точки	Госпитальный период n = 92	Амбулаторный период		
		3-й месяц n = 79	6-й месяц n = 71	12-й месяц n = 68
Летальный исход (все случаи по причине ОДСН)	4 (4,3)	9 (9,8)	5 (6,3)	3 (4,2)
Повторная госпитализация по поводу ОДСН	–	9 (9,8)	5 (6,3)	9 (12,7)
ФЖ	1 (1,1)	–	–	–
Все случаи неблагоприятных ССС	5 (5,4)	27 (29,3)	15 (19,0)	15 (21,1)

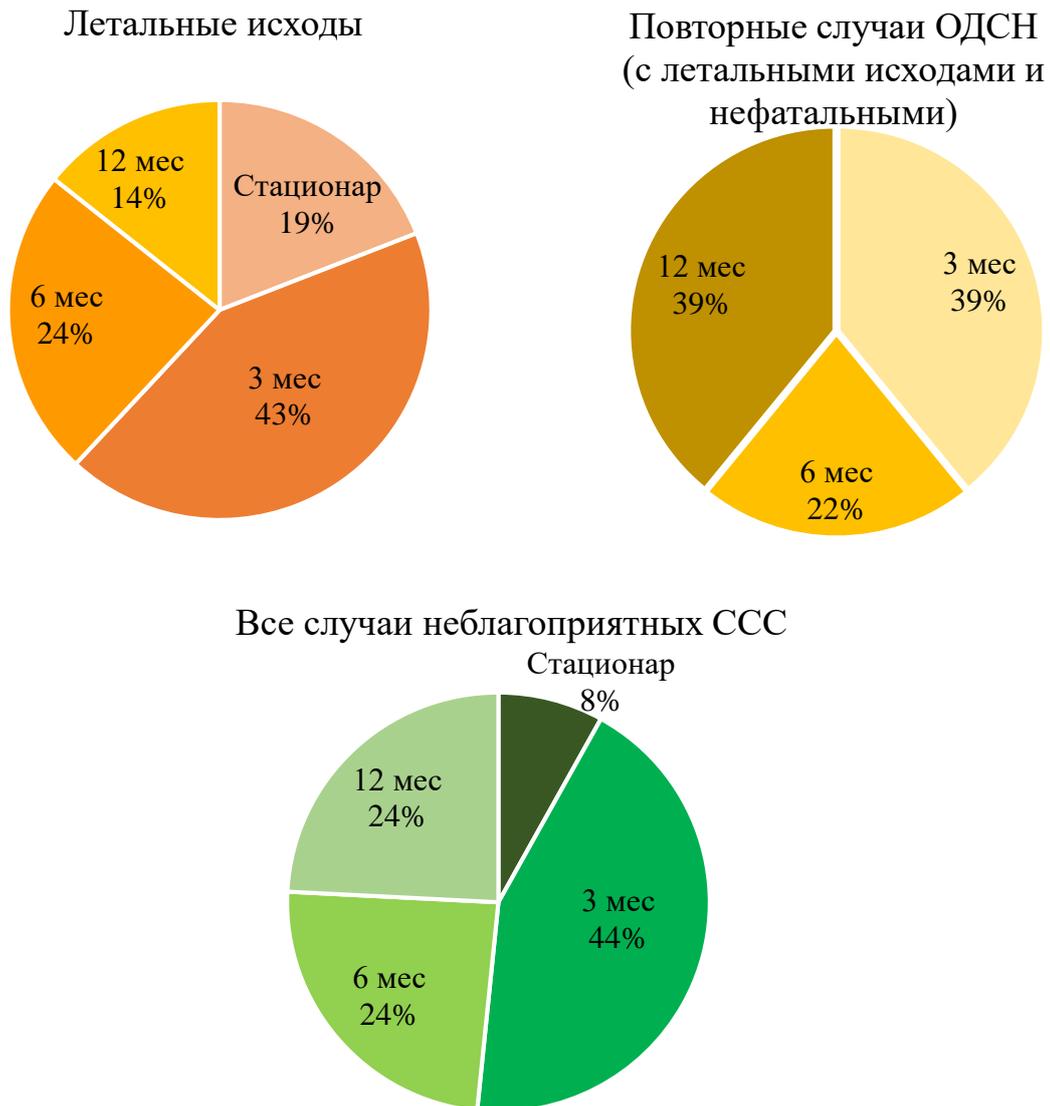


Рисунок 2 – Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов общей выборки в госпитальном и амбулаторном периодах

В течение 12 месяцев наблюдения были выполнены следующие оперативные вмешательства: имплантация КДФ у 8 пациентов (8,7 %) с целью профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС).

В период с 3 по 6 месяц наблюдения были исключены из исследования 3 пациента основной группы по следующим причинам: 2 отказались от участия в исследовании, у 1 появились критерии исключения из исследования (установлено онкологическое заболевание).

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

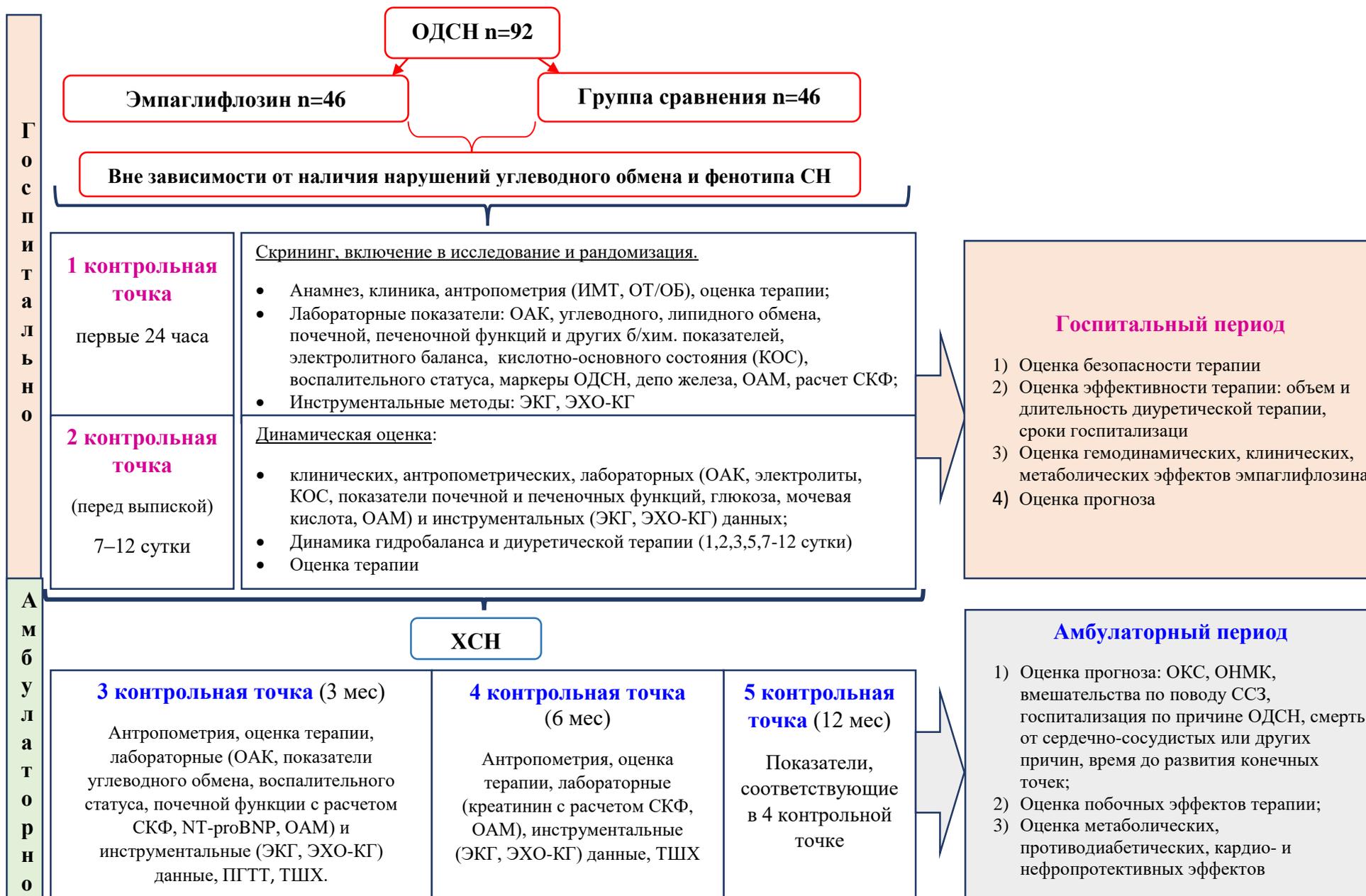


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2 Методы обследования больных

2.2.1 Общеклинические методы обследования

На этапе включения в исследование у всех участников выполнялся сбор жалоб, анамнеза основного и сопутствующих заболеваний, факторов риска ССЗ, эпидемиологических данных (COVID-19), принимаемой терапии, проводилось физикальное обследование (осмотр, пальпация, аускультация, измерение SpO₂, АД, ЧСС, частоты дыхания (ЧД), антропометрия) в первые сутки (1 контрольная точка), через 7–12 дней (2 контрольная точка), 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации. Кроме того, проводился анализ амбулаторной медицинской карты пациента и иной медицинской документации (историй болезни и листов назначения, выписных эпикризов). На амбулаторном этапе во всех контрольных точках (3, 6, 12 месяцев) исследования проводился ТШХ при отсутствии противопоказаний [37]. В настоящем исследовании тест не выполнили 6 участников только основной группы по причине сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата.

Антропометрические измерения. Всем испытуемым выполнялась оценка антропометрических показателей, включающих измерение массы тела (кг), роста (см), ОБ (см), ОТ (см), расчет ИМТ (кг/м²) и ОТ/ОБ.

Индекс массы тела. Для определения ИМТ проводили расчет соотношения массы тела (кг) к росту (м²). ИМТ от 25 кг/м² до 29,9 кг/м² соответствует избыточной массе тела, при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м² диагностировали ожирение 1 степени, 35–39,9 кг/м² – 2 степени, более или равный 40 кг/м² – 3 степени [8].

Окружность талии и бедер. ОТ измеряли на середине расстояния между нижним ребром и верхней частью гребня подвздошной кости, ОБ – на уровне наиболее выступающих частей седалищных бугров. Измерение ОТ и ОБ проводилось в положении стоя без обуви, на выдохе при упоре на обе стопы и с

руками, свободно свисающими вдоль туловища. При значениях ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, соотношении ОТ/ОБ $\geq 0,9$ у мужчин и $\geq 0,8$ у женщин определяли абдоминальное ожирение [8].

Тест шестиминутной ходьбы. ТШХ проводился в утренние часы, в помещении, имеющем длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути составляла не менее 30 метров с незаметными для пациента разметками через каждые 3 метра дистанции. Пациент заранее был инструктирован о предстоящей шаговой пробе, чтобы одежда и обувь были удобными. После 15 минут отдыха пациент приступал к выполнению теста. ТШХ выполнялся по классической методике: перед испытуемым ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 минут в собственном темпе с максимально возможной скоростью, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Пациенту было разрешено замедлять темп, останавливаться во время проведения исследования при необходимости, а затем возобновлять ходьбу. При ухудшении состояния пациента – тест прекращался. До и после ТШХ оценивали АД, ЧСС, ЧД, SpO₂, выраженность одышки по шкале Борга. Пройденное в течение 6 минут расстояние регистрировалось в метрах, на основании чего определялся ФК ХСН. Если пройденная дистанция испытуемым составляла более 550 метров, то это 0 ФК, если 426–550 – I ФК, 301–425 – II ФК, 151–300 – III ФК и менее 150 – IV ФК [37].

2.2.2 Лабораторные методы обследования

У всех пациентов проводился забор крови из кубитальной вены натошак после 12 часов голодания для оценки лабораторных показателей. Кровь для исследования брали в первые 24 часа от момента госпитализации в стационар (от момента включения в исследование и рандомизации), через 7–12 дней госпитального периода (приближенные сроки выписки из стационара), через 3, 6 и 12 месяцев после рандомизации. Определение ОАК, электролитов, КОС и газов

крови, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, глюкозы венозной плазмы, HbA1c, сывороточного креатинина и мочевины, показателей липидограммы, NT-proBNP, вчТропонина I, вчСРБ, мочевой кислоты, печеночных показателей проводилось в день забора материала. Концентрацию липокалина-2, ИЛ-18, ИЛ-6, показателей обмена железа определяли по мере накопления предварительно замороженных образцов. Для этого забор цельной крови выполняли в лабораторные пробирки 10 мл, кровь центрифугировали при скорости 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут при комнатной температуре. Образцы полученной плазмы замораживали в пробирках типа Eppendorf и хранили при температуре -40°C . По необходимости определения соответствующего анализа плазму предварительно размораживали при комнатной температуре

Общий клинический анализ крови. Исследование ОАК проводили при помощи многопараметрического автоматического гематологического анализатора серии XN-L (SysmexXN550). Выполнялось определение и подсчет следующих параметров в цельной крови: лейкоциты (WBC), норма $4,0-8,8 * 10^9/\text{л}$; эритроциты (RBC), норма $4,0-5,1 * 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин (HGB), норма 132–164 г/л; гематокрит (HCT), норма 40–48 %; тромбоциты (PLT), норма $170-350 * 10^9/\text{л}$. Для оценки СОЭ использовался автоматический анализатор TEST 1, норма 2–10 мм/ч.

Определение показателей углеводного обмена:

1) Глюкоза плазмы. Уровень глюкозы плазмы определяли гексокиназным методом на анализаторе SAPHIRE 500. Норма: 3,5–6,1 ммоль/л.

2) Гликированный гемоглобин. Процентное содержание HbA1c в цельной крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Норма: HbA1c < 6,0 %.

3) Проведение ПГТТ. Тест был проведен у всех пациентов за исключением больных СД и в случае, если гипергликемия натощак удовлетворяла критериям СД ($\geq 7,0$ ммоль/л при определении в плазме венозной крови). Первым этапом определялась глюкоза плазмы натощак (в утренние часы после предварительного 12-часового голодания и курения, пропуск утреннего приема лекарственных

препаратов), вторым этапом оценивалась постпрандиальная гликемия (через 2 часа после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл воды) [2].

Липидный профиль. Показатели липидного спектра (ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ) были определены с помощью тестовых наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Количественное содержание ОХС проводили холинэстеразным методом, спектрофотометрически. Референсные значения ОХС – от 3,3 до 5,2 ммоль/л. Содержание ЛПНП измеряли спектрофотометрически, гомогенным ферментативным методом. Целевой уровень ЛПНП у пациента из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска составляет < 1,4 ммоль/л. Содержание ЛПВП определяли гомогенным ферментативным колориметрическим методом. Нормальным значением для мужчин считали ЛПВП > 1,0 ммоль/л, для женщин – ЛПВП > 1,2 ммоль/л. Содержание ТГ определяли спектрофотометрически, ферментативным методом. Нормальное значение ТГ < 1,7 ммоль/л [119].

Функциональное состояние почек:

1) Сывороточный креатинин. Определение креатинина в сыворотке крови проводили методом Яффе с помощью стандартных тест систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Референтные значения креатинина у здоровых мужчин - от 62 до 115 мкмоль/л, у здоровых женщин – от 53 до 97 мкмоль/л.

2) Скорость клубочковой фильтрации. Фильтрационная функция почек оценивалась при расчете СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, (2009 год, модификация 2011 года)):

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-0,328}$$

(для женщин с уровнем SCr ≤ 0,7 мг / 100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-1,210}$$

(для женщин с уровнем SCr > 0,7 мг/100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-0,412}$$

(для мужчин с уровнем SCr ≤ 0,9 мг/100 мл),

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-1,210}$$

(для женщин с уровнем $SCr > 0,9$ мг/100 мл).

В норме СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м².

3) Мочевина. Мочевину в сыворотке крови определяли уреазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Норма: 2,2–7,2 ммоль/л.

4) Липокалин-2 (NGAL) в сыворотке крови. Количественное определение человеческого липокалина-2/NGAL в образцах сыворотки крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Human Lipocalin 2/NGAL ELISA фирмы BioVendor (Германия). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» («Пикон», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Норма: $< 35,4$ нг/мл по литературным источникам [14].

5) Интерлейкин-18. Определение концентрации сывороточного ИЛ-18 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Human IL-18 Platinum ELISA Kit фирмы BenderMedSystems (Австрия). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» («Пикон», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Референсные значения составляют < 70 пг/мл.

Функциональное состояние печени:

1) Аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза. Показатели сыворотки крови оценивались на основе стандартного кинетического УФ-метода (IFCC) при помощи автоматического биохимического анализатора Konelab 30i. Норма: АЛТ < 45 МЕ/л, АСТ < 35 МЕ/л

2) Альбумин. Количественное определение альбумина в сыворотке крови проводилось колориметрическим методом с бромкрезоловым зеленым при помощи автоматического биохимического анализатора Konelab 30i. Норма: 35–52 г/л.

Определение показателей электролитного баланса:

1) Калий. Использовался метод прямой потенциометрии с использованием ионов тетрафенилбората в щелочной среде на анализаторе Konelab 30i. Норма: 3,5–5,3 ммоль/л.

2) Натрий. Использовался метод прямой потенциометрии с осаждающим реагентом с образованием окрашенного соединения с тиогликолятом на анализаторе Konelab 30i. Норма: 135,0–148,0 ммоль/л

2) Магний. Фотометрический метод с щелочным красителем ксилидиловым синим на анализаторе Konelab 30i. Норма: 0,66–1,07 ммоль/л.

3) Кальций общий. Фотометрическим методом с использованием красителя Арсенazo III на анализаторе Konelab 30i. Норма: 2,15–2,57 ммоль/л

Определение кислотно-основного состояния и оксигенации. При помощи анализатора Stat Profile рНОх с использованием натриевого гепарина (концентрация гепарина составляла от 20 до 100 I.U./мл) измерялись показатели газового состава крови: рН (норма 7,32–7,42), рСО₂ (норма 42–55 мм рт. ст.), рО₂ (норма 37–42 мм рт. ст.). Из непосредственно измеренных результатов вычислялись следующие параметры: бикарбонат (НСО₃, норма 21–28 ммоль/л), избыток оснований во внеклеточной жидкости (ВЕесf, норма -2,9–+2,9 ммоль/л), избыток оснований (ВЕb, норма -2,0–+2,0 ммоль/л), стандартная концентрация бикарбонатов (SBC, норма 21–26 ммоль/л).

Другие биохимические показатели крови:

1) Гамма-глутамилтрансфераза. Использовался кинетический фотометрический тест в соответствии с методикой Szasz/Persijn на анализаторе Konelab 30i. Норма: для мужчин ≤ 55 Ед/л, для женщин ≤ 38 Ед/л.

2) Щелочная фосфатаза. Использовался кинетический IFCC метод на анализаторе Konelab 30i. Норма: для мужчин 53–128 Ед/л, для женщин 42–98 Ед/л.

3) Лактатдегидрогеназа. Использовался кинетический метод (оптимизированный УФ тест в соответствии с рекомендациями DGKC (Германского Общества Клинической Химии)) на анализаторе Konelab 30i. Норма: < 450 Ед/л.

Маркеры сердечной недостаточности:

1) NT-proBNP. Использовался иммунофлуоресцентный метод при помощи анализаторов VITROS 5600 (стационарный этап) и GeteIn 110 (амбулаторный этап). На основе клинических рекомендаций за норму считали уровень NT-proBNP < 450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, < 900 пг/мл у пациентов 50–75 лет и < 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет [37].

2) Высококочувствительный Тропонин I. Использовался иммунофлуоресцентный метод при помощи анализаторов VITROS 5600 (стационарный этап) и GeteIn 110 (амбулаторный этап). Норма: 0,0–11,0 нг/л.

Оценка воспалительного статуса:

1) Высококочувствительный С-реактивный белок. Метод определения вчСРБ основан на измерении иммунопреципитации, усиленной полимерами, при 340 нм. Проводили анализ на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Норма: < 10 мг/л

2) Мочевая кислота. Определение концентрации мочевой кислоты в сыворотке выполнялось ферментативным методом (под действием фермента уриказы) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Нормы: мужчины 210–420 мкмоль/л, женщины 150–350 мкмоль/л.

3) Интерлейкин-6. Определение концентрации сывороточного ИЛ-6 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ, А-8768 (Россия). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» («Пикон», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. Референсные значения: 0–7 пг/мл.

Содержание и обмен железа:

1) Сывороточное железо. Содержание сывороточного железа определяли колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Референтный диапазон: для мужчин 10,2–28,5 мкмоль/л, для женщин 7,5–25,2 мкмоль/л.

2) Ферритин. Для количественного определения использовали турбидиметрический метод анализа при помощи биохимического анализатора SAPHIRE 500. Референтный диапазон: для мужчин 25–330 нг/мл, для женщин 12–125 нг/мл.

Общий анализ мочи. Для анализа осуществляли сбор средней порции первой утренней мочи в стерильный пластиковый контейнер. Перед сбором мочи всем пациентам было рекомендовано провести гигиенический туалет наружных половых органов. Анализ выполняли с использованием тест-полосок UrineRS H10 (HTI, США) на автоматическом анализаторе мочи CL-500 (HTI, США), с оценкой следующих показателей: лейкоциты, кетоновые тела, белок, глюкоза, относительная плотность, рН. Для оценки бактериурии проводили микроскопию осадка мочи.

2.2.3 Инструментальные методы обследования

Электрокардиография. В госпитальный период регистрация ЭКГ проводилась на аппарате «Medinova ECG 9812» в 16 отведениях: 6 стандартных, 6 грудных, 3 по Небу и 1 отведении по Слопаку – S2. На амбулаторном этапе запись ЭКГ выполнялась по месту жительства, а электрокардиограммы с заключением предоставлялись на очередных визитах.

Трансторакальная эхокардиография. Во всех контрольных точках у всех участников трансторакальное эхокардиографическое исследование проведено методом двухмерной эхокардиографии, доплерэхокардиографии и цветным доплеровским сканированием на аппарате экспертного класса «General Electric Vivid iq» на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» министерства науки и высшего образования

Российской Федерации. Исследование выполнялось из парастернального и апикального доступов при помощи секторного датчика с частотой 1,5–4 МГц.

Определяли следующие анатомо-функциональные параметры сердца: размеры и объемы всех камер сердца с индексацией к площади поверхности тела, массу миокарда, систолическую функцию ЛЖ (ФВ и глобальную продольную деформацию (strain) ЛЖ), сократительную функцию ПЖ (S' – тканевая доплерография движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК), ФИП – фракция изменения площади ПЖ, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК в М-режиме, миокардиальный индекс Tei – расчетный показатель интегральной оценки глобальной функции ПЖ), оценивали гемодинамические характеристики (давление в малом круге кровообращения и СИ ЛЖ).

Оценка левых отделов сердца. Для оценки систолической функции ЛЖ определяли конечный систолический объем (КСО) и КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ определяли по методу дисков или модифицированному методу Simpson с помощью метода Biplane. Полученные данные КДО и КСО были соотнесены с полом и площадью поверхности тела и получены индексированные показатели: конечно-диастолический индекс (КДИ) и конечно-систолический индекс (КСИ) ЛЖ, мл/м². ФВ ЛЖ рассчитывалась по формуле: $ФВ = (КДО - КСО / КДО) \times 100 \%$ с расчетом КДО и КСО ЛЖ. Расчет СИ производился по формуле: $СИ = СВ \times \text{площадь поверхности тела (л/мин/м}^2\text{)}$. Для расчета СВ использовалась формула: $СВ = УО \times ЧСС$ (л/мин). Расчет УО производился по формуле: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r – радиус (1/2 диаметра) выходного тракта ЛЖ, VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выходном тракте ЛЖ с использованием импульсно-волновой доплерографии.

Стандартная трансторакальная ЭХО-КГ была дополнена оценкой деформации (процентное изменение длины волокон миокарда относительно исходной длины) ЛЖ. Для оценки глобальной и локальной функции миокарда ЛЖ была измерена его продольная деформация (GLPS Avq), т.е. укорочение мышечных волокон в направлении от основания к вершине в систолу из четырехкамерной, двухкамерной и трехкамерной позиций (апикальный доступ).

Помимо размеров и объемов ЛЖ производилась оценка массы миокарда: ИММ в М-режиме ЛЖ ($\text{г}/\text{м}^2$) и относительная толщина стенок (см).

Определение объема левого предсердия (ЛП) проводили в 4-х и 2-х камерной позиции по методу дисков с индексацией на площадь поверхности тела ($\text{мл}/\text{м}^2$). Измерения линейного размера ЛП (см) проводили из апикальной 4-х камерной позиции в конце диастолы.

Оценка правых отделов сердца. Индексированную площадь ПЖ в диастолу ($\text{см}^2/\text{м}^2$) оценивали в 4-х камерном сечении из апикального подхода. Для оценки систолической функции ПЖ измеряли ФИП и TAPSE в апикальной 4-х камерной позиции. Для вычисления ФИП ПЖ измеряли конечную систолическую и конечную диастолическую площади ПЖ с дальнейшим использованием в формуле: $\text{ФИП ПЖ} = ((\text{конечно-диастолическая площадь ПЖ} - \text{конечно-систолическая площадь ПЖ}) / \text{конечно-диастолическая площадь ПЖ}) \times 100 \%$. Также для оценки систолической функции ПЖ измерялся пик систолической волны (S') фиброзного кольца ТК и базального сегмента свободной стенки ПЖ. Снижение этого показателя $< 10 \text{ см}/\text{с}$ свидетельствовало о нарушении систолической функции. Дополнительно проводилась оценка миокардиального индекса Tei , который рассчитывался как отношение суммы времени изоволюмического расслабления и сокращения миокарда ко времени изгнания крови из ПЖ.

Определение объема правого предсердия (ПП) проводили в 4-х и 2-х камерной позициях по методу дисков с индексацией на площадь поверхности тела ($\text{мл}/\text{м}^2$).

Оценка клапанного аппарата сердца. Выполнялась оценка структурных и функциональных особенностей клапанного аппарата по качественным эхокардиографическим критериям (морфология клапана, площадь струи регургитации, схождение потока в непрерывно-волновом доплеровском режиме) с целью исключения пороков сердца, требующих хирургической коррекции.

Оценка давления в легочной артерии. Расчет систолического ДЛА (ДЛА сист.) был выполнен по формуле: $\text{ДЛА сист.} = \text{максимальный систолический градиент давления на ТК} + \text{давление в ПП}$. Для расчета ДЛА ср. использована

следующая формула: ДЛА ср. = средний систолический градиент давления на ТК + давление в ПП. Для определения давления в ПП проводилась оценка диаметра нижней полой вены и ее коллабирования на вдохе. Диагностическим критерием повышения давления в легочной артерии является повышение ДЛА ср. $> 20\text{--}25$ мм рт. ст. в покое и > 30 мм рт. ст. после физической нагрузки. Выделяют три степени повышения давления в легочной артерии: I степень при ДЛА сист. $30\text{--}50$ мм рт. ст., II степень при ДЛА сист. $50\text{--}80$ мм рт. ст., III степень при ДЛА сист. > 80 мм рт. ст.

2.2.4 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc (США). Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (92 человека). Для расчета необходимого размера выборки был использован калькулятор (<https://www.questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki>). Размер изучаемой выборки рассчитан с учетом доверительной вероятности точности результатов 95 %. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных с распределением отличным от нормального рассчитаны медианы с указанием межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), часть переменных представлена в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей (n (%)). Две независимые группы по количественному признаку сравнивали при помощи U-критерия Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился с применением таблиц сопряженности 2×2 (или четырехпольных таблиц). В случае, когда хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление имело значение от 5 до 9, расчет проводился с поправкой Йетса. Если хотя бы в одной ячейке ожидаемое явление было менее 5,

то для анализа использовался точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Значимость различий между переменными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Две зависимые переменные сравнивались с помощью критерия Вилкоксона, более двух – с помощью рангового дисперсионного анализа и конкордации Кендала (далее по тексту p_{Δ}).

ROC-кривые (ROC – Receive Operative Curve) использовались для расчета порогового значения показателей, сочетание оптимальных значений специфичности и чувствительности выбирались для представленных значимых показателей. Модель считалась хорошего/среднего качества при $p < 0,05$ и площади под ROC-кривой (AUC) $> 0,6-0,7$. Прогностическая модель строилась при помощи бинарной логистической регрессии, поиск оптимального порога отсечения, оценка модели выполнялись при помощи ROC-анализа по принципам, описанным выше (для количественных показателей). Для оценки роли каждого фактора в развитии неблагоприятных событий проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом. Анализ выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Мейера.

Расчеты логистической регрессии и выживаемости были выполнены с помощью руководства программы MedCalc в электронном формате, которое размещено на официальном сайте производителя (<https://www.medcalc.org/manual>) и печатного руководства Ребровой О. Ю.

Величину уровня статистической значимости p принимали равной менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика участников исследования в зависимости от приема эмпаглифлозина

Все пациенты (92 человека), участвующие в исследовании, случайным образом (по мере поступления с присвоением четных и нечетных порядковых номеров) распределены в две группы: 1-ую основную группу составили 46 (50 %) пациентов, рандомизированных к приему эмпаглифлозина, и 2-ую группу сравнения – 46 (50 %) больных, не получавших ингибиторы SGLT2 на госпитальном этапе лечения. Медиана возраста пациентов основной группы составила 63,0 [53,0; 68,0] года, группы сравнения – 67,0 [62,0; 70,0] лет ($p = 0,078$). Исходно при межгрупповом сравнении клинико-anamнестических характеристик участников исследования статистически значимых различий отмечено не было (таблица 6). При сравнении факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, курения, дислипидемии, СД 2-го типа, ожирения) и ССЗ в анамнезе (ИМ, ОНМК, нарушений ритма сердца по типу ФП/ТП) группы также были сопоставимы. Стоит отметить низкий уровень сывороточного железа у пациентов обеих групп: в основной группе 9,8 [6,4; 14,0] мкмоль/л, в группе сравнения – 7,6 [5,0; 11,3] мкмоль/л ($p = 0,291$). Несмотря на отсутствие значимой разницы по уровню общего железа между группами ($p = 0,291$), имеются отличия по концентрации ферритина в сыворотке крови с более низкими значениями показателя в группе сравнения (104,8 против 29,8, $p < 0,001$).

Таблица 6 – Клинико-anamнестическая характеристика участников исследования в зависимости от приема эмпаглифлозина (на момент включения в исследование)

Показатель	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Мужчины, n (%)	33 (71,7)	30 (65,2)	0,501
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	63,0 [53,0; 68,0]	67,0 [62,0; 70,0]	0,078
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Курение в анамнезе, n (%)	32 (69,6)	28 (60,9)	0,381
АГ, n (%)	41 (89,1)	32 (69,6)	0,129
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	15,5 [10,5; 21,0]	15 [11; 20]	0,924
СД 2-го типа, n (%)	21 (45,7)	19 (41,3)	0,674
Длительность анамнеза СД, лет, Me [Q25; Q75]	15,0 [9,0; 20,0]	12,0 [2,0; 15,0]	0,130
Ожирение, n (%)	32 (69,6)	23 (50,0)	0,056
Сердечно-сосудистый анамнез			
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (8,7)	3 (6,5)	0,500
ИМ в анамнезе, n (%)	26 (56,5)	15 (32,6)	0,676
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	5,0 [1,0; 16,0]	10,0 [0,8; 13,5]	0,933
ФП/ТП в анамнезе, n (%)	12 (26,1)	19 (41,3)	0,123
ЖЭС, n (%)	40 (86,9)	43 (93,5)	0,243
ФК ХСН по NYHA за 6 месяцев до включения в исследование, n (%):			
I	8 (17,4)	4 (8,7)	0,177
II	24 (52,2)	33 (71,7)	0,053
III	14 (30,4)	9 (19,6)	0,336
IV	0	0	–

Продолжение таблицы 6

Показатель	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Фенотипы ХСН на момент включения в исследование, n (%):			
СНсФВ	15 (32,6)	16 (34,8)	0,825
СНусФВ	5 (10,9)	12 (26,1)	0,053
СНнФВ	26 (56,5)	18 (39,1)	0,095
Дополнительные анамнестические данные			
Наркомания в анамнезе, n (%)	0	3 (6,5)	–
COVID-19 в анамнезе, n (%)	15 (32,6)	19 (41,3)	0,388
Вакцинированные от COVID-19, n (%)	23 (50)	20 (43,5)	0,531
Установленный диагноз ХОБЛ, n (%)	5 (10,9)	4 (8,7)	0,500
Анемия в анамнезе, n (%)	16 (34,8)	25 (54,3)	0,059
Дефицит железа в анамнезе, n (%)	5 (10,9)	6 (13,0)	0,500
Проводилась диагностика дефицита железа в анамнезе, n (%)	9 (19,6)	9 (19,6)	0,793
ХБП, n (%)	21 (45,7)	13 (28,3)	0,084
Наличие показаний для имплантации КДФ (в целях первичной профилактики ВСС), n (%)	18 (39,1)	13 (28,3)	0,270
Наличие показаний для ОТС, n (%)	20 (43,5)	18 (39,1)	0,672
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование, n (%)	17 (36,9)	10 (21,7)	0,109

Продолжение таблицы 6

Показатель	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Эпизод ОДСН первый (на фоне стабильного течения ХСН), n (%)	10 (21,7)	4 (8,7)	0,073
Эпизод ОДСН повторный, n (%)	36 (78,3)	42 (91,3)	0,073
Антропометрические показатели ожирения			
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	31,8 [29,0; 35,3]	30,5 [26,7; 35,0]	0,137
ОТ, см, Me [Q25; Q75]	113,5 [104,0; 120,0]	110,0 [97,0; 117,0]	0,588
ОБ, см, Me [Q25; Q75]	108,5 [104,0; 113,0]	105,0 [97,0; 110,0]	0,091
ОТ/ОБ, Me [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,241
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	3,5 [3,3; 4,9]	3,4 [3,2; 3,8]	0,096
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	2,1 [1,6; 3,1]	2,2 [1,7; 2,6]	0,898
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,8; 1,2]	0,467
ЛПОНП, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,053
ТГ, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,9; 1,4]	0,9 [0,8; 1,9]	0,105
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	3325,0 [2500,0; 4900,0]	3825,0 [2670,0; 4800,0]	0,531
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	9,8 [6,4; 14,0]	7,6 [5,0; 11,3]	0,291
Ферритин, нг/мл, Me [Q25; Q75]	104,8 [61,1; 182,9]	29,8 [26,0; 42,7]	<0,001
вчСРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	11,7 [8,4; 19,6]	10,8 [5,4; 11,5]	0,105
вчТропонин I, нг/л, Me [Q25; Q75]	21,4 [6,7; 55,2]	32,2 [12,6; 50,3]	0,778

Основные причины развития ХСН (ИБС, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) и другие) представлены на рисунках 4 и 5, отмечена сопоставимость групп сравнения по этому признаку.

Выраженность симптомов, клинические признаки и тяжесть ХСН не имели различий между основной и группой сравнения. Так, на момент включения в исследование около 40 % пациентов в обеих группах ($p = 0,672$) имели относительные показания для включения в лист ожидания трансплантации сердца. За 6 месяцев до включения в исследование признаки и симптомы ХСН II ФК отмечены у 52,2 % пациентов основной группы и 71,7 % участников группы сравнения ($p = 0,053$), ФК III – у 30,4 % и 19,6 % соответственно ($p = 0,336$).

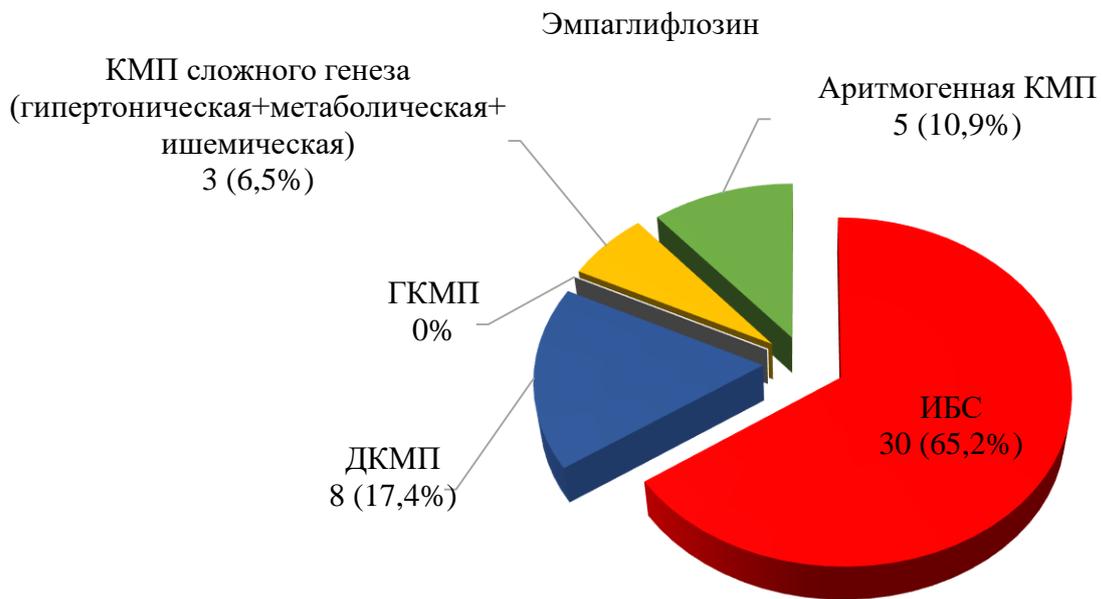


Рисунок 4 – Основные причины хронической сердечной недостаточности в основной группе

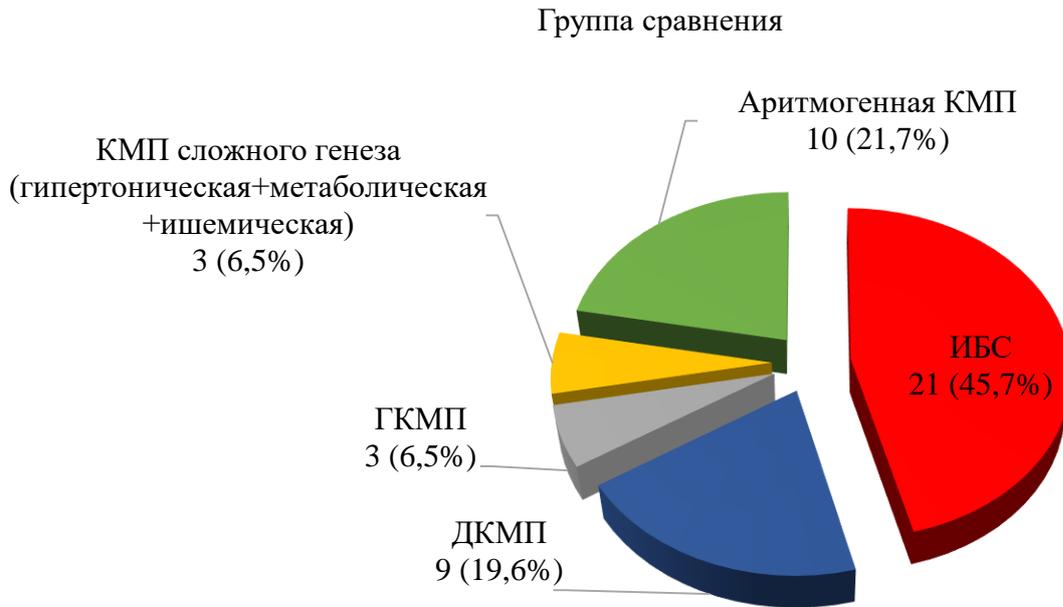


Рисунок 5 – Основные причины хронической сердечной недостаточности в группе сравнения

В таблице 7 представлены основные потенциальные факторы риска (один фактор или их комбинация у одного пациента) ОДСН в обеих группах. При межгрупповом сравнении факторов различий не установлено.

Таблица 7 – Основные факторы, потенциально спровоцировавшие декомпенсацию сердечной недостаточности в обеих группах, n (%)

Показатель	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Неконтролируемая АГ	8 (17,4)	4 (8,7)	0,177
Нарушения ритма и проводимости сердца	4 (8,7)	4 (8,7)	0,643
Анемия тяжелой/средней степени тяжести	4 (8,7)	3 (6,5)	0,500
Почечная недостаточность	1 (2,2)	0	–
Легочные инфекции (пневмония, COVID-19, обострение ХОБЛ, ОРВИ)	7 (15,2)	6 (13)	1,000
Инфекционные заболевания, за исключением легочных инфекций (инфекции кожи/подкожной клетчатки)	5 (10,9)	0	–
Несоответствующая рекомендациям терапия, назначенная на амбулаторном этапе	12 (26,1)	20 (43,5)	0,079
Несоблюдение рекомендаций по терапии/низкий комплаенс	15 (32,6)	23 (50,0)	0,090
Несоблюдение немедикаментозных рекомендаций (по модификации образа жизни)	3 (6,5)	3 (6,5)	0,662
Несоблюдение водного режима	14 (30,4)	7 (15,2)	0,136

Продолжение таблицы 7

Показатель	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Прием запрещенных препаратов (НПВП, АБП, противовирусные препараты и др.)	3 (6,5)	3 (6,5)	0,662
Злоупотребление алкоголем	2 (4,3)	3 (6,5)	0,500
Неизвестная причина (истощение резервов миокарда/прогрессирование ХСН)	3 (6,5)	7 (15,2)	0,158

В таблице 8 представлена медикаментозная терапия ХСН в группах сравнения до включения в исследование. Бóльшие и сопоставимые части пациентов обеих групп получали следующие препараты: БАБ (69,6 % из основной группы и 56,5 % из группы сравнения) и диуретики (63,0 % и 58,7 % соответственно); 43,5 % и 54,3 % пациентов в группах сравнения получали иАПФ/БРА (p = 0,297). Менее 30 % всех участников исследования принимали препараты группы АМКР (p = 0,619), менее 5 % – АРНИ (p = 0,500). Другие вазодилататоры получали 15,2 % пациентов только основной группы. В итоге, блокаторы РААС были назначены 47,8 % участников основной группы и 56,5 % – группы сравнения (p = 0,404).

Таблица 8 – Медикаментозное лечение пациентов с ХСН в обеих группах до включения в исследование, n (%)

Группа препаратов	Основная группа n = 46	Группа сравнения n = 46	p
иАПФ/БРА	20 (43,5)	25 (54,3)	0,297
АРНИ	2 (4,3)	1 (2,2)	0,500
БАБ	32 (69,6)	26 (56,5)	0,195
АМКР	12 (26,1)	9 (19,6)	0,619
Диуретик (торасемид)	29 (63,0)	27 (58,7)	0,669
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры (БМКК, нитраты и др.)	7 (15,2)	0	–
Амиодарон	3 (6,5)	0	–

Помимо основной терапии СН, оценивалось проводимое лечение фоновых заболеваний, таких как СД 2-го типа и дефицит железа, в течение 3-х месяцев до начала исследования (до эпизода острой декомпенсации ХСН) по данным амбулаторных карт, историй болезни и при проведении сбора анамнеза.

В таблице 9, на рисунках 6 и 7 представлена информация о лечении СД 2-го типа в обеих группах до включения в исследование. В основной группе 14,3 % больных находились на комбинированной сахароснижающей терапии, включающей инсулин и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) (бигуаниды), 19,0 % участников придерживались диетотерапии, большая часть принимала ПССП – 66,7 %. В группе сравнения у 21,1 % участников использована комбинированная терапия (инсулин и бигуаниды), у 78,9 % – ПССП. На изолированной инсулинотерапии не было ни одного пациента в обеих группах. Сахароснижающие препараты были представлены различными лекарственными средствами. В группе сравнения использовался один ПССП (бигуаниды или производное сульфонилмочевины (СМ)), в группе приема эмпаглифлозина – сочетание нескольких ПССП (бигуаниды и СМ) в 19,0 % случаев. В обеих группах

чаще всего применялась монотерапия бигуанидами – у 42,9 % участников основной группы и у 63,1 % – группы сравнения ($p = 0,336$).

Таблица 9 – Лечение сахарного диабета в группах сравнения до включения в исследование, n (%)

Виды лечения	Основная группа n = 21	Группа сравнения n = 19	p
Диета	4 (19,0)	0	–
ПССП	14 (66,7)	15 (78,9)	0,305
Инсулиноterapia	0	0	–
Комбинированная терапия (инсулиноterapia + ПССП)	3 (14,3)	4 (21,1)	0,441

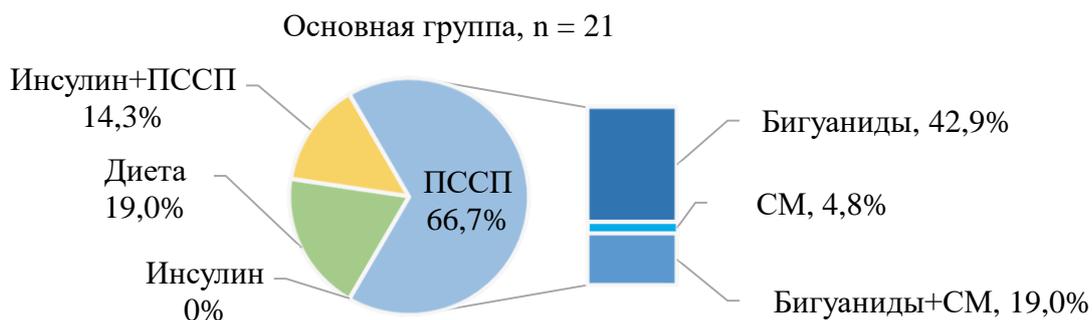


Рисунок 6 – Пероральные сахароснижающие препараты, используемые до начала исследования (основная группа)

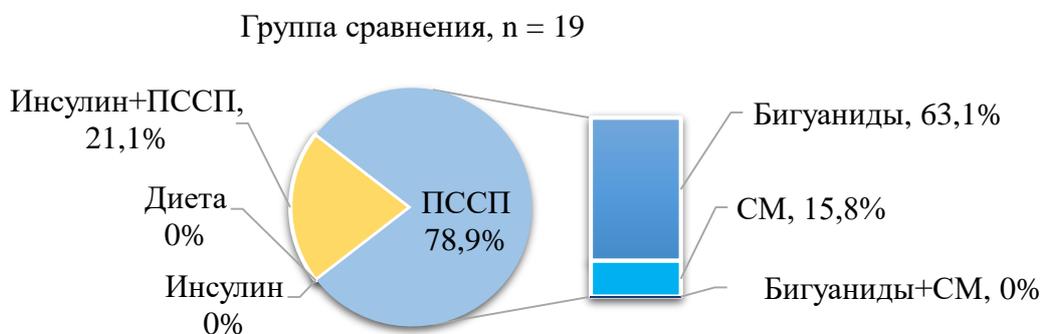


Рисунок 7 – Пероральные сахароснижающие препараты, используемые до начала исследования в группе сравнения

Терапию по поводу дефицита железа получали 3 (6,5 %) пациента основной группы. При этом дефицит железа был подтвержден лабораторно у 5 (10,9 %) пациентов из 9 (19,6 %) обследованных (таблица 6). Терапия включала пероральный прием препаратов железа. В группе сравнения из 6 (13,0 %) подтвержденных случаев (из 9 (19,6 %) обследованных пациентов) терапию никто не получал.

3.2 Динамика клинических проявлений и гемодинамических показателей у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина

На момент включения в исследование по клиническим проявлениям СН пациенты групп сравнения не имели статистически значимых различий. Более 50 % из них характеризовались застойными явлениями по обоим кругам кровообращения. Одним из частых признаков СН были периферические отеки – 89,1 % в основной группе и 97,8 % в группе сравнения ($p = 0,106$). Из основной группы признаки застойных процессов в легких (венозный застой/застойная пневмония) присутствовали у 80,4 % пациентов, из группы сравнения у 65,2 % ($p = 0,160$). Показатели шкалы рентгенологической оценки венозного застоя (представлены числовыми оценками выраженности кардиомегалии, наличия выпота в плевральных полостях и изменения лёгочного рисунка за счёт сосудистого и интерстициального компонентов, которые оцениваются в диапазоне от 0 до 4 баллов), а также распространенность застойной пневмонии были сопоставимы между группами на момент включения в исследование. Так, средние показатели степени венозного застоя в основной группе составляли $2,1 \pm 0,7$ балла, в группе сравнения – $1,9 \pm 0,6$ балла, $p = 0,193$ (таблица 13). Более подробная информация о симптомах и признаках ОДСН в группах сравнения представлена в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 – Сравнительная оценка симптомов и признаков СН в группах сравнения в 1-е сутки госпитализации, n (%)

Показатель	Группа основная n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Асцит	25 (54,3)	32 (69,6)	0,133
Периферические отёки	41 (89,1)	45 (97,8)	0,106
Гидроторакс	32 (69,6)	25 (54,3)	0,133
Одышка в покое	34 (73,9)	27 (58,7)	0,123
Потребность в ингаляции кислорода	27 (58,7)	26 (56,5)	0,833
Застойные явления в легких:	37 (80,4)	30 (65,2)	0,160
венозный застой 1–2 степени	22 (47,8)	24 (52,2)	0,677
венозный застой 3–4 степени			
(признаки отека легких)	7 (15,2)	3 (6,5)	0,315
пневмония на фоне венозного застоя	8 (17,4)	3 (6,5)	0,099

Таблица 11 – Сравнительная оценка симптомов и признаков СН в группах сравнения на 7–12-е сутки госпитализации, n (%)

Показатель	Группа основная n = 46	Группа сравнения n = 46	p
Асцит	8 (17,4)	19 (41,3)	0,022
Периферические отеки	13 (28,3)	22 (47,8)	0,053
Гидроторакс	4 (8,7)	12 (26,1)	0,026
Одышка в покое	0 (0)	3 (6,5)	–
Потребность в ингаляции кислорода	7 (15,2)	9 (19,6)	0,783
Застойные явления в легких:	18 (39,1)	18 (39,1)	1,000
венозный застой 1–2 степени	16 (34,8)	15 (32,6)	0,825
венозный застой 3–4 степени			
(признаки отека легких)	0	0	–
пневмония на фоне венозного застоя	2 (4,3)	3 (6,5)	0,500

Оценка динамики симптомов и признаков СН в каждой группе представлена в таблице 12. У пациентов обеих групп в госпитальном периоде отмечена значимая положительная динамика всех клинических проявлений ОДСН (уменьшения/купирования асцита, периферических отеков, застоя в легких, потребности в кислороде, одышки в покое).

Несмотря на внутригрупповую динамику, при сравнении каждого признака между группами к окончанию госпитализации (7–12-м суткам) отмечено меньшее количество пациентов с наличием асцита ($p = 0,022$) и гидроторакса ($p = 0,026$), а также прослеживается тенденция к уменьшению количества больных с периферическими отеками ($p = 0,053$) в группе лечения эмпаглифлозином (таблица 11). Такой симптом СН как одышка в покое сохранялся только у 3 (6,5 %) пациентов в группе сравнения и отсутствовал в основной. Частота случаев сохраняющегося легочного застоя на фоне проводимой терапии в основной и сравниваемой группах оказались сопоставимы (39,1 % пациентов в обеих группах), однако при отдельной оценке степени выраженности венозного застоя получены значимые различия с более низкими показателями на фоне приема препарата – $1,1 \pm 0,3$ балла против $1,5 \pm 0,5$ балла ($p = 0,047$) (таблица 14). Также прослеживается значимая динамика в виде уменьшения случаев застойной пневмонии на фоне приема эмпаглифлозина – с 17,4 % до 4,3 %, $p = 0,046$. В группе сравнения динамика отсутствовала: 6,5 % пациентов с застойной пневмонией на 1-е сутки и 6,5 % – на 7–12-е сутки. Следует отметить, что пациенты из группы сравнения с признаками застойной пневмонии на 1-е и 7–12-е сутки различались. Исходно трое больных из группы сравнения имели признаки венозного застоя I степени с постепенным ухудшением и формированием застойной пневмонии. В основной группе выявлены пациенты с исходной рентгенологической картиной пневмонии, резистентной к терапии.

Таблица 12 – Динамика клинических проявлений острой сердечной недостаточности в группах сравнения, n (%)

Показатель	Группа основная, n = 46			Группа сравнения, n = 46		
	1-е сутки	7–12-е сутки	p	1-е сутки	7–12-е сутки	p
Асцит	25 (54,3)	8 (17,4)	0,001	32 (69,6)	19 (41,3)	0,006
Периферические отёки	41 (89,1)	13 (28,3)	<0,001	45 (97,8)	22 (47,8)	<0,001
Гидроторакс	32 (69,6)	4 (8,7)	<0,001	25 (54,3)	12 (26,1)	0,006
Одышка в покое	34 (73,9)	0 (0)	–	27 (58,7)	3 (6,5)	<0,001
Потребность в кислороде	27 (58,7)	7 (15,2)	<0,001	26 (56,5)	9 (19,6)	0,001
Застойные явления в легких	37 (80,4)	18 (39,1)	<0,001	30 (65,2)	18 (39,1)	0,012

В таблице 13 и 14 представлены гемодинамические показатели в зависимости от приема эмпаглифлозина на 1-е и 7–12-е сутки госпитализации. При сравнительном анализе гемодинамических показателей в 1-е сутки госпитального периода значимых различий между группами зарегистрировано не было. К 7–12-м суткам значения САД и ДАД были ниже в группе пациентов, не принимающих эмпаглифлозин. Случаев снижения САД менее 90 мм рт. ст. в основной группе зафиксировано не было, в отличие от группы сравнения, в которой у 7 (15,2 %) пациентов отмечена гипотония. Несмотря на имеющиеся различия в выраженности венозного застоя в легких в динамике, уровень SpO₂, измеренный при помощи пульсоксиметра, был сопоставим между группами в течение госпитального периода.

Результаты оценки внутригрупповой динамики гемодинамических показателей (АД, ЧСС, SpO₂, степени венозного застоя) продемонстрировали положительные изменения независимо от приема эмпаглифлозина (p < 0,05) (таблица 15).

Таблица 13 – Сравнительная оценка гемодинамических показателей в зависимости от приема эмпаглифлозина на 1-е сутки госпитализации

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
САД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	140,0 [120,0; 160,0]	120 [110; 157]	0,087
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	80,0 [78,0; 100,0]	80,0 [70,0; 90,0]	0,453
ПАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	50,0 [40,0; 70,0]	40,0 [40,0; 58,0]	0,078
ЧСС, уд/мин, Ме [Q25; Q75]	85,0 [76,0; 95,0]	88 [77; 96]	0,458
SpO ₂ сидя без кислорода, %, Ме [Q25; Q75]	94,0 [91,0; 96,0]	95,0 [93,0; 96,0]	0,052
Степень венозного застоя, балл Ме [Q25; Q75] M±SD	2,0 [2,0; 2,0] 2,1±0,7	2,0 [2,0; 2,0] 1,9±0,6	0,193

Таблица 14 – Сравнительная оценка гемодинамических показателей в зависимости от приема эмпаглифлозина на 7–12-е сутки госпитализации

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
САД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	120,0 [110,0; 126,0]	110,0 [100,0; 120,0]	0,002
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	78,0 [70,0; 80,0]	70,0 [60,0; 70,0]	0,002
ПАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	40,0 [40,0; 50,0]	40,0 [30,0; 50,0]	0,110
ЧСС, уд/мин, Ме [Q25; Q75]	72 [65; 79]	75 [62; 80]	0,972
SpO ₂ сидя без кислорода, %, Ме [Q25; Q75]	97,0 [96,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0]	0,753
Степень венозного застоя, балл Ме [Q25; Q75] M±SD	1,0 [1,0; 1,0] 1,1±0,3	1,5 [1,0; 2,0] 1,5±0,5	0,047

Таблица 15 – Изменения гемодинамических показателей в зависимости от приема эмпаглифлозина на 1-е и 7–12-е сутки лечения, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46			Группа сравнения, n = 46		
	1-е сутки	7–12-е сутки	p	1-е сутки	7–12-е сутки	p
САД, мм рт. ст.	140,0 [120,0; 160,0]	120,0 [110,0; 126,0]	<0,001	120,0 [110,0; 157,0]	110,0 [100,0; 120,0]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [78,0; 100,0]	78,0 [70,0; 80,0]	<0,001	80,0 [70,0; 90,0]	70,0 [60,0; 70,0]	<0,001
ПАД, мм рт. ст.	50,0 [40,0; 70,0]	40,0 [40,0; 50,0]	0,001	40,0 [40,0; 58,0]	40,0 [30,0; 50,0]	0,007
ЧСС, уд/мин	85,0 [76,0; 95,0]	72,0 [65,0; 79,0]	<0,001	88,0 [77,0; 96,0]	75,0 [62,0; 80,0]	<0,001
SpO ₂ сидя без кислорода, %	94,0 [91,0; 96,0]	97,0 [96,0; 98,0]	<0,001	95,0 [93,0; 96,0]	97,0 [96,0; 98,0]	<0,001
Степень венозного застоя, балл, Ме Q25; Q75 M±SD	2,0 [2,0; 2,0] 2,1±0,7	1,0 [1,0; 1,0] 1,1±0,3	0,004	2,0 [2,0; 2,0] 1,9±0,6	1,5 [1,0; 2,0] 1,5±0,5	0,002

Продолжительность госпитализации (койко-день) в группах пациентов в зависимости от приема эмпаглифлозина, не имела статистически значимой разницы – 11 [8; 14] и 13 [9; 15] койко-дней соответственно (p = 0,287) – рисунок 8.

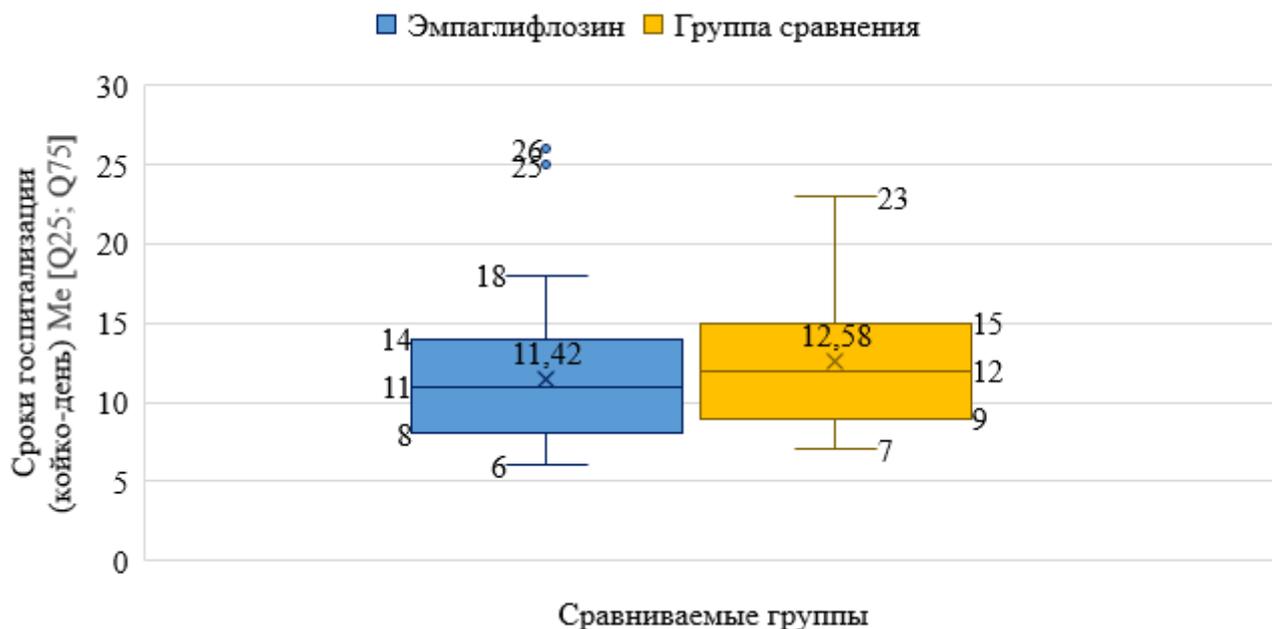


Рисунок 8 – Продолжительность госпитализации в зависимости от приема эмпаглифлозина

3.3 Анализ медикаментозной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности и терапии фоновых заболеваний у пациентов обеих групп

3.3.1 Сравнительный анализ основной медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Терапия пациентов в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина представлена в таблице 16. В первые сутки госпитализации (включение в исследование и рандомизация) пациенты обеих групп были сопоставимы по применению основных классов лекарственных препаратов для лечения ОДСН: иАПФ/БРА ($p = 0,431$), АРНИ ($p = 0,090$), БАБ ($p = 0,500$), петлевые диуретики (100 % участников). Прием препаратов группы АМКР был инициирован у 89,1 % участников основной группы и у 100 % – группы сравнения. Дополнительная терапия в виде других вазодилататоров, антиаритмических препаратов (амиодарон) так же не имела существенных различий между группами.

Таким образом, в 1-е сутки госпитализации блокаторы РААС были назначены 100 % участников в группе с эмпаглифлозином и 93,5 % – в группе без препарата, БАБ – 95,7 % и 93,5 % соответственно.

При выписке из стационара рекомендованная для амбулаторного этапа лечения медикаментозная терапия не имела значимых различий. Блокаторы РААС к моменту выписки достигли 100 % назначения, без статистически значимых различий по применению иАПФ/БРА и АРНИ между группами. БАБ рекомендованы более 90 % пациентов, АМКР – более 80 %. Все участники были выписаны с рекомендациями приема петлевого диуретика.

Таблица 16 – Медикаментозное лечение пациентов обеих групп в госпитальном периоде, n (%)

Группа препаратов	Основная группа, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
1-е сутки			
иАПФ/БРА	35 (76,1)	39 (84,8)	0,431
АРНИ	11 (23,9)	4 (8,7)	0,090
БАБ	44 (95,7)	43 (93,5)	0,500
АМКР	41 (89,1)	46 (100)	–
Петлевые диуретики	46 (100)	46 (100)	–
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры (БМКК, нитраты и др.)	8 (17,4)	10 (21,7)	0,793
Амиодарон	17 (37)	9 (19,6)	0,105
День выписки из стационара			
иАПФ/БРА	29 (64,4)	36 (83,7)	0,069
АРНИ	16 (35,6)	7 (16,3)	0,069
БАБ	41 (91,1)	40 (93,0)	0,526
АМКР	38 (84,4)	40 (93,0)	0,176
Петлевые диуретики	45 (100)	43 (100)	–
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры (БМКК, нитраты и др.)	6 (13,3)	7 (16,3)	0,929
Амиодарон	15 (33,3)	9 (20,9)	0,286

3.3.2 Сравнительный анализ диуретической терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

В таблице 17 и на рисунке 9 представлена динамика суточной дозы фуросемида (внутривенного введения) в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина. Отмечена значимая динамика снижения суточной дозы фуросемида у пациентов, которые получали эмпаглифлозин ($p < 0,001$). В группе сравнения потребность в фуросемиде возрастала с увеличением средней дозы к 3-м суткам госпитализации и последующим закономерным снижением к выписке ($p < 0,001$). При межгрупповом сравнении почти во всех точках контроля была отмечена значимая разница в суточных дозах фуросемида, с меньшим значением среди пациентов, получающих эмпаглифлозин.

Таблица 17 – Динамика суточной дозы фуросемида (внутривенного введения) в обеих группах в госпитальном периоде, мг, Me [Q25; Q75]

Госпитализация	Основная группа, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
1-е сутки	60 [40; 60]	60 [60; 60]	0,038
2-е сутки	60 [40; 60]	60 [60; 80]	0,002
3-е сутки	60 [10; 60]	80 [60; 80]	<0,001
5-е сутки	0 [0; 60]	60 [0; 80]	0,006
7–12-е сутки	0 [0; 0]	0 [0; 60]	0,208
p Δ	<0,001	<0,001	

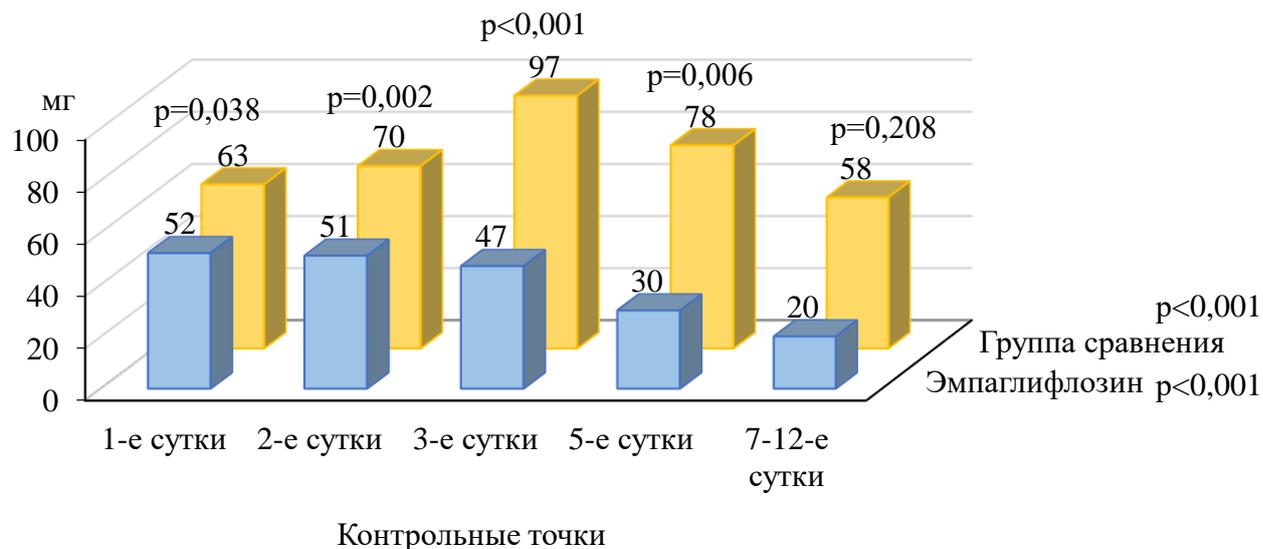


Рисунок 9 – Динамика суточной дозы внутривенного фуросемида в зависимости от применения эмпаглифлозина в госпитальном периоде

На рисунке 10 отражена динамика гидробаланса (на фоне изменения суточных доз фуросемида) в обеих группах. У пациентов, вне зависимости от приема эмпаглифлозина, отмечена значимая динамика гидробаланса ($p < 0,001$ – в основной группе, $p = 0,036$ – в группе сравнения). При межгрупповом сопоставлении различия гидробаланса отмечены на 2-е, 3-е и 7–12-е сутки госпитализации с закономерностью увеличения отрицательного гидробаланса в группе лечения эмпаглифлозином. Более подробная информация с указанием межквартильных интервалов представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика гидробаланса в группах сравнения в госпитальном периоде, мл, Me [Q25; Q75]

Госпитализация	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
1-е сутки	-500 [-900; -50,0]	-500 [-1100; 0,0]	0,807
2-е сутки	-1000 [-1700; -500]	-300 [-500; -300]	<0,001
3-е сутки	-850 [-1200; -500]	-500 [-600; -200]	<0,001
5-е сутки	-650 [-900; -300]	-500 [-900; 0,0]	0,185
7–12-е сутки	-600 [-850; -300]	-500 [-800; -100]	0,036
p Δ	<0,001	0,036	

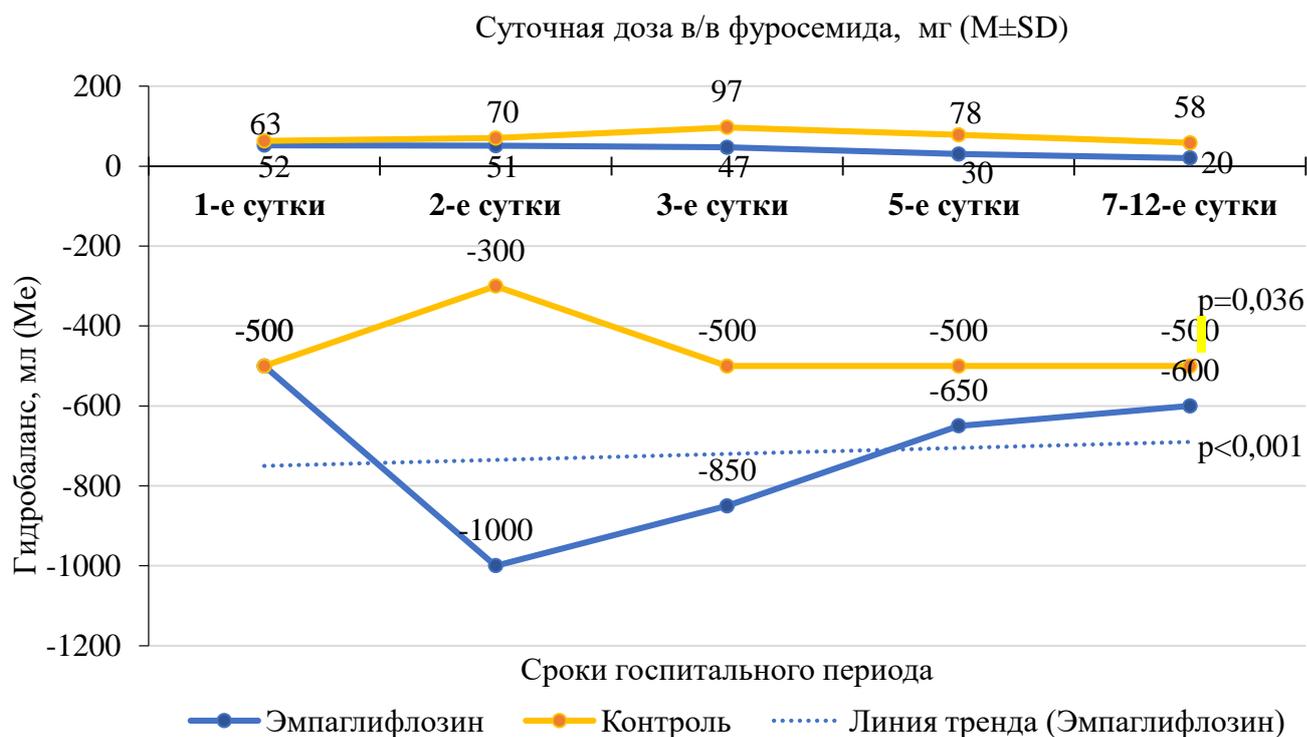


Рисунок 10 – Динамика гидробаланса и суточной дозы фуросемида парентерального введения в группах сравнения

В таблицах 19 и 20 представлен сравнительный анализ диуретической терапии и сроков парентерального введения петлевого диуретика в зависимости от приема эмпаглифлозина. В течение госпитального периода, помимо основной диуретической терапии (фуросемида и торасемида), дополнительно использованы

препараты с целью стимуляции диуреза (временная инициация): ацетазоламид (диакарб) и агонист допаминовых рецепторов (допамин в дозе 1–3 мкг/кг/мин в качестве стимуляции почечного кровотока и диуреза, что обосновано лечащим врачом в историях болезни). При анализе гемодинамики у этих пациентов АД превышало значения 100/60 мм рт. ст. (на момент инициации терапии) без значимой межгрупповой разницы по частоте назначения ($p = 0,357$ и $p = 0,308$). Следует отметить, что в группе лечения эмпаглифлозином продолжительность внутривенной диуретической терапии фуросемидом была меньше, чем в группе сравнения – 5,5 [4,0; 8,0] и 7,0 [5,0; 9,0] суток соответственно ($p = 0,009$). Сроки перехода с парентерального введения петлевого диуретика фуросемида на пероральный прием торасемида также имели меньшие значения в группе эмпаглифлозина – 7,0 [6,0; 8,5] против 8,0 [6,0; 9,0] суток ($p = 0,048$). Суточная доза торасемида на амбулаторном этапе в группах сравнения существенно не различалась.

Таблица 19 – Характеристика дополнительной терапии стимуляции диуреза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина в госпитальном периоде

Показатель	Основная группа, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Диакарб, n (%)	5 (10,9)	3 (6,5)	0,357
Допамин*, n (%)	1 (2,2)	3 (6,5)	0,308
Рекомендованная суточная доза торасемида на амбулаторном этапе, мг, Me [Q25; Q75]	15 [10; 20]	15 [10; 25]	0,869

Примечание: * – Внутривенное введение допамина в дозе 1–3 мкг/кг/мин в качестве стимуляции почечного кровотока и диуреза

Таблица 20 – Длительность парентеральной (внутривенной) диуретической терапии в зависимости от приема эмпаглифлозина в госпитальном периоде, Me [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Длительность в/в диуретической терапии фуросемидом, сутки	5,5 [4,0; 8,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,009
Переход с парентеральной на пероральную форму диуретика, сутки	7,0 [6,0; 8,5]	8,0 [6,0; 9,0]	0,048

3.3.3 Сравнительный анализ терапии сахарного диабета 2-го типа и дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

В таблицах 21 и 22 представлена терапия СД 2-го типа и дефицита железа в госпитальном периоде в обеих группах. За период госпитализации дефицит железа был установлен у 26 (28,3 %) пациентов общей выборки на основании результатов определения сывороточного железа и ферритина в венозной крови. В период госпитализации все пациенты получали терапию по поводу дефицита железа – 11 (23,9 %) человек основной группы и 15 (32,6 %) группы сравнения ($p = 0,354$). При этом разницы между выбранной формой коррекции данного состояния (пероральный прием, парентеральное (внутривенное) введение) между группами не отмечено. Препаратом для парентерального введения был железа карбоксимальтозат, для перорального приема – железа (III) гидроксид полимальтозат.

Таблица 21 – Лечение пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по поводу дефицита железа в группах сравнения в госпитальном периоде, n (%)

Препарат	Основная группа, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Пероральный прием железа (III) гидроксид полимальтозата	7 (15,2)	9 (19,6)	0,783
Парентеральное введение железа карбоксимальтозата	4 (8,7)	6 (13,0)	0,370
Всего	11 (23,9)	15 (32,6)	0,354

В таблице 22 и на рисунках 11 и 12 представлена информация о лечении СД 2-го типа в госпитальном периоде в обеих группах. При сравнительном анализе факт приема эмпаглифлозина учитывался в качестве терапии СН, а не СД, поэтому в расчетах не суммировался. Таким образом, в основной группе сахароснижающая терапия была назначена всем пациентам на фоне приема эмпаглифлозина. В группе сравнения с целью коррекции гликемии ингибиторы SGLT2 не назначались. В обеих группах для лечения СД были использованы инсулины – 14 (66,7 %) пациентам основной группы и 10 (52,6 %) – группы сравнения ($p = 0,561$), ПССП – 7 (33,3 %) и 9 (47,4 %) соответственно ($p = 0,561$). Частота назначения комбинированной терапии (инсулинотерапия + ПССП) также была сопоставима при межгрупповом сравнении ($p = 0,060$).

Таблица 22 – Лечение сахарного диабета 2-го типа у пациентов групп сравнения в период госпитализации, n (%)

Вид лечения	Основная группа, n = 21	Группа сравнения, n = 19	p
Диета	0	0	–
Инсулиноterapia	9 (42,9)	0	–
ПССП	7 (33,3)	9 (47,4)	0,561
Комбинированная терапия (инсулиноterapia + ПССП)	5 (23,8)	10 (52,6)	0,060

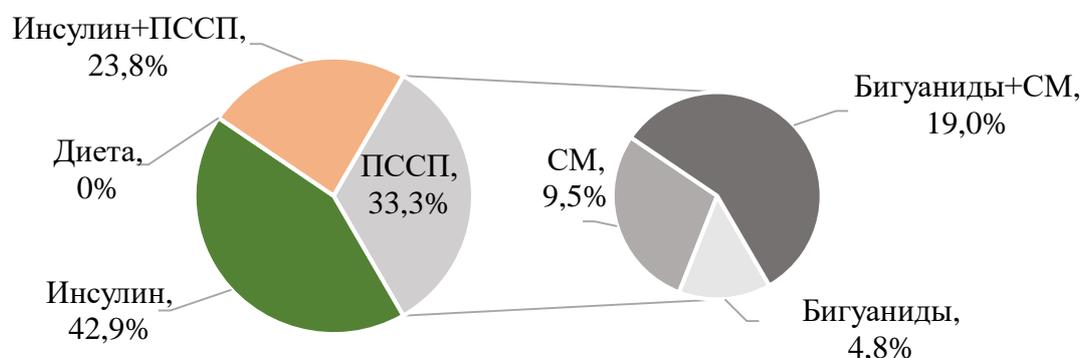


Рисунок 11 – Пероральные сахароснижающие препараты (без учета эмпаглифлозина), используемые в госпитальном периоде исследования в основной группе

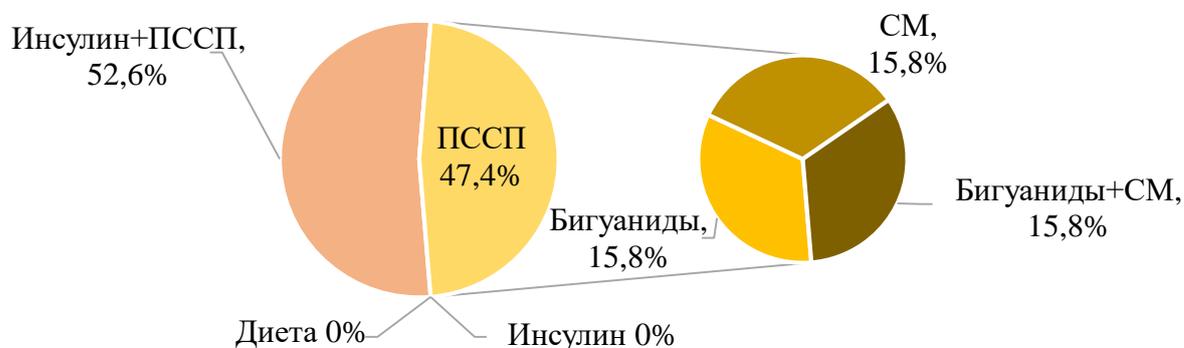


Рисунок 12 – Пероральные сахароснижающие препараты, используемые в госпитальном периоде исследования в группе сравнения

3.4 Динамика тяжести сердечной недостаточности на амбулаторном этапе исследования

Динамика тяжести СН (ФК СН по NYHA) в течение амбулаторного периода наблюдения (3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара) отражены в таблицах 23–25. Оценка ФК СН проводилась на основании результатов ТШХ. Тест не выполнили 6 участников только основной группы по причине сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата. Пациенты, не выполнившие ТШХ ($n = 6$), не учитывались при сравнительном анализе, по результатам которого отмечена статистически значимая разница между группами на 3-м и 12-м месяцах исследования в виде более высоких значений теста в группе эмпаглифлозина ($p < 0,05$). Внутригрупповая динамика прослеживалась только в группе сравнения в виде умеренного повышения толерантности к физической нагрузке за весь период наблюдения, но оставаясь на более низком уровне по сравнению с основной группой (таблица 26).

Во всех контрольных точках амбулаторного этапа исследования (3, 6, 12 месяцев) пациенты из группы эмпаглифлозина преимущественно соответствовали I–II ФК ХСН, из группы сравнения – II–III ФК. Значимые межгрупповые различия отмечены только на 3-м и 12-м месяцах наблюдения – с большей частотой I ФК среди пациентов основной группы (таблица 23 и 25).

Таблица 23 – Динамика функционального класса сердечной недостаточности по NYHA на 3-й месяц амбулаторного этапа наблюдения, n (%)

ФК СН по NYHA	Основная группа, $n = 39$	Группа сравнения, $n = 34$	p
ФК I	19 (48,7)	3 (8,8)	<0,001
ФК II	10 (25,6)	13 (38,2)	0,248
ФК III	8 (20,5)	15 (44,1)	0,056
ФК IV	2 (5,1)	3 (8,8)	0,434

Таблица 24 – Динамика функционального класса сердечной недостаточности по NYHA на 6-й месяц амбулаторного этапа наблюдения, n (%)

ФК СН по NYHA	Основная группа, n = 34	Группа сравнения, n = 31	p
ФК I	15 (44,1)	7 (22,6)	0,116
ФК II	12 (35,3)	18 (58,1)	0,066
ФК III	7 (20,6)	6 (19,4)	0,852
ФК IV	0	0	–

Таблица 25 – Динамика функционального класса сердечной недостаточности по NYHA на 12-й месяц амбулаторного этапа наблюдения, n (%)

ФК СН по NYHA	Основная группа, n = 31	Группа сравнения, n = 31	p
ФК I	12 (38,7)	3 (9,7)	0,008
ФК II	11 (35,5)	13 (41,9)	0,602
ФК III	8 (25,8)	14 (45,2)	0,185
ФК IV	0	1 (3,2)	–

Таблица 26 – Динамика результатов теста шестиминутной ходьбы в обеих группах, метр, Me [Q25; Q75]

Период наблюдения	Группа основная, n = 39	Группа сравнения, n = 34	p
3-й месяц	420,0 [300,0; 515,0]	290,0 [190,0; 400,0]	0,003
6-й месяц	410,0 [305,0; 480,0]	330,0 [310,0; 400,0]	0,078
12-й месяц	395,0 [300,0; 478,0]	305,0 [250,0; 390,0]	0,004
p Δ	0,246	<0,001	

3.5 Анализ основной терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе исследования у пациентов обеих групп

В таблицах 27, 28, 29 представлена медикаментозная терапия СН после выписки из стационара и в течение амбулаторного периода наблюдения (3, 6, 12 месяцев) в группах сравнения. Во всех контрольных точках значимых различий по принимаемой терапии между группами не было. Стоит отметить, что несмотря на 100 % назначение блокаторов РААС на амбулаторном этапе лечения, через 3 месяца охват терапией снизился примерно на 20 % в обеих группах (78,5 % пациентов оставались на терапии из основной группы и 82,3 % из группы сравнения, $p = 0,832$). На последующих контрольных точках исследования доля больных, которые придерживались терапии блокаторами РААС, не превышала 90 %.

Препараты группы БАБ принимали 100 % участников только к 12-му месяцу исследования. Терапию АМКР и петлевыми диуретиками получала большая часть пациентов весь период исследования. Менее 40 % оставались на терапии другими вазодилататорами (БМКК, нитраты и др.) и менее 20 % принимали амиодарон в течение всего исследования.

Таблица 27 – Медикаментозное лечение пациентов обеих групп через 3 месяца исследования, n (%)

Группа препаратов	Основная группа, n = 45	Группа сравнения, n = 34	p
иАПФ/БРА	28 (62,2)	23 (67,6)	0,618
АРНИ	11 (24,4)	5 (14,7)	0,218
БАБ	40 (88,9)	31 (91,2)	0,523
АМКР	37 (82,2)	23 (67,6)	0,217
Петлевые диуретики	40 (88,9)	31 (91,2)	0,523
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры	6 (13,3)	4 (11,8)	0,558
Амиодарон	16 (35,6)	9 (26,5)	0,538

Таблица 28 – Медикаментозное лечение пациентов обеих групп через 6 месяцев исследования, n (%)

Группа препаратов	Основная группа, n = 40	Группа сравнения, n = 31	p
иАПФ/БРА	26 (65,0)	20 (64,5)	0,966
АРНИ	8 (20,0)	4 (12,9)	0,322
БАБ	38 (95,0)	30 (96,8)	0,596
АМКР	34 (85,0)	23 (74,2)	0,404
Петлевые диуретики	35 (87,5)	28 (90,3)	0,507
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры	7 (17,5)	4 (12,9)	0,425
Амиодарон	10 (25,0)	4 (12,9)	0,166

Таблица 29 – Медикаментозное лечение пациентов обеих групп через 12 месяцев исследования, n (%)

Группа препаратов	Основная группа, n = 37	Группа сравнения, n = 31	p
иАПФ/БРА	23 (62,2)	24 (77,4)	0,275
АРНИ	8 (21,6)	4 (12,9)	0,270
БАБ	37 (100)	31 (100)	–
АМКР	32 (86,5)	23 (74,2)	0,165
Петлевые диуретики	30 (81,1)	28 (90,3)	0,235
Дигоксин	0	0	–
Другие вазодилататоры	7 (18,9)	4 (12,9)	0,370
Амиодарон	10 (27,0)	7 (22,6)	0,889

3.6 Динамика структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином

В таблице 30, 31, 32 представлены результаты сравнительного анализа основных параметров трансторакальной ЭХО-КГ за период исследования. Исходно значения всех структурно-функциональных показателей сердца были сопоставимы между группами.

При оценке левых отделов сердца стоит обратить внимание на статистически значимую внутригрупповую динамику у пациентов, не получавших лечение эмпаглифлозином, в виде увеличения размеров и объемов ЛЖ (КДИ, КСИ, КСО, КДО). На фоне приема эмпаглифлозина отмечено значимое уменьшение показателей КСИ и КСО, а также более низкие значения КДИ и КСИ к 6-му месяцу исследования при межгрупповом сравнении.

Анализ систолической функции также продемонстрировал статистически значимую, но разнонаправленную динамику в обеих группах. В основной группе

ФВ ЛЖ не имела значимой динамики, однако отмечалась тенденция к ее увеличению. К 12-му месяцу исследования уровень ФВ ЛЖ в основной группе значимо превысил ее значение в группе сравнения – 48,0 % [39,0; 58,0] против 31,0 % [31,0; 51,0] соответственно ($p = 0,037$). На фоне применения эмпаглифлозина прослеживалось уменьшение (положительная динамика) глобальной продольной деформации (strain) ЛЖ с -7,9 % [-11,8; -5,3] до -11,4 % [-17,6; -9,7] ($p = 0,028$). В группе сравнения strain увеличивался в течение 12-и месяцев наблюдения – с -9,7 % [-14,7; -4,4] до -8,3 % [-16,4; -7,7] ($p = 0,010$). В течение всего периода исследования отмечено значимое снижение ФВ ЛЖ (оценка методом Симпсона) в группе сравнения с 46,0 % [23,0; 51,0] до 31,0 % [31,0; 51,0] ($p < 0,001$).

Значение СИ (л/мин/м²) у пациентов без исследуемого препарата характеризовалось снижением ($p = 0,022$) до минимального уровня к 12-му месяцу наблюдения. В основной группе отмечена тенденция к увеличению СИ с наличием значимости межгрупповых различий к 12-му месяцу исследования – 2,7 [2,2; 3,2] против 2,2 [2,0; 2,4] (л/мин/м²) – в группе сравнения ($p = 0,008$).

Изменения показателей массы миокарда прослеживались только в группе сравнения. Так, ИММ ЛЖ значимо увеличивался ($p = 0,029$) с достижением более высоких значений к 6-му месяцу наблюдения по сравнению с основной группой – 210,0 [146,0; 211,0] против 161,0 [131,0; 185,0] г/м² ($p = 0,015$).

При оценке ЛП отмечено уменьшение линейного размера в обеих группах. Однако анализ объема ЛП, индексированного на площадь тела пациента, продемонстрировал более высокие значения в группе без эмпаглифлозина к 3-му и 6-му месяцу исследования без значимой внутригрупповой динамики.

Анализ размеров и объемных показателей правых отделов сердца (площадь ПЖ в диастолу и объем ПП, индексированные на площадь тела) выявил статистически значимое их снижение в обеих группах. Однако, несмотря на исходную сопоставимость групп, в течение всего периода исследования установлены существенные различия в виде более низких значений показателей в

группе эмпаглифлозина: площадь ПЖ имела различия на 3-м и 12-м месяцах наблюдения, объем ПП – на 7–12-е сутки госпитального периода.

Сократительная функция ПЖ, которая оценивалась по таким показателям как S' , миокардиальный индекс Te_i , ФИП ПЖ, TAPSE, характеризовалась значимой динамикой в течение всего периода исследования. Первые два показателя имели положительную динамику (снижение индекса Te_a и увеличение S') без различий при межгрупповом сравнении. Параметр ФИП ПЖ также характеризовался положительными изменениями через 12 месяцев наблюдения независимо от приема эмпаглифлозина, однако к окончанию исследования уровень ФИП ПЖ был значимо выше в основной группе – 47,0 % [43,0; 55,0] против 41,5 % [34,0; 43,0] – в группе сравнения ($p < 0,001$). Значения TAPSE продемонстрировали значимую динамику только в группе сравнения и межгрупповую разницу на последней контрольной точке. Несмотря на имеющиеся различия, уровень TAPSE находился в референсном диапазоне ($2,4 \pm 3,5$ см) в обеих группах.

Гемодинамические параметры (таблица 32), в виде расчетного ДЛА сист. и ДЛА ср., не имели различий между группами сравнения в течение всего периода наблюдения. Независимо от приема эмпаглифлозина отмечена существенная внутригрупповая динамика в виде снижения ДЛА сист. ($p < 0,05$ в обеих группах) и тенденция к снижению ДЛА ср. ($p = 0,057$ для основной группы и $p = 0,058$ для группы сравнения).

Таблица 30 – Динамика параметров левых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии в обеих группах в течение 12-ти месяцев исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
КДИ ЛЖ, мл/м ²			
1-е сутки	87,5 [59,0; 102,0]	63,0 [54,0; 136,0]	0,960
7–12-е сутки	87,0 [65,0; 104,0]	62,0 [56,0; 147,0]	0,797
3 месяца	82,0 [61,0; 106,0]	80,0 [51,0; 150,0]	0,411
6 месяцев	76,0 [58,0; 104,0]	109,0 [62,5; 162,0]	0,026
12 месяцев	77,0 [55,0; 93,0]	102,0 [52,0; 131,0]	0,282
p Δ	0,182	<0,001	
КСИ ЛЖ, мл/м ²			
1-е сутки	60,0 [25,0; 75,0]	33,0 [24,0; 110,0]	0,837
7–12-е сутки	50,0 [31,0; 76,0]	33,0 [27,0; 113,0]	0,881
3 месяца	45,0 [27,0; 75,0]	42,0 [28,0; 92,0]	0,192
6 месяцев	41,0 [23,0; 67,0]	67,0 [23,5; 115,0]	0,049
12 месяцев	33,5,0 [22,0; 60,0]	70,0 [25,0; 90,0]	0,133
p Δ	0,015	<0,001	
КСО ЛЖ, мл			
1-е сутки	124,5 [56,0; 169,0]	71,0 [47,0; 200,0]	0,765
7–12-е сутки	107,0 [68,0; 150,0]	66,0 [54,0; 203,0]	0,727
3 месяца	96,5 [58,0; 140,5]	81,0 [55,0; 169,0]	0,369
6 месяцев	86,0 [50,0; 131,0]	123,0 [45,5; 199,0]	0,097
12 месяцев	71,5 [50,0; 112,0]	131,0 [40,0; 168,0]	0,282
p Δ	0,009	<0,001	
КДО ЛЖ, мл			
1-е сутки	176,0 [123,0; 223,0]	138,0 [99,0; 248,0]	0,547
7–12-е сутки	169,0 [127,0; 210,0]	121,0 [104,0; 267,0]	0,927
3 месяца	167,0 [126,0; 212,5]	162,0 [95,0; 276,0]	0,663

Продолжение таблицы 30

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
6 месяцев	160,0 [110,0; 221,0]	200,0 [115,5; 278,0]	0,075
12 месяцев	164,5 [118,0; 197,0]	189,0 [83,0; 244,0]	0,494
p _Δ	0,201	<0,001	
СИ ЛЖ, л/мин/м ²			
1-е сутки	1,9 [1,7; 2,4]	2,4 [1,7; 3,2]	0,059
7–12-е сутки	2,0 [1,7; 2,6]	2,2 [1,6; 2,8]	0,496
3 месяца	2,5 [2,0; 3,1]	2,4 [2,1; 2,9]	0,869
6 месяцев	2,1 [1,7; 2,8]	2,6 [2,2; 2,9]	0,167
12 месяцев	2,7 [2,2; 3,2]	2,2 [2,0; 2,4]	0,008
p _Δ	0,126	0,022	
ФВ ЛЖ по Симпсону, %			
1-е сутки	34,0 [21,0; 54,0]	46,0 [23,0; 51,0]	0,496
7–12-е сутки	38,0 [27,0; 52,0]	43,0 [24,0; 52,0]	0,907
3 месяца	42,0 [35,0; 57,5]	39,0 [20,0; 52,0]	0,108
6 месяцев	43,0 [37,0; 60,0]	39,0 [24,0; 61,5]	0,223
12 месяцев	48,0 [39,0; 58,0]	31,0 [31,0; 51,0]	0,037
p _Δ	0,081	<0,001	
Глобальная продольная деформация (strain) ЛЖ (GLPS Avq), %			
1-е сутки	-7,9 [-11,8; -5,3]	-9,7 [-14,7; -4,4]	0,189
7–12-е сутки	-8,8 [-11,6; -4,9]	-9,5 [-12,2; -5,5]	0,829
3 месяца	-10,0 [-13,6; -6,2]	-6,8 [-14,3; -2,3]	0,368
6 месяцев	-10,4 [-16,8; -6,9]	-7,1 [-14,5; -5,4]	0,281
12 месяцев	-11,4 [-17,6; -9,7]	-8,3 [-16,4; -7,7]	0,141
p _Δ	0,028	0,010	
Относительная толщина стенок, см			
1-е сутки	0,3 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]	0,060
7–12-е сутки	0,4 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,5]	0,104

Продолжение таблицы 30

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
3 месяца	0,4 [0,3; 0,4]	0,3 [0,3; 0,4]	0,557
6 месяцев	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,3; 0,4]	0,157
12 месяцев	0,3 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,4]	0,426
p _Δ	0,905	0,067	
ИММ ЛЖ в М-режиме, г/м ²			
1-е сутки	162,0 [121,0; 186,0]	150,0 [127,0; 224,0]	0,633
7–12-е сутки	171,0 [138,0; 189,0]	159,0 [147,0; 249,0]	0,217
3 месяца	175,0 [140,0; 205,0]	150,5 [131,0; 215,0]	0,811
6 месяцев	161,0 [131,0; 185,0]	210,0 [146,0; 211,0]	0,015
12 месяцев	148,5 [132,0; 175,0]	208,0 [98,0; 227,0]	0,282
p _Δ	0,891	0,029	
Линейный размер ЛП, см			
1-е сутки	5,2 [5,0; 5,7]	5,5 [4,9; 5,7]	0,153
7–12-е сутки	5,1 [4,8; 5,7]	5,2 [5,0; 5,6]	0,254
3 месяца	4,9 [4,7; 5,6]	5,3 [5,2; 5,9]	0,014
6 месяцев	5,1 [4,6; 5,4]	5,1 [4,2; 5,7]	0,770
12 месяцев	4,8 [4,2; 5,1]	4,4 [4,4; 5,2]	0,945
p _Δ	0,006	<0,001	
Индексированный объем ЛП, мл/м ²			
1-е сутки	60,5 [53,0; 85,0]	72,0 [61,0; 85,0]	0,120
7–12-е сутки	64,0 [53,0; 72,0]	70,0 [62,0; 80,0]	0,066
3 месяца	59,0 [48,0; 69,0]	70,0 [64,0; 105,0]	0,001
6 месяцев	58,0 [46,0; 67,0]	65,0 [52,0; 113,5]	0,037
12 месяцев	50,5 [40,0; 59,0]	57,5 [48,0; 98,0]	0,186
p _Δ	0,106	0,125	

Таблица 31 – Динамика параметров правых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии в обеих группах в течение 12-ти месяцев исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Индексированная площадь ПЖ в диастолу, см ² /м ²			
1-е сутки	12,1 [9,5; 15,1]	13,2 [11,0; 15,3]	0,412
7–12-е сутки	11,4 [10,0; 14,1]	13,9 [11,2; 15,0]	0,077
3 месяца	9,8 [8,4; 11,3]	10,9 [10,1; 13,4]	0,003
6 месяцев	10,2 [8,9; 10,8]	11,0 [9,0; 14,9]	0,226
12 месяцев	8,4 [6,0; 10,2]	10,1 [9,1; 12,8]	0,025
p Δ	0,001	0,001	
ФИП ПЖ, %			
1-е сутки	30,0 [20,0; 39,0]	29,5 [25,0; 34,0]	0,843
7–12-е сутки	32,0 [24,0; 41,0]	29,0 [22,0; 37,5,0]	0,175
3 месяца	41,0 [35,0; 48,0]	36,0 [27,0; 41,0]	0,406
6 месяцев	46,0 [32,0; 48,0]	47,0 [42,0; 49,0]	0,298
12 месяцев	47,0 [43,0; 55,0]	41,5 [34,0; 43,0]	<0,001
p Δ	0,025	<0,001	
Систолическая функции ПЖ или тканевая доплерография движения латеральной части фиброзного кольца ТК (S'), см/с			
1-е сутки	9,0 [7,0; 10,5]	10,0 [9,0; 10,0]	0,103
7–12-е сутки	10,0 [7,5; 12,0]	9,0 [7,5; 10,0]	0,213
3 месяца	11,0 [9,0; 14,0]	12,0 [10,0; 14,0]	0,529
6 месяцев	12,0 [10,0; 14,0]	14,0 [14,0; 15,0]	0,097
12 месяцев	14,0 [13,0; 15,0]	11,0 [11,0; 15,0]	0,163
p Δ	0,011	<0,001	
Миокардиальный индекс Tei (расчетный показатель интегральной оценки глобальной функции ПЖ)			
1-е сутки	0,8 [0,6; 1,2]	1,2 [0,8; 1,3]	0,088

Продолжение таблицы 31

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
7–12-е сутки	0,7 [0,5; 0,9]	0,9 [0,4; 0,9]	0,323
3 месяца	0,5 [0,3; 0,8]	0,5 [0,4; 0,6]	0,814
6 месяцев	0,5 [0,4; 0,7]	0,4 [0,3; 0,5]	0,070
12 месяцев	0,4 [0,3; 0,5]	0,6 [0,5; 0,6]	0,122
p Δ	0,024	<0,001	
Систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК в М-режиме (TAPSE), см			
1-е сутки	1,3 [1,1; 1,7]	1,5 [1,3; 1,5]	0,490
7–12-е сутки	1,6 [1,2; 1,8]	1,5 [1,3; 1,6]	0,634
3 месяца	1,7 [1,3; 2,1]	1,9 [1,0; 1,9]	0,600
6 месяцев	1,7 [1,6; 2,2]	1,9 [1,5; 2,4]	0,863
12 месяцев	1,8 [1,4; 2,0]	1,4 [1,1; 1,9]	0,048
p Δ	0,295	0,024	
Индексированный объем ПП (мл/м ²)			
1-е сутки	55,0 [39,0; 69,0]	71,0 [44,0; 90,0]	0,071
7–12-е сутки	45,0 [35,0; 67,0]	67,0 [47,0; 94,0]	0,002
3 месяца	38,0 [26,0; 54,0]	51,0 [36,0; 74,0]	0,057
6 месяцев	37,0 [31,0; 53,0]	49,0 [36,0; 92,0]	0,075
12 месяцев	30,0 [25,0; 39,0]	28,0 [27,0; 74,0]	0,239
p Δ	<0,001	0,001	

Таблица 32 – Динамика гемодинамических параметров сердца по данным трансторакальной эхокардиографии в обеих группах в течение 12-ти месяцев исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Расчетное ДЛА ср., мм рт. ст.			
1-е сутки	35,0 [30,0; 39,0]	32,5 [26,0; 36,0]	0,097
7–12-е сутки	30,0 [26,0; 36,0]	29,0 [24,0; 31,0]	0,335
3 месяца	27,5 [23,0; 37,0]	29,0 [27,0; 33,0]	0,768
6 месяцев	28,0 [22,0; 38,0]	25,0 [21,5; 29,0]	0,151
12 месяцев	23,5 [20,0; 32,0]	26,0 [21,0; 30,0]	0,900
p Δ	0,057	0,058	
Расчетное ДЛА сист., мм рт. ст.			
1-е сутки	54,0 [46,0; 61,0]	51,0 [41,0; 56,0]	0,155
7–12-е сутки	47,0 [40,0; 56,0]	45,0 [38,0; 48,0]	0,392
3 месяца	43,0 [36,5; 56,5]	45,0 [42,0; 51,0]	0,737
6 месяцев	44,0 [35,0; 60,0]	39,0 [34,0; 45,0]	0,185
12 месяцев	37,0 [32,0; 49,0]	36,0 [31,0; 47,0]	0,749
p Δ	0,029	0,037	

3.7 Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде на фоне лечения эмпаглифлозином

В таблице 33 представлена динамика показателей ОАК в госпитальном периоде. При исходной сопоставимости групп по уровню эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, в динамике (к 7–12-м суткам) данные показатели имели значимые различия. На фоне применения эмпаглифлозина отмечено

увеличение показателей гемоглобина, гематокрита и эритроцитов к 7–12-м суткам госпитализации ($p < 0,001$). В группе сравнения содержание эритроцитов и гематокрита значимо не изменилось, однако имело тенденцию к более низким значениям по сравнению с основной группой ($p > 0,05$). Концентрация гемоглобина снизилась со 128 [113; 145] до 116 [109; 141] г/л ($p = 0,004$) в группе пациентов без эмпаглифлозина и значимо отличалась при межгрупповом сравнении (141 г/л против 116 г/л – в основной и группе сравнения соответственно, $p = 0,002$). На рисунке 13 продемонстрирована динамика концентрации гемоглобина и гематокрита в зависимости от приема эмпаглифлозина.

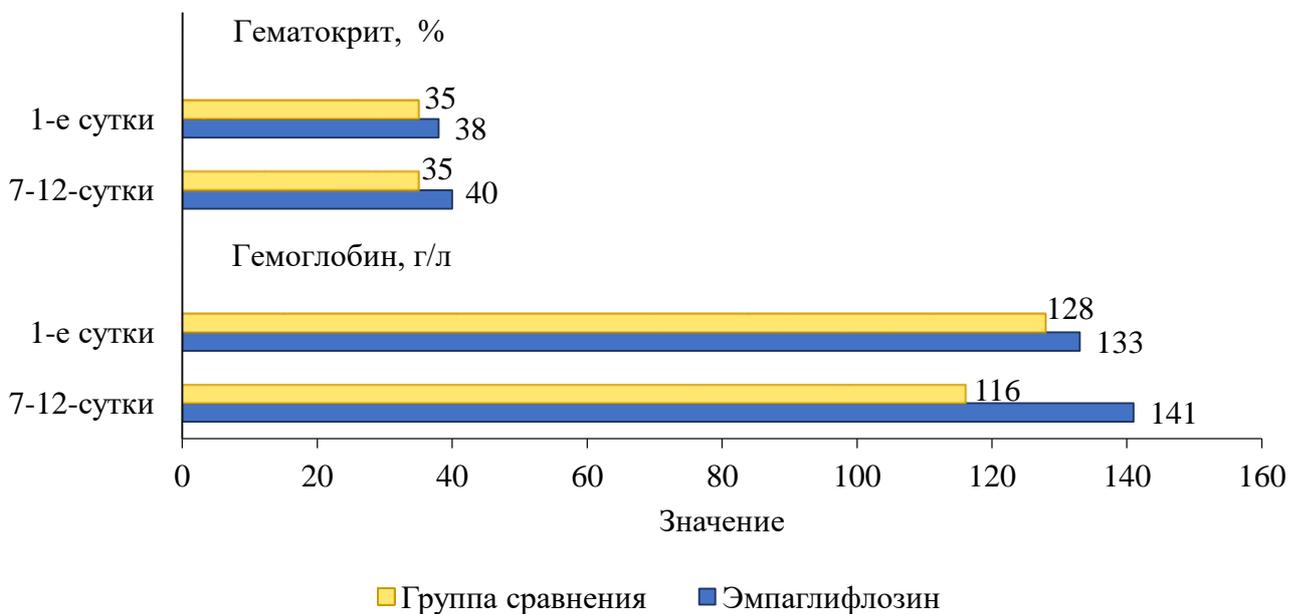


Рисунок 13 – Динамика гемоглобина и гематокрита в госпитальном периоде в группах сравнения

Таблица 33 – Динамика показателей общего анализа крови в госпитальном периоде у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Гемоглобин, г/л			
1-е сутки	133 [114; 145]	128 [113; 145]	0,552
7–12-е сутки	141 [120; 157]	116 [109; 141]	0,002
p Δ	<0,001	0,004	
Гематокрит, %			
1-е сутки	38 [31; 40]	35 [30; 38]	0,121
7–12-е сутки	40 [37; 46]	35 [33; 37]	<0,001
p Δ	<0,001	0,447	
Эритроциты, 10 ¹² /л			
1-е сутки	4,5 [4,1; 5,2]	4,4 [3,9; 5,2]	0,472
7–12-е сутки	4,8 [4,3; 5,3]	4,4 [3,8; 5,0]	0,008
p Δ	<0,001	0,452	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л			
1-е сутки	7,2 [6,4; 9,2]	6,2 [4,2; 8,4]	0,002
7–12-е сутки	6,9 [5,4; 8,4]	7,2 [4,5; 8,7]	0,638
p Δ	0,007	<0,001	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л			
1-е сутки	198 [160; 268]	159 [116; 188]	0,003
7–12-е сутки	209 [163; 265]	172 [125; 215]	0,025
p Δ	0,145	<0,001	
СОЭ, мм/ч			
1-е сутки	15 [9; 21]	15 [10; 25]	0,837
7–12-е сутки	11 [7; 25]	15 [7; 50]	0,107
p Δ	0,603	0,004	

В таблице 34 отражена динамика показателей биохимического анализа крови в сравнительном аспекте. На момент включения в исследование маркеры цитолиза и застойной гепатопатии на фоне декомпенсации СН (ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ) имели значимые различия только по уровню АЛТ с более высокими значениями у пациентов основной группы – 27,4 [18,0; 45,3] Ед/л. К моменту завершения стационарного этапа лечения концентрации трансаминаз в группах сравнения оказались сопоставимы.

При анализе белок-синтетической функции печени по уровню альбумина крови исходно группы сопоставимы, однако ко второй контрольной точке отмечено увеличение данного показателя только у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина ($p = 0,008$) с более высокими значениями по сравнению с группой контроля – 40,0 [35,2; 43,8] г/л против 35,1 [33,7; 39,8] г/л ($p = 0,039$).

Электролитный баланс характеризовался исходными различиями только по уровню магния. Концентрации калия, натрия, кальция были сопоставимы на начальном этапе исследования. В динамике к 7–12-м суткам госпитализации уровни всех электролитов оказались сопоставимы между группами.

Таблица 34 – Сравнительная характеристика и динамика биохимических показателей крови пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином в госпитальном периоде, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Калий, ммоль/л			
1-е сутки	4,2 [3,9; 4,5]	4,1 [3,8; 4,3]	0,187
7–12-е сутки	4,7 [4,4; 5,0]	4,6 [4,1; 4,8]	0,111
p Δ	<0,001	<0,001	
Натрий, ммоль/л			
1-е сутки	140 [137; 141]	139 [135; 141]	0,195
7–12-е сутки	141 [138; 143]	140 [131; 142]	0,203
p Δ	0,076	0,552	
Магний, ммоль/л			
1-е сутки	0,9 [0,8; 1,1]	1,1 [0,9; 1,3]	0,001
7–12-е сутки	0,8 [0,7; 1,1]	1,0 [0,7; 1,2]	0,232
p Δ	0,245	0,109	
Кальций общий, ммоль/л			
1-е сутки	1,9 [1,9; 2,1]	2,1 [1,9; 2,5]	0,222
7–12-е сутки	2,1 [1,7; 2,1]	2,2 [1,9; 2,3]	0,080
p Δ	0,877	0,861	
ГГТ, Ед/л			
1-е сутки	114,4 [60,0; 202,2]	72,7 [54,0; 132]	0,097
ЩФ, Ед/л			
1-е сутки	272 [184; 361]	250 [190; 315]	0,411
ЛДГ, Ед/л			
1-е сутки	440 [361; 582]	449 [389; 509]	0,889
Альбумин, г/л			
1-е сутки	37,4 [33,7; 40,6]	36,5 [34,0; 42,3]	0,531
7–12-е сутки	40,0 [35,2; 43,8]	35,1 [33,7; 39,8]	0,039

Продолжение таблицы 34

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
p _Δ	0,008	0,491	
АСТ, Ед/л			
1-е сутки	28,2 [21,5; 36,6]	25,5 [20,8; 33,2]	0,404
7–12-е сутки	20,0 [17,5; 28,0]	19,0 [14,5; 26,9]	0,125
p _Δ	0,001	<0,001	
АЛТ, Ед/л			
1-е сутки	27,4 [18,0; 45,3]	17,5 [14,6; 36,9]	0,019
7–12-е сутки	17,5 [14,0; 32,0]	18,0 [15,0; 25,4]	0,704
p _Δ	0,004	0,090	

При оценке показателей КОС венозной крови в течение госпитального периода различий между обеими группами отмечено не было (таблица 35). Анализ внутригрупповой динамики выявил значимые изменения по двум показателям только в группе сравнения – снижение (к референсным значениям) рСО₂ (мм рт. ст.) и НСО₃ (ммоль/л), без существенных различий по сравнению с показателями основной группы.

Таблица 35 – Динамика показателей кислотно-основного состояния венозной крови в госпитальном периоде лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная n = 46	Группа сравнения n = 46	p
pH			
1-е сутки	7,4 [7,3; 7,4]	7,4 [7,3; 7,4]	0,757
7–12-е сутки	7,4 [7,4; 7,4]	7,4 [7,4; 7,4]	0,866
p _Δ	0,749	0,802	
pCO ₂ , мм рт. ст.			
1-е сутки	42,4 [38,8; 51,6]	46,4 [39,8; 50,1]	0,733
7–12-е сутки	41,8 [38,7; 47,4]	42,7 [39,1; 45,9]	0,901
p _Δ	0,451	0,020	
pO ₂ , мм рт. ст.			
1-е сутки	23,8 [20,0; 28,9]	21,0 [16,4; 29,0]	0,385
7–12-е сутки	25,3 [20,0; 32,0]	27,5 [24,0; 28,3]	0,566
p _Δ	0,280	0,073	
HCO ₃ , ммоль/л			
1-е сутки	27,0 [25,0; 30,0]	27,0 [26,0; 31,0]	0,584
7–12-е сутки	26,1 [23,9; 28,3]	25,2 [24,5; 27,4]	0,597
p _Δ	0,666	0,030	
BE _{act} , ммоль/л			
1-е сутки	1,6 [0,1; 4,6]	1,1 [-0,3; 3,3]	0,503
7–12-е сутки	0,7 [-0,7; 3,2]	-0,3 [-0,9; 2,6]	0,566
p _Δ	0,682	0,348	
BE _b , ммоль/л			
1-е сутки	2,1 [0,6; 4,3]	1,8 [0,3; 3,9]	0,530
7–12-е сутки	1,0 [0,0; 3,4]	0,4 [-0,4; 2,9]	0,273

Продолжение таблицы 35

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
p _Δ	0,469	0,321	
SBC, ммоль/л			
1-е сутки	25 [24; 27]	25 [24; 28]	0,837
7–12-е сутки	23,7 [22,4; 25,6]	24,3 [23,0; 26,2]	0,686
p _Δ	0,053	0,052	

3.8 Динамика маркеров сердечной недостаточности и воспаления через 3 месяца после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Отмечено повышение концентрации NT-proBNP в соответствии с наличием ОДСН, а также концентрации вЧСРБ в 1-е сутки госпитального периода в обеих группах. Концентрация мочевой кислоты имела значимую положительную динамику (снижения) только в основной группе ($p = 0,021$).

Через 3 месяца после выписки из стационара по поводу ОДСН проводилась сравнительная оценка маркеров неблагоприятного прогноза у всех участников исследования. В таблице 36 представлена динамика лабораторных показателей в исследуемых группах.

Несмотря на исходную сопоставимость значений NT-proBNP между группами и значимое снижение показателя внутри каждой группы через 3 месяца после выписки из стационара, уровень NT-proBNP сохранял высокие значения, которые более выражены в группе сравнения – 163 пг/мл против 655 пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Уровень ИЛ-6 характеризовался значимой положительной динамикой уменьшения медианы концентраций в исследуемых группах, без существенных различий при межгрупповом сравнении в каждой контрольной точке.

Уровень мочевой кислоты сопоставим между группами от момента окончания госпитального периода (7–12-е сутки) и через 3 месяца амбулаторного этапа лечения. Внутригрупповой динамики также не обнаружено.

Концентрация вчСРБ через 3 месяца достигла более низких значений в обеих группах по сравнению с госпитальным периодом, однако значимая динамика отмечена только в группе сравнения.

Таблица 36 – Динамика лабораторных маркеров сердечной недостаточности и воспаления у пациентов после эпизода острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином (3 месяца), Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 45	Группа сравнения, n = 43	p
NT-proBNP, пг/мл			
1-е сутки	3325 [2500; 4900]	3825 [2670; 4800]	0,531
3-й месяц	163 [116; 340]	655 [460; 990]	<0,001
p Δ	<0,001	<0,001	
Мочевая кислота, мкмоль/л			
1-е сутки	388 [334; 483]	379 [345; 511]	0,789
7 – 12-е сутки	351 [300; 418]	428 [287; 488]	0,234
3-й месяц	375 [310; 463]	396 [288; 421]	0,815
p Δ	0,021	0,942	
ИЛ-6, пг/мл			
1-е сутки	15,4 [10,6; 25,5]	15,8 [11,0; 25,2]	0,773
3-й месяц	8,7 [6,1; 13,2]	10,5 [6,6; 14,7]	0,473
p Δ	0,001	0,023	
вчСРБ, мг/л			
1-е сутки	11,7 [8,4; 19,6]	10,8 [5,4; 11,5]	0,105
3-й месяц	6,7 [1,5; 13,2]	1,4 [0,7; 5,3]	0,072
p Δ	0,074	0,005	

3.9 Динамика показателей углеводного обмена и ожирения

3.9.1 Динамика показателей углеводного обмена в течение 3 месяцев исследования

Значения концентрации глюкозы венозной крови имели различия в 1-ой и 2-ой контрольных точках между обеими группами с более высокими значениями у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином. Тем не менее, динамика в обеих группах была статистически значимая в виде умеренного снижения уровня гликемии.

Показатели углеводного обмена за период от 1-х суток госпитализации до 3-х месяцев наблюдения в зависимости от приема эмпаглифлозина, а также квантили динамики абсолютных значений маркеров гликемии отражены в таблице 37 и на рисунке 14. Исходно оцененные маркеры гликемии имели отличия только по уровню глюкозы венозной крови с неудовлетворительными показателями у пациентов основной группы ($p = 0,006$). В обеих группах отмечены значимые разнонаправленные изменения показателей гликемии. Так, медиана процентного снижения тощачковой гликемии на фоне терапии эмпаглифлозином составила 10,3 % (-21,8; 17,9), $p < 0,001$, в группе сравнения отмечено ее повышение на 18,2 % (-10,5; 30,6), $p = 0,007$. Межгрупповая разница в процентном снижении уровня гликемии была статистически значимой ($p = 0,032$).

До начала исследования 24 % больных из основной группы и 22 % из группы сравнения характеризовались неудовлетворительными показателями углеводного обмена по значениям HbA_{1c}. Применение эмпаглифлозина в суточной дозе 10–25 мг течение 3 месяцев привело к снижению уровня HbA_{1c} на 1,7 % (-12,5; 11,1) по сравнению с группой, не принимающей ингибиторы SGLT2, в которой данный показатель увеличился на 3,4 % (-5,4; 9,4). Межгрупповые сравнения демонстрировали тенденцию к значимости различий ($p = 0,099$).

Эпизодов гипогликемии у пациентов (не зависимо от статуса углеводного обмена) на фоне приема эмпаглифлозина за период наблюдения не зарегистрировано.

В течение 3-х месяцев исследования у 26,1 % больных основной группы и у 30,0 % группы сравнения установлены новые случаи нарушений углеводного обмена (предиабета или СД 2-го типа), что является сопоставимым.

Таблица 37 – Динамика показателей гликемического контроля в группах сравнения в течение 3-х месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Гликемия натощак, ммоль/л			
1-е сутки	7,7 [6,2; 11,0]	6,4 [6,0; 6,8]	0,006
7–12-е сутки	6,5 [5,8; 8,2]	5,8 [5,5; 6,8]	0,016
3 месяца	6,4 [5,5; 7,9]	6,5 [5,6; 8,0]	0,916
Δ	-0,8 [-1,6; 1,1]	1,0 [-0,7; 1,9]	0,032
p_{Δ}	<0,001	0,007	
HbA1c, %			
1-е сутки	5,9 [5,6; 7,2]	5,9 [5,4; 6,2]	0,203
3 месяца	6,3 [5,7; 7,1]	6,0 [5,5; 6,7]	0,167
Δ	-0,1 [-0,9; 0,7]	0,2 [-0,3; 0,6]	0,099
p_{Δ}	0,334	0,092	
Новые случаи нарушений углеводного обмена (предиабет или СД) по данным ПГТТ, n			
3 месяца	15 (26,1)	14 (30,0)	0,643

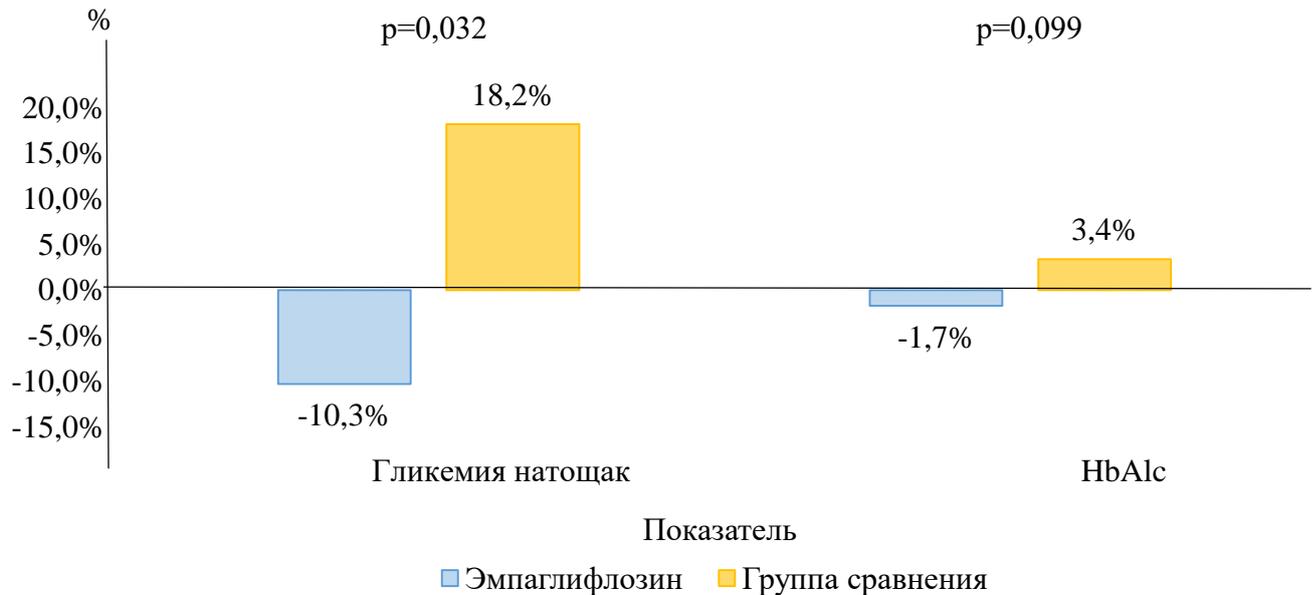


Рисунок 14 – Процентная динамика показателей гликемического контроля в группах сравнения за 3 месяца наблюдения

В таблице 38 представлена динамика показателей гликемического контроля у пациентов с наличием в анамнезе СД 2-го типа на момент включения в исследование и сравнительный анализ в зависимости от приема эмпаглифлозина. Период исследования составил 3 месяца. Исходно пациенты с СД из основной группы имели более высокие показатели глюкозы венозной крови натощак и HbA1c по сравнению с пациентами группы сравнения. На фоне приема препарата отмечена значимая динамика в виде улучшения контроля гликемии, в отличие от группы сравнения. На рисунке 15 представлена сравнительная оценка медианы процентного снижения показателей углеводного обмена. Гипогликемии, кетоацидоза на фоне приема эмпаглифлозина зарегистрировано не было.

Таблица 38 – Динамика показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в обеих группах за 3 месяца исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Основная группа, n = 21	Группа сравнения, n = 19	p
Гликемия натощак, ммоль/л			
1-е сутки	11,0 [8,0; 14,4]	6,8 [6,0; 8,0]	<0,001
7 – 12-е сутки	8,2 [6,7; 11,6]	6,2 [5,8; 6,8]	0,002
3 месяца	7,2 [6,0; 9,7]	8,0 [6,3; 8,1]	0,961
Δ	-1,3 [-2,7; -0,2]	1,9 [-0,5; 1,9]	0,006
p_{Δ}	0,005	0,099	
HbA1c, %			
1-е сутки	7,5 [6,0; 10,3]	6,4 [6,0; 6,5]	0,039
3 месяца	7,2 [6,3; 8,2]	6,7 [5,6; 7,0]	0,147
Δ	-0,7 [-2,0; 0,4]	0,2 [-0,3; 0,6]	0,026
p_{Δ}	0,107	0,234	

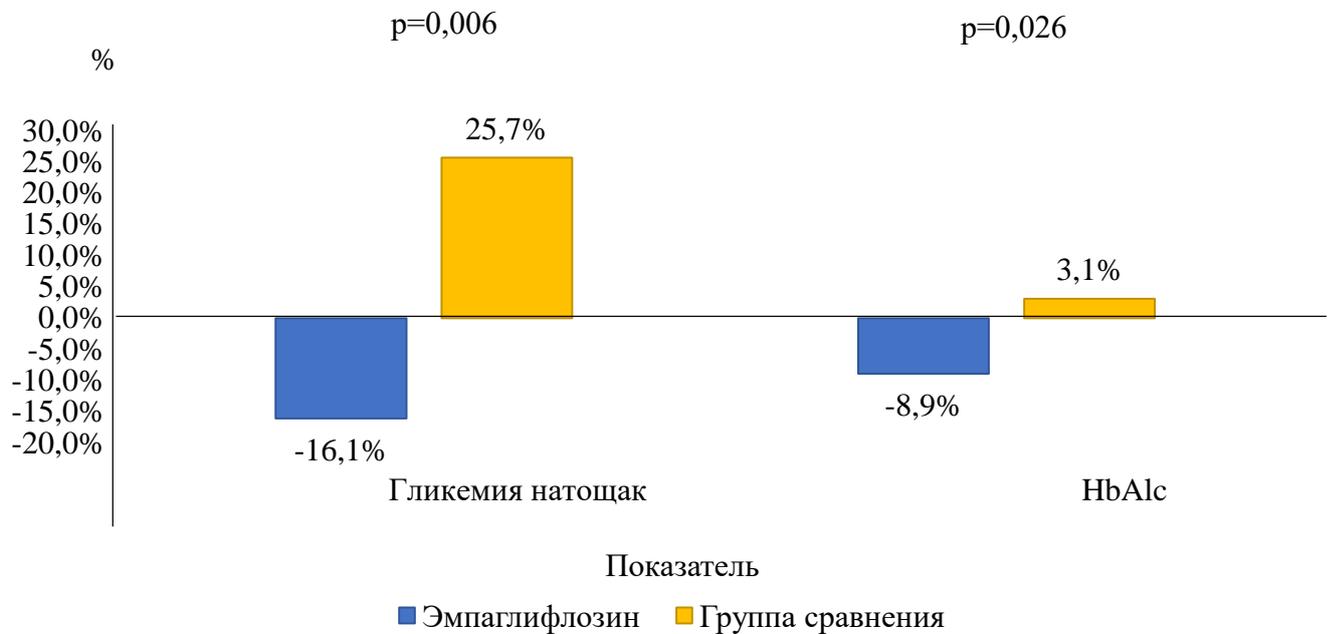


Рисунок 15 – Процентная динамика показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в группах сравнения

3.9.2 Динамика маркеров общего и абдоминального ожирения за весь период исследования

Антропометрические показатели ожирения, а также квантили абсолютных значений динамики оцененных показателей обеих групп представлены в таблице 39. Исходно эти показатели не различались между исследуемыми группами. При оценке ИМТ перед включением в исследование у 69,6 % основной группы и 50,0 % представителей группы сравнения было диагностировано ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м², $p = 0,056$). При этом соотношение ОТ/ОБ соответствовало критериям абдоминального ожирения ($\geq 0,85$ для женщин и $\geq 0,9$ для мужчин) у 95,7 % пациентов из группы эмпаглифлозина и у 91,3 % участников группы сравнения.

На фоне применения эмпаглифлозина в суточной дозе 10–25 мг отмечены значимые изменения антропометрических показателей ожирения. В течение 12 месяцев наблюдения у пациентов основной группы снизился ИМТ на 10 % [-0,12; -0,10] по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$). Кроме того, снижение ИМТ сочеталось со значимым уменьшением ОТ на 7 % [-0,08; -0,03], что, в свою очередь, приводило к уменьшению соотношения ОТ/ОБ. В группе сравнения, к окончанию исследования, статистически значимые изменения антропометрических показателей заключались в увеличении ИМТ на 1 % [-0,04; 0,03], окружности талии на 3 % [0,01; 0,05], ОТ/ОБ на 2 % [0,01; 0,04]. Снижение всех антропометрических показателей ожирения на фоне приема эмпаглифлозина статистически значимо превосходило группу сравнения ($p < 0,05$). Однако через 12 месяцев наблюдения при межгрупповом сравнении показателей значимые различия отсутствовали.

На рисунке 16 представлена динамика антропометрических показателей ожирения в группах сравнения за весь период исследования.

Таблица 39 – Динамика антропометрических показателей ожирения у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в группах сравнения за 12 месяцев исследования, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Масса тела, кг			
1-е сутки	95,0 [82,0; 105,8]	81,5 [72,0; 100,0]	0,014
7–12-е сутки	88,5 [79,0; 98,0]	88,0 [64,5; 95,0]	0,146
3 месяца	89,0 [80,0; 99,0]	90,0 [72,0; 96,0]	0,453
6 месяцев	90,0 [77,5; 98,0]	90,0 [74,0; 94,8]	0,274
12 месяцев	88,0 [79,0; 98,0]	95,0 [71,0; 96,0]	0,705
Δ	-9,0 [-13,0; -5,0]	1,0 [-3,0; 3,0]	<0,001
p Δ	<0,001	<0,001	
ИМТ, кг/м ²			
1-е сутки	31,8 [29,0; 35,3]	30,5 [26,7; 35,0]	0,137
7–12-е сутки	30,0 [26,3; 32,8]	29,0 [27,2; 32,1]	0,425
3 месяца	29,8 [26,6; 32,7]	30,7 [28,3; 33,5]	0,564
6 месяцев	30,2 [27,1; 32,6]	30,8 [28,0; 33,8]	0,472
12 месяцев	28,4 [26,3; 31,8]	30,1 [28,7; 35,7]	0,220
Δ	-3,1 [-4,7; -1,6]	0,4 [-1,2; 0,9]	<0,001
p Δ	<0,001	<0,001	
ОТ, см			
1-е сутки	113,5 [104,0; 120,0]	110,0 [97,0; 117,0]	0,068
7–12-е сутки	109,5 [99,0; 115,0]	109,0 [96,0; 115,0]	0,588
3 месяца	109,0 [102,5; 114,5]	109,0 [99,0; 115,0]	0,787
6 месяцев	107,3 [100,0; 110,0]	111,0 [98,0; 115,5]	0,316
12 месяцев	105,0 [100,0; 111,0]	115,0 [101,0; 116,0]	0,215
Δ	-7,50 [-10,00; -4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	<0,001
p Δ	<0,001	<0,001	

Продолжение таблицы 39

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
ОТ/ОБ			
1-е сутки	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,241
7–12-е сутки	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,555
3 месяца	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,643
6 месяцев	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,280
12 месяцев	1,0 [0,9; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,182
Δ	-0,06 [-0,08; -0,04]	0,02 [0,01; 0,04]	<0,001
p_{Δ}	<0,001	<0,001	

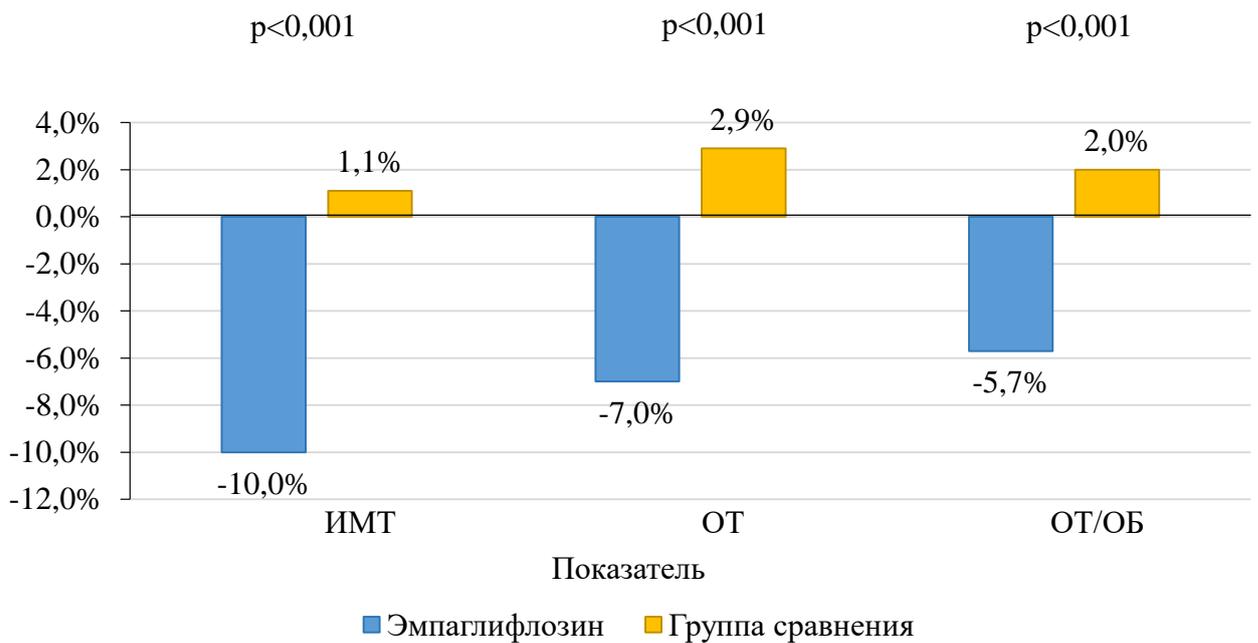


Рисунок 16 – Процентная динамика показателей ожирения в группах сравнения через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности

3.10 Динамика показателей функции почек после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от лечения эмпаглифлозином

Исходно фильтрационная функция почек, оцененная по СКФ, не различалась между группами. Показатель СКФ через 12 месяцев исследования увеличился по сравнению с исходным уровнем в основной группе и снизился в группе сравнения ($p < 0,001$ для всех). При анализе концентрации креатинина сыворотки через 12 месяцев отмечено значимое снижение на 12,1 % (-31,3; - 2,9) в основной группе и увеличение на 23,9 % (4,6; 28,6) в группе без препарата по сравнению с исходной. Различия значений СКФ между группами выявлены на 12-м месяце исследования с более высокими в группе лечения эмпаглифлозином. Динамика основных показателей фильтрационной функции почек в исследуемых группах представлена в таблице 40. Случаев острого почечного повреждения в обеих группах отмечено не было. За весь период исследования на фоне приема эмпаглифлозина СКФ не достигала уровня, требующего отмены препарата.

Помимо СКФ проводилась оценка альтернативных показателей почечной функции: липокалина-2 (нг/мл) и ИЛ-18 (пг/мл) (таблица 41).

Дополнительно оценена динамика концентрации мочевины (мкмоль/л), а также гемоглобина (г/л) и гематокрита (%). Анализ включал госпитальный период и 3 месяца после выписки из стационара. Исходно все показатели были сопоставимы между группами сравнения (таблица 42).

Динамика концентрации мочевины была значимой в обеих группах, однако имела разную направленность. Так, в основной группе отмечено снижение уровня мочевины к 3-му месяцу после выписки из стационара ($p = 0,011$). В группе контроля динамика была отрицательная в виде временного повышения в госпитальном периоде ($p < 0,001$) и вновь снижения до исходного уровня к 3-му месяцу (при сравнении 1 и 3 точки – $p = 0,066$, при сравнении 2 и 3 – $p = 0,858$).

Таблица 40 – Динамика фильтрационной функции почек в зависимости от лечения эмпаглифлозином в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности, Me [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Креатинин, мкмоль/л			
1-е сутки	114,0 [96,0; 132,0]	104,0 [82,0; 127,0]	0,129
7–12-е сутки	112,0 [97,0; 119,0]	109,5 [101,0; 124,0]	0,879
3-й месяц	98,0 [88,0; 113,0]	110,5 [83,0; 140,0]	0,388
6-й месяц	100,0 [90,0; 115,0]	117,0 [95,0; 130,0]	0,021
12-й месяц	91,0 [85,0; 110,0]	117,0 [111,0; 140,0]	<0,001
Δ	-14,0 [-39,0; -3,0]	17,0 [5,0; 27,0]	<0,001
p _Δ	<0,001	<0,001	
СКФ по формуле СКД-ЕPI (мл/мин/1,73 м ²)			
1-е сутки	56,5 [45,1; 67,9]	56,9 [44,7; 74,7]	0,506
7–12-е сутки	55,3 [47,9; 69,2]	53,4 [47,0; 59,4]	0,486
3-й месяц	68,8 [48,7; 79,1]	52,5 [39,8; 79,1]	0,280
6-й месяц	67,2 [53,2; 78,6]	41,5 [40,5; 69,6]	0,057
12-й месяц	70,8 [53,5; 78,6]	44,7 [41,4; 57,7]	<0,001
Δ	10,3 [1,4; 25,1]	-14,1 [-23,1; -2,4]	<0,001
p _Δ	<0,001	<0,001	

Липокалин-2 продемонстрировал значимое повышение концентрации в обеих группах при сопоставимости значений в каждой контрольной точке.

В группе сравнения отмечено повышение уровня ИЛ-18 (p = 0,009). При сравнительном анализе каждой зависимой переменной внутри группы значимая динамика была только между 1 и 3 контрольными точками (p = 0,021), между 2 и 3 – тенденция к значимости (p = 0,063). В группе эмпаглифлозина динамика концентрации ИЛ-18 отсутствовала, также не выявлено различий в каждой контрольной точке.

Таблица 41 – Динамика маркеров повреждения почек в группах сравнения в течение 3 месяцев исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Мочевина, мкмоль/л			
1-е сутки	9,1 [7,3; 10,8]	7,5 [6,0; 10,7]	0,141
7–12-е сутки	8,7 [7,7; 12,0]	10,6 [6,6; 13,2]	0,861
3-й месяц	7,8 [6,8; 9,0]	7,9 [5,8; 11,0]	0,809
p Δ	0,011	0,048	
Липокалин-2 (NGAL), нг/мл			
1-е сутки	2,2 [1,6; 2,9]	2,1 [1,6; 3,3]	0,764
7–12-е сутки	2,8 [2,0; 4,2]	3,2 [2,1; 4,3]	0,561
3-й месяц	5,2 [3,1; 8,2]	7,2 [4,5; 8,2]	0,252
p Δ	<0,001	<0,001	
Интерлейкин-18, пг/мл			
1-е сутки	261 [156; 416]	301 [147; 371]	0,936
7–12-е сутки	265 [158; 405]	212 [144; 343]	0,251
3-й месяц	330 [166; 443]	347 [138; 420]	0,592
p Δ	0,614	0,009	

Через 3 месяца после выписки из стационара в группе эмпаглифлозина прослеживается динамика в виде увеличения уровня гемоглобина и гематокрита ($p < 0,001$). У пациентов без препарата динамика отсутствовала, а также оба показателя имели более низкие значения в госпитальном и амбулаторном периодах.

Таблица 42 – Динамика гемоглобина и гематокрита в течение 3 месяцев исследования, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Гемоглобин, г/л			
1-е сутки	133 [114; 145]	128 [113; 145]	0,552
7–12-е сутки	141 [120; 157]	116 [109; 141]	0,001
3-й месяц	142 [125; 155]	120 [104; 125]	<0,001
p _Δ	<0,001	0,071	
Гематокрит, %			
1-е сутки	38 [31; 40]	35 [30; 38]	0,121
7–12-е сутки	40 [37; 46]	35 [33; 37]	<0,001
3-й месяц	43 [39; 48]	37 [34; 39]	<0,001
p _Δ	<0,001	0,746	

Динамика и сравнительная оценка протеинурии, лейкоцитурии, бактериурии, кетонурии по данным ОАМ представлена в таблице 43. В основной группе лейкоцитурия и бактериурия были отмечены в 2 (4,4 %) случаях исходно и 3 (6,5 %) – на 7–12-е сутки лечения, все случаи имели бессимптомное течение. В группе сравнения признаки воспалительной реакции мочевыделительной системы появились только к концу госпитального периода с нормальными исходными данными. У 5 (10,9 %) пациентов отмечены дизурические проявления, потребовавшие назначения антибактериальной терапии. Частота случаев протеинурии не имела различий между группами сравнения.

Таблица 43 – Частота выявления патологических изменений общего анализа мочи в госпитальном периоде лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина, n (%)

Показатель	Группа основная, n = 46	Группа сравнения, n = 46	p
Протеинурия			
1-е сутки	18 (39,1)	10 (21,7)	0,069
7–12-е сутки	19 (41,3)	16 (34,8)	0,519
p Δ	0,832	0,165	
Лейкоцитурия			
1-е сутки	2 (4,3)	0	–
7–12-е сутки	3 (6,5)	16 (34,8)	0,001
p Δ	0,500	–	
Бактериурия			
1-е сутки	2 (4,3)	0	–
7–12-е сутки	3 (6,5)	6 (13,0)	0,243
p Δ	0,500	–	
Кетонурия			
1-е сутки	2 (4,3)	1 (2,2)	0,500
7–12-е сутки	2 (4,3)	0	–
p Δ	0,692	–	

3.11 Анализ клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения (госпитальный и амбулаторный этапы)

За весь период исследования, а именно с 1-х суток госпитализации в стационар с ОДСН (включение в исследование) и до 12-ти месяцев после выписки

из стационара, из 92 участников исследования его завершили 68 (73,9 %) пациентов. При анализе исходов в общей выборке больных за весь период исследования зарегистрировано 62 (67,4 %) неблагоприятных ССС, включающих летальные исходы (летальный исход и его причина (во всех случаях ОДСН) учитывались как 2 неблагоприятных ССС) и нефатальные события (случаи ОДСН и один случай жизнеугрожающего нарушения ритма – ФЖ) – рисунок 17. В течение года наблюдения у 37 (40,2 %) участников исследования отмечен неблагоприятный исход (с наличием одного или нескольких ССС), при этом у 21 (22,8 %) пациента наступил летальный исход и у 16 (17,4 %) больных зарегистрированы только нефатальные ССС (повторные госпитализации по поводу СН; нарушение ритма, потребовавшее реанимационных мероприятий) – рисунки 18–20. Трое пациентов, все из основной группы (6,7 %), на этапе 6 месяцев наблюдения исключены из исследования по причине отказа от дальнейшего участия (два человека) и выявления онкологической патологии (критерий исключения у одного больного).

Группы сравнения различались по наличию неблагоприятных событий: 23 (50,0 %) случая отмечено в группе эмпаглифлозина и значительно больше – 39 (84,8 %, $p = 0,001$) – среди пациентов без препарата (рисунок 17). При сравнении количества лиц с неблагоприятными исходами установлены различия с тенденцией к статистической значимости (14 (30,4 %) среди принимавших эмпаглифлозин и 23 (50,0 %) пациента в группе сравнения, $p = 0,056$) – рисунок 18. При этом больных с летальным исходом (рисунок 19) было значительно меньше в группе лечения эмпаглифлозином по сравнению с его отсутствием – 6 (13,0 %) и 15 (32,6 %, $p = 0,047$) соответственно. Перед летальным событием все пациенты имели эпизоды декомпенсации СН, часть больных – повторные.

По количеству участников исследования только с нефатальными событиями межгрупповых различий не установлено – 8 (17,4 %) и 8 (17,4 %), $p = 0,783$ (рисунок 20). Следует отметить, что 2 (4,4 %) пациента из основной группы и 1 (2,2 %) из группы сравнения имели по два таких события.

Результаты анализа клинических исходов на каждом из этапов исследования (госпитальном, амбулаторном – 3, 6, 12 месяцев) представлены в подглавах 3.11.1–3.11.4.

3.11.1 Анализ клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в госпитальном периоде в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения

В течение госпитального периода наблюдения в общей выборке ($n = 92$, 100 %) всего зарегистрировано 5 (5,4 %) неблагоприятных ССС у разных пациентов – рисунок 17. Летальные исходы зарегистрированы у 1 (2,2 %) больного из группы эмпаглифлозина (на 11-е сутки госпитализации) и у 3 (6,5 %) пациентов из группы сравнения (по причине СН на 9-е сутки госпитализации) – рисунок 19.

Из нефатальных событий зарегистрирован 1 (2,2 %) случай ФЖ (клиническая смерть) с успешной реанимацией у пациента из группы эмпаглифлозина – рисунок 20. Других неблагоприятных ССС в госпитальном периоде лечения отмечено не было. Межгрупповой сравнительный анализ не выявил различий по частоте всех неблагоприятных ССС ($p = 0,500$) и летальных исходов ($p = 0,308$). Хирургических вмешательств по поводу сердечно-сосудистой патологии, таких как коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, ОТС, имплантация устройства для первичной и вторичной профилактики ВСС в данный период исследования не проводилось. В итоге, госпитальный этап завершили 88 (95,7 %) пациентов из общей выборки: 45 (97,8 %) из основной группы, 43 (93,5 %) из группы сравнения.

3.11.2 Анализ клинических исходов у пациентов через 3 месяца после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения

На амбулаторном этапе первый очный контакт с участниками исследования был выполнен через 3 месяца после выписки из стационара (окончания госпитального этапа). Со всеми участниками исследования установлен очный

контакт, всем больным были проведены запланированные обследования, согласно дизайну исследования.

На этапе 3-х месяцев наблюдения зарегистрировано всего 27 (29,3 %) неблагоприятных ССС, включая летальные исходы и нефатальные события. В основной группе отмечено 6 (13,0 %) ССС, в группе сравнения 21 (45,7 %, $p = 0,001$) – рисунок 17. При этом в группе лечения эмпаглифлозином все ССС представлены повторными госпитализациями по поводу ОДСН, смертей не зарегистрировано. В группе сравнения произошло 12 (26,1 %) повторных госпитализаций по поводу ОДСН и, по этой же причине, 9 (19,6 %) смертей – рисунок 18 и 19.

Стоит отметить, что количество неблагоприятных исходов и количество больных с этими исходами различались. В группе сравнения у 9 (19,6 %) пациентов зарегистрировано по 2 неблагоприятных события – повторная госпитализация с последующим летальным исходом, еще у 3 (6,5 %) одно ССС – эпизод ОДСН. В основной группе все 6 эпизодов ОДСН отмечены у 6-ти разных больных без летальных исходов – рисунок 20.

В итоге у 18 (19,6 %) человек из общей выборки отмечены неблагоприятные исходы (включая летальные и нефатальные события). Значимой разницы по количеству лиц с неблагоприятными исходами в зависимости от приема эмпаглифлозина отмечено не было: 6 (13,0 %) пациентов в основной группе и 12 (26,1 %, $p = 0,153$) в группе сравнения – рисунок 18.

Хирургические вмешательства по поводу сердечно-сосудистой патологии были выполнены только в основной группе – трем пациентам (6,5 %) имплантирован КДФ.

Таким образом, на этапе 3-х месяцев наблюдения общая выборка составила 79 (85,9 % от первоначального количества) участников: 45 (97,8 %) – в основной группе, 34 (73,9 %) – в группе сравнения.

3.11.3 Анализ клинических исходов у пациентов через 6 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения

Данная часть амбулаторного этапа наблюдения оценивала период от 3-х до 6-ти месяцев после выписки из стационара путем очного контакта с пациентами. Для анализа этой контрольной точки наблюдения предпринята попытка контакта с 79 пациентами (85,9 % от первоначального количества), завершившими предыдущий этап исследования. Всего за этот период (3–6 месяцев) отмечено 15 (19,0 %) неблагоприятных ССС из общей выборки ($n = 79$): в 4 (8,9 %) случаях в группе пациентов, принимающих эмпаглифлозин, в 11 (32,4 %) – без этого препарата ($p = 0,009$) – рисунок 17. Наличие неблагоприятных ССС на данном этапе наблюдения установлено у 10 (12,7 %) пациентов, при этом значимо больше лиц с неблагоприятным течением заболевания выявлено в группе сравнения – 8 (23,5 %) и 2 (4,4 %) – в основной группе ($p = 0,014$) – рисунок 18. При этом повторные госпитализации (нефатальные события) отмечены только у пациентов в группе сравнения – 5 (14,7 %) случаев – рисунок 20. По частоте летальных исходов группы не имели значимых различий – 2 (4,4 %) и 3 (8,8 %) случая – в группе сравнения ($p = 0,368$) – рисунок 19.

Уменьшение количества участников исследования было связано не только с неблагоприятными событиями. К окончанию данного периода наблюдения на очном визите трое (6,7 %) пациентов основной группы были исключены из дальнейшего наблюдения по следующим причинам: двое отказались от участия в исследовании, у одного появился критерий исключения из исследования (установлено онкологическое заболевание). В группе сравнения отказов от участия в исследовании и других ограничений у пациентов не выявлено. К концу периода наблюдения выполнены следующие вмешательства: имплантация КДФ 4-м (11,8 %) пациентам группы сравнения и одному (2,2 %) – из основной группы.

Таким образом, к 6-му месяцу исследования наблюдение продолжал 71 пациент (77,2 % от исходного количества участников): 40 (87,0 %) из основной группы, 31 (67,4 %) из группы сравнения.

3.11.4 Анализ клинических исходов у пациентов через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток лечения

К 12-му месяцу исследования (последняя контрольная точка) контакт с пациентами был в очном формате. На данном этапе оценена информация о пациентах за период от 6-го до 12-го месяца после выписки из стационара.

На данном этапе исследования (6–12 месяцев) всего отмечено 15 (21,1 %) неблагоприятных событий в общей выборке больных: 11 (27,5 %) в основной группе, 4 (12,9 %) в группе сравнения ($p = 0,114$) – рисунок 17. Наличие неблагоприятных ССС установлено у 12 (16,9 %) пациентов общей выборки, без значимых межгрупповых различий – 8 (20,0 %) больных основной группы и 4 (12,9 %) пациента из группы сравнения ($p = 0,322$) – рисунок 18. Нефатальные события (госпитализация по поводу ОДСН) встречались у 5 (12,5 %) пациентов из основной группы, у 4 (12,9 %) из группы сравнения ($p = 0,616$) – рисунок 20.

Таким образом, годовой этап исследования завершили 68 пациентов (73,9 % от исходного количества включенных): 37 (80,4 %) из основной группы, 31 (67,4 %) из группы сравнения. На этапе 6–12 месяцев уменьшение количества участников произошло за счет 3 (7,5 %) летальных исходов по причине декомпенсации СН в основной группе, в группе сравнения смертей не зарегистрировано – рисунок 19. Случаев отказа от исследования, наличия критериев исключения, других неблагоприятных ССС отмечено не было.

На рисунках 17, 18, 19, 20 продемонстрирована динамика всех неблагоприятных ССС, а также количество пациентов с летальными и нефатальными исходами в обеих группах и в общей выборке больных.

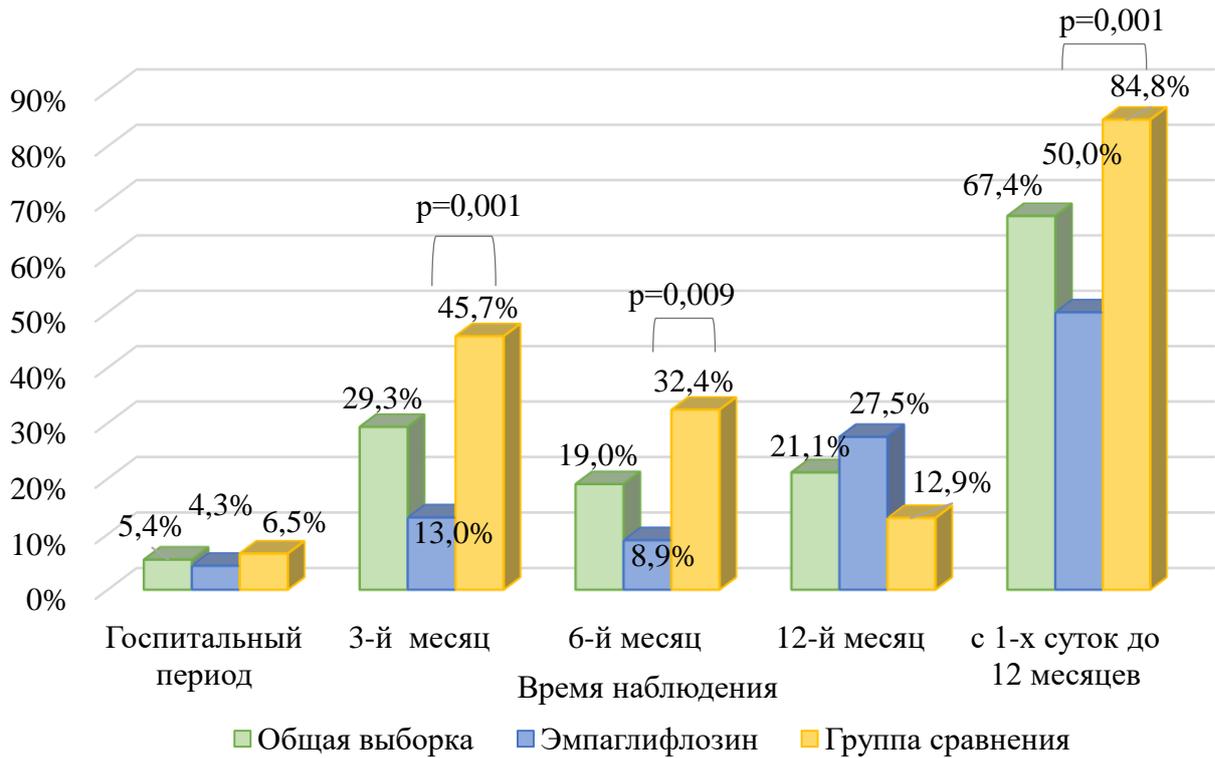


Рисунок 17 – Распространенность всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на госпитальном и амбулаторном этапах исследования

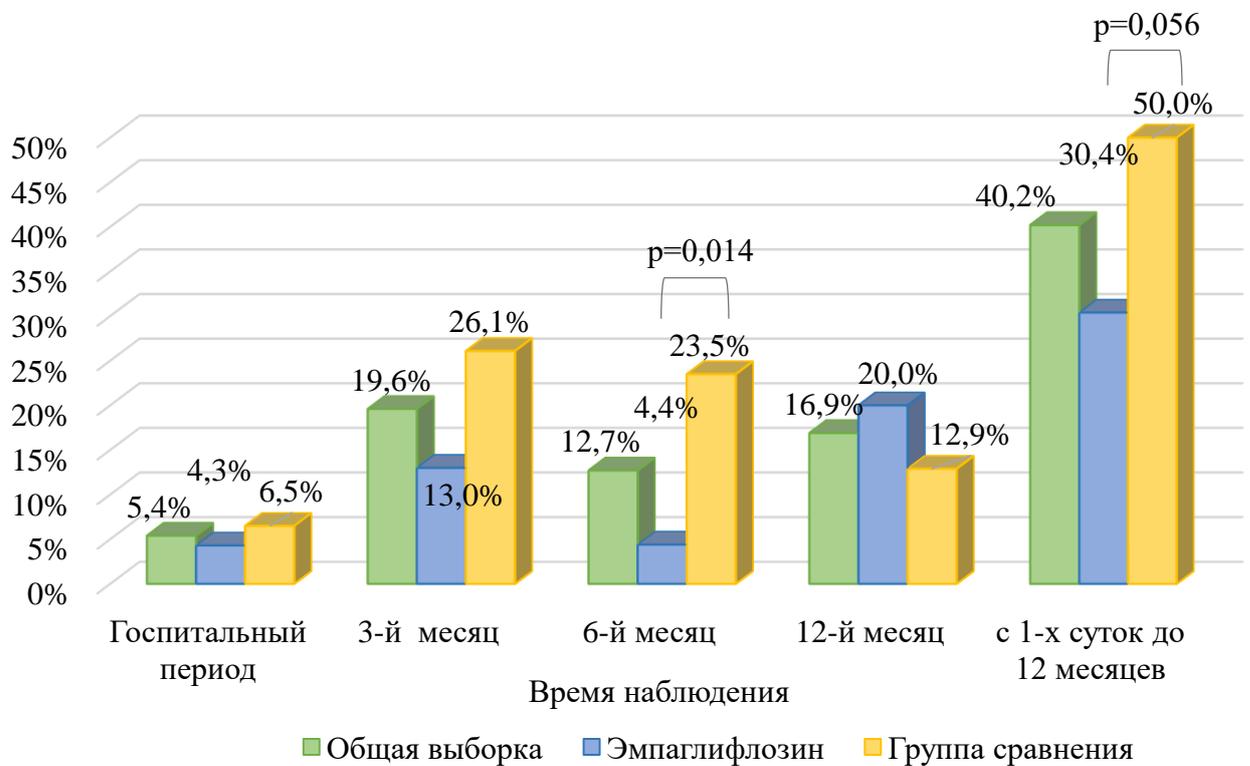


Рисунок 18 – Доля пациентов с неблагоприятным исходом в госпитальном периоде и на амбулаторном этапе наблюдения

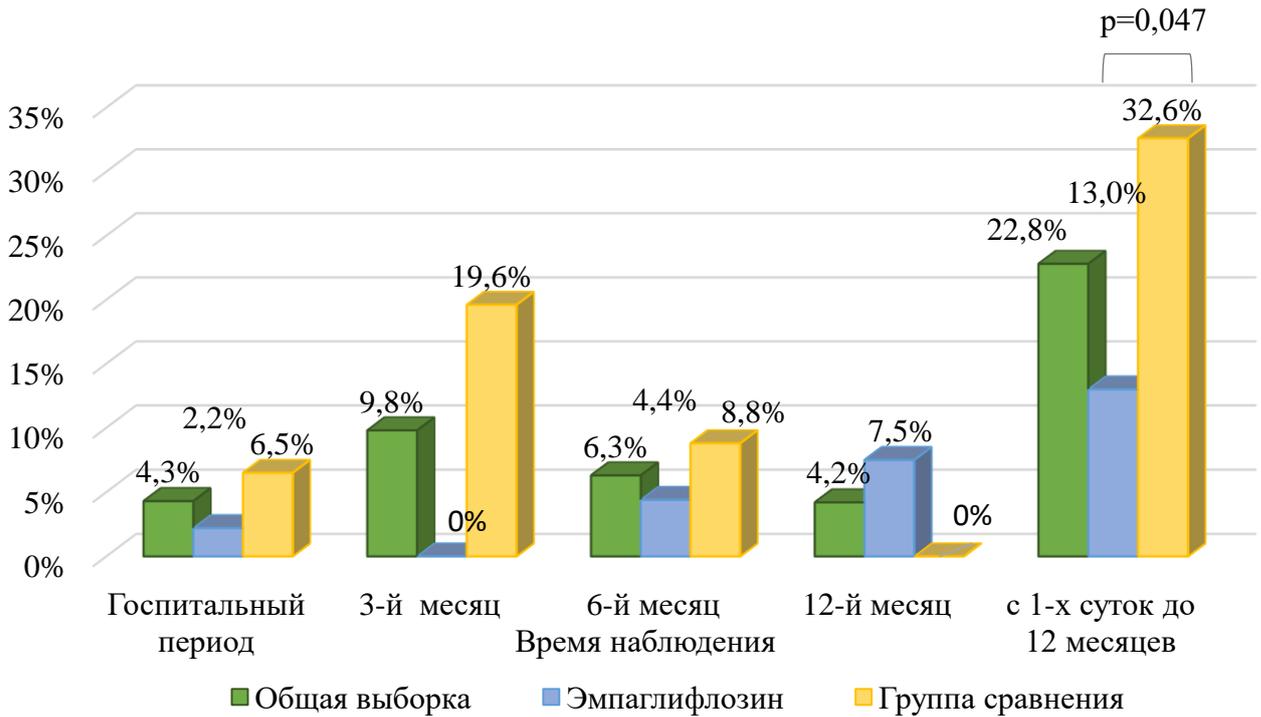


Рисунок 19 – Доля пациентов с летальным исходом на госпитальном и амбулаторном этапах исследования

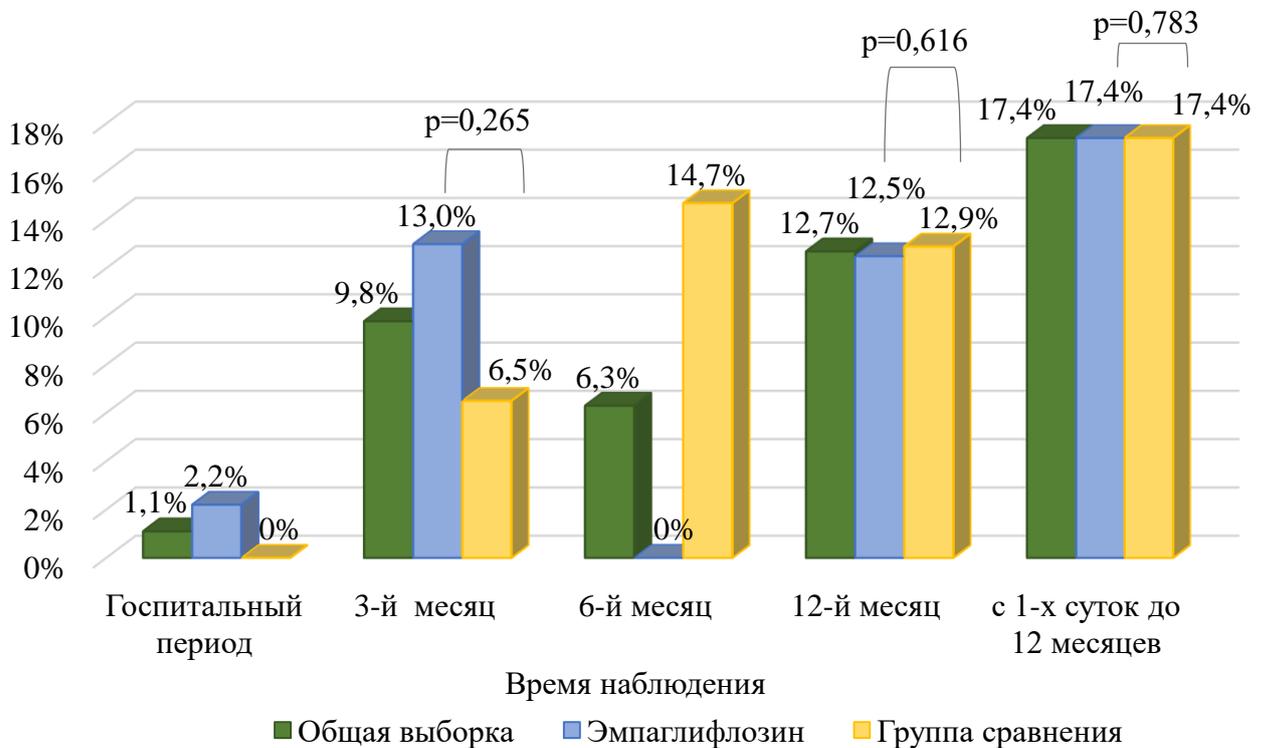


Рисунок 20 – Доля пациентов с нефатальными событиями на госпитальном и амбулаторном этапах исследования

3.12 Анализ предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

3.12.1 Предикторы всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальные и нефатальные исходы)

Всего за период исследования неблагоприятные ССС зарегистрированы у 37 (40,2 %) участников. Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием неблагоприятных ССС (летальных и нефатальных событий) по клиничко-anamнестическим и лабораторным данным на момент включения в исследование представлен в таблице 44. Установлены различия относительно полового состава групп, возраста пациентов, частоты выявления нарушений ритма сердца в анамнезе (ФП/ТП), наличия факта госпитализации по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование, показателя отношения ОТ/ОБ, а также структурно-функциональных показателей сердца (по данным ЭХО-КГ – ФВ ЛЖ (%), КДИ и КСИ ЛЖ (мл/м²)).

Таблица 44 – Клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные показатели участников исследования с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальный исход и нефатальные события) в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатель	Наличие ССС, n = 37	Отсутствие ССС, n = 55	p
Общие и анамнестические данные			
Прием эмпаглифлозина, n (%)	14 (37,8)	32 (58,2)	0,056
Мужчины, n (%)	31 (83,8)	32 (58,2)	0,018
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	70,0 [61,0; 70,0]	63,0 [60,0; 69,0]	0,018
Курение в анамнезе, n (%)	23 (62,2)	37 (67,3)	0,614
АГ, n (%)	32 (86,5)	45 (81,8)	0,385
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	20,0 [11,0; 25,0]	15,0 [10,5; 20,0]	0,188
СД 2-го типа, n (%)	13 (35,1)	27 (49,1)	0,186
Длительность анамнеза СД, лет, Me [Q25; Q75]	10,0 [1,0; 15,0]	15,0 [9,0; 17,0]	0,064
Ожирение в анамнезе, n (%)	24 (64,9)	32 (58,2)	0,520
ИМ в анамнезе, n (%)	19 (51,4)	31 (56,4)	0,795
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	4,0 [1,0; 13,0]	10,0 [0,5; 15,0]	0,518
ФП/ТП в анамнезе, n (%)	18 (48,6)	13 (23,6)	0,013
ЖЭС, n (%)	37 (100)	46 (83,6)	–
Анемия в анамнезе, n (%)	15 (40,5)	26 (47,3)	0,524
Дефицит железа в анамнезе, n (%)	4 (10,8)	7 (12,7)	0,527
ХБП, n (%)	15 (40,5)	19 (34,5)	0,559
СКФ < 30 мл/мин/1,73м ² , n (%)	0	0	–
COVID-19 в анамнезе, n (%)	18 (48,6)	16 (29,1)	0,057

Продолжение таблицы 44

Показатель	Наличие ССС, n = 37	Отсутствие ССС, n = 55	p
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование, n (%)	16 (43,2)	11 (20,0)	0,016
Эпизод ОДСН первичный (на фоне стабильного течения ХСН), n (%)	0	14 (25,5)	–
Эпизод ОДСН повторный, n (%)	37 (100)	41 (74,5)	–
Клинические данные			
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	32,3 [27,6; 35,3]	31,5 [28,0; 34,5]	0,227
ОТ, см, Ме [Q25; Q75]	115,0 [109,0; 119,0]	110,0 [98,5; 117,0]	0,055
ОБ, см, Ме [Q25; Q75]	105,0 [104,0; 110,0]	109,0 [102,0; 110,0]	0,579
ОТ/ОБ, Ме [Q25; Q75]	1,1 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,016
ПАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	50,0 [40,0; 58,0]	49,0 [39,0; 60,0]	0,912
Лабораторные данные			
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	3660,0 [2310,0; 4980,0]	3200,0 [2670,0; 4850,0]	0,716
вчТропонин I, нг/л, Ме [Q25; Q75]	13,1 [3,3; 44,6]	28,9 [12,6; 50,3]	0,314
ОХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,4 [3,2; 3,6]	3,6 [3,0; 4,5]	0,076
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,2 [1,7; 2,2]	2,1 [1,8; 3,1]	0,663
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	0,931
ЛПОНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	0,4 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 0,9]	0,396
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 1,3]	1,0 [0,8; 1,9]	0,187
Глюкоза в первые сутки, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,5 [6,2; 7,3]	7,2 [6,1; 9,0]	0,263
HbA1c, %, Ме [Q25; Q75]	5,9 [5,3; 6,4]	5,9 [5,5; 6,2]	0,994

Продолжение таблицы 44

Показатель	Наличие ССС, n = 37	Отсутствие ССС, n = 55	p
Гемоглобин, г/л, Me [Q25; Q75]	135,0 [113,0; 145,0]	128,0 [116,0; 145,0]	0,850
Гематокрит, %, Me [Q25; Q75]	36,2 [32,1; 38,8]	35,2 [30,0; 38,5]	0,580
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	10,2 [6,4; 12,4]	7,6 [5,8; 11,1]	0,201
Ферритин, нг/мл, Me [Q25; Q75]	90,3 [26,0; 109,3]	91,3 [42,7; 162,8]	0,152
вчСРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	10,9 [8,2; 27,5]	10,9 [5,4; 13,3]	0,116
Мочевая кислота, Me [Q25; Q75]	380,0 [345,0; 453,0]	380,0 [324,0; 496,0]	0,788
Растворимый тромбомодулин, нг/мл, Me [Q25; Q75]	1364,0 [1349,0; 1634,0]	1472,5 [1307,0; 1775,0]	0,855
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me [Q25; Q75]	63,2 [44,4; 81,8]	53,1 [45,1; 68,0]	0,267
Липокалина-2, нг/мл, Me [Q25; Q75]	2,1 [1,8; 3,1]	2,0 [1,5; 2,9]	0,309
ИЛ-18, пг/мл, Me [Q25; Q75]	326,5 [232,0; 427,0]	250,0 [130,0; 371,0]	0,122
ИЛ-6, пг/мл, Me [Q25; Q75]	15,1 [13,3; 43,8]	15,8 [10,7; 25,2]	0,315
Инструментальные данные			
ФВ ЛЖ < 40, %, n (%)	11 (29,7)	33 (60,0)	0,004
ФВ ЛЖ 40-49, %, n (%)	11 (29,7)	6 (10,9)	0,045
ФВ ЛЖ ≥ 50, %, n (%)	15 (40,6)	16 (29,1)	0,255
ФВ ЛЖ по Симпсону, %, Me [Q25; Q75]	48,0 [39,0; 51,0]	30,0 [21,0; 54,0]	0,106

Продолжение таблицы 44

Показатель	Наличие ССС, n = 37	Отсутствие ССС, n = 55	p
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	-10,6 [-14,0; -7,4]	-6,8 [-13,1; -4,8]	0,190
СИ ЛЖ, л/мин/м ² , Ме [Q25; Q75]	2,2 [1,7; 2,4]	2,2 [1,7; 2,7]	0,812
КДИ ЛЖ, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	55,0 [47,0; 91,0]	92,0 [61,0; 136,0]	<0,001
КСИ ЛЖ, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	32,0 [24,0; 64,0]	62,0 [25,0; 104,0]	0,010
Индексированный объем ЛП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	72,0 [59,0; 74,0]	66,0 [51,0; 89,0]	1,000
Индексированный объем ПП, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	71,0 [41,0; 88,0]	57,0 [42,0; 89,0]	0,243
Индексированная площадь ПЖ в диастолу, см ² /м ² , Ме [Q25; Q75]	13,6 [12,5; 15,3]	12,1 [9,9; 14,9]	0,167
ДЛА ср., мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	33,0 [28,0; 39,0]	33,0 [28,0; 36,0]	0,383
ДЛА сист., мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	52,0 [44,0; 61,0]	52,0 [44,0; 56,0]	0,345

Для определения предикторов развития ССС проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ (таблицы 46 и 47). В таблице 45 представлены результаты построения ROC-кривой, в итоге определено пороговое значение возраста равное 66 годам (рисунок 21) и отношения ОТ/ОБ > 1,08 (рисунок 22), отклонение которых свидетельствует о риске развития неблагоприятного ССС после эпизода ОДСН.

Таблица 45 – Пороговые значения количественных показателей, влияющих на неблагоприятный исход в течение 12 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели ROC-кривой	Клинико-инструментальные показатели	
	Возраст, лет	ОТ/ОБ
Пороговое значение	> 66	> 1,08
Чувствительность, %	67,6	56,8
Специфичность, %	69,1	72,7
AUC	0,645	0,648
p	0,018	0,012
95 % ДИ	0,539–0,742	0,542–0,745

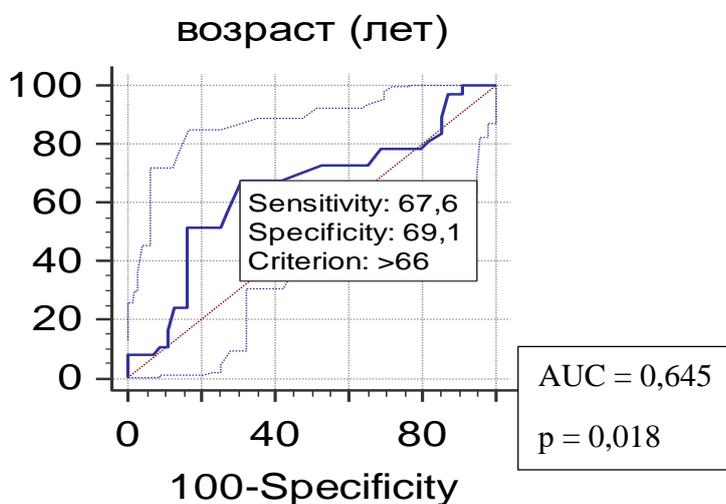


Рисунок 21 – ROC-кривая порогового значения возраста, ассоциированного с неблагоприятным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

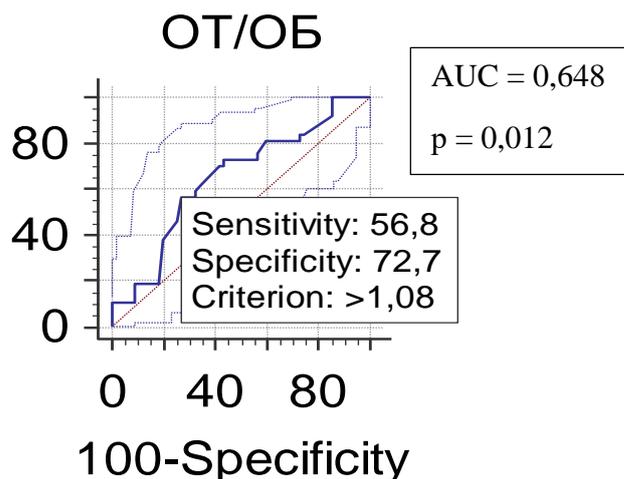


Рисунок 22 – ROC-кривая порогового значения отношения ОТ/ОБ, ассоциированного с неблагоприятным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Таблица 46 – Однофакторный анализ для показателей, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (летальный исход и/или нефатальные события) в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели	Однофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p
Мужской пол	3,71	1,33–10,35	0,010
Возраст > 66 лет	4,65	1,9–11,4	0,001
ФП/ТП в анамнезе	3,06	1,250–7,497	0,013
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование	3,05	1,206–7,702	0,016
ОТ/ОБ > 1,08	3,50	1,451–8,442	0,005
КДИ ЛЖ, мл/м ²	0,98	0,966–0,993	0,018
КСИ ЛЖ, мл/м ²	0,98	0,970–0,995	0,005
ФВ ЛЖ < 40 %	0,28	0,116–0,685	0,005
ФВ ЛЖ 40–49 %	3,46	1,147–10,407	0,028

Перед построением многофакторной модели определено, что все факторы характеризовались отсутствием высокого коэффициента корреляции между собой. В итоговую модель оценки риска любого неблагоприятного ССС у пациентов после ОДСН методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением вошли следующие факторы: мужской пол и КДИ ЛЖ (таблица 47). Возраст имел тенденцию к статистической значимости. Такие факторы, как ФП, госпитализация за последние 6 месяцев до включения в исследование, соотношение ОТ/ОБ, уровень ФВ ЛЖ и КСИ ЛЖ не продемонстрировали значимости в логистической регрессии.

Таблица 47 – Многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия) для показателей, ассоциированных с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (летальный исход и нефатальные события) в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели	Многофакторный анализ					
	ОШ	95 % ДИ	Коэффициент	Стандартная ошибка	Хи-Квадрат Вальда	p
Мужской пол	5,58	1,796–17,327	1,719	0,578	8,838	0,003
КДИ ЛЖ, мл/м ²	0,97	0,959–0,990	-0,026	0,008	10,332	0,001
Константа	–	–	0,514	–	–	–
Возраст > 66 лет	2,85	0,978 – 8,313	1,047	0,546	3,676	0,055

Площадь под ROC-кривой для данной логистической регрессии равна 0,775, 95 % ДИ 0,676–0,855, $p < 0,001$ (рисунок 23).

Все неблагоприятные события

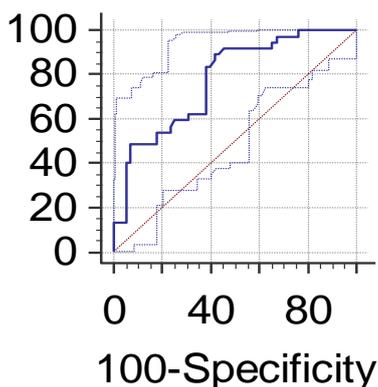


Рисунок 23 – ROC-кривая предикторов всех неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в течение годового периода наблюдения

3.12.2 Предикторы летальных исходов

В течение всего периода наблюдения летальный исход зафиксирован у 21 (22,8 %) человека. В таблице 48 представлен сравнительный анализ пациентов общей выборки в зависимости от наличия летального исхода в течение 12 месяцев исследования. Анализ показал, что пациенты с летальным исходом значительно реже были на терапии эмпаглифлозином, большая часть имела эпизод ОДСН за 6 месяцев до включения в исследование, пациенты характеризовались более высокими значениями NT-proBNP (пг/мл), ЛПВП (ммоль/л) и сывороточного железа (мкмоль/л), а также меньшей продолжительностью СД в анамнезе (лет). По данным ЭХО-КГ пациенты имели различия по ФВ ЛЖ (%), КДИ ЛЖ (мл/м²), индексированному объему ПП (мл/м²) и индексированной площади ПЖ в диастолу (см²/м²). Стоит обратить внимание, что в группе лиц с наличием летальных исходов у всех отмечен факт госпитализации по поводу ОДСН в анамнезе. В группе без летальных событий в 19,7 % случаев эпизод ОДСН на момент включения в исследование был первым (на фоне стабильного течения ХСН).

Таблица 48 – Клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные показатели участников исследования с наличием и отсутствием летальных исходов в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатель	Наличие летального исхода n = 21	Отсутствие летального исхода n = 71	p
Общие и анамнестические данные			
Прием эмпаглифлозина, n (%)	6 (28,6)	40 (56,3)	0,047
Мужчины, n (%)	17 (81,0)	46 (64,8)	0,127
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	68,0 [61,0; 73,0]	63,0 [60,0; 70,0]	0,140
Курение в анамнезе, n (%)	13 (61,9)	47 (66,2)	0,919
АГ, n (%)	17 (81,0)	60 (84,5)	0,463
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	13,0 [7,0; 20,0]	15,5 [15,0; 22,0]	0,163
СД 2-го типа, n (%)	8 (38,1)	32 (45,1)	0,752
Длительность анамнеза СД, лет, Me [Q25; Q75]	5,5 [1,0; 10,0]	15,0 [9,0; 17,0]	0,010
Ожирение в анамнезе, n (%)	10 (47,6)	46 (64,8)	0,157
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (52,4)	39 (54,9)	0,837
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,5 [0,5; 4,5]	10,0 [1,0; 15,0]	0,151
ФП/ТП в анамнезе, n (%)	8 (38,1)	23 (32,4)	0,824
ЖЭС, n (%)	21 (100)	62 (87,3)	–
Анемия в анамнезе, n (%)	7 (33,3)	34 (47,9)	0,353
Дефицит железа в анамнезе, n (%)	0	11 (15,5)	–
ХБП, n (%)	10 (47,6)	24 (33,8)	0,371
СКФ < 30, мл/мин/1,73м ² , n (%)	0	0	–
COVID-19 в анамнезе, n (%)	8 (38,1)	26 (36,6)	0,893

Продолжение таблицы 48

Показатель	Наличие летального исхода n = 21	Отсутствие летального исхода n = 71	p
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование, n (%)	10 (47,6)	17 (23,9)	0,036
Эпизод ОДСН первичный (на фоне стабильного течения ХСН), n (%)	0	14 (19,7)	–
Эпизод ОДСН повторный, n (%)	21 (100)	57 (80,3)	–
Клинические данные			
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	29,0 [26,7; 34,9]	31,7 [28,7; 35,3]	0,275
ОТ, см, Ме [Q25; Q75]	116,0 [97,0; 119,0]	112,0 [102,0; 118,0]	0,875
ОБ, см, Ме [Q25; Q75]	105,0 [97,0; 110,0]	108,0 [104,0; 112,0]	0,182
ОТ/ОБ, Ме [Q25; Q75]	1,1 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	0,300
ПАД, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	50,0 [40,0; 58,0]	45,0 [40,0; 60,0]	1,000
Лабораторные данные			
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	4800,0 [3600,0; 5250,0]	3200,0 [2310,0; 4340,0]	0,016
ОХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,4 [3,2; 3,5]	3,6 [3,1; 4,5]	0,065
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,1 [1,7; 2,2]	2,2 [1,8; 2,9]	0,726
ЛПВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,1 [0,8; 1,4]	1,0 [0,9; 1,0]	0,027
ЛПОНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,4; 0,6]	0,094
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,9]	0,108

Продолжение таблицы 48

Показатель	Наличие летального исхода n = 21	Отсутствие летального исхода n = 71	p
Глюкоза в 1-е сутки, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,5 [6,0; 6,6]	6,8 [6,2; 9,0]	0,077
HbA1c, %, Me [Q25; Q75]	6,2 [5,2; 6,4]	5,9 [5,5; 6,2]	0,291
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me [Q25; Q75]	58,3 [44,4; 66,0]	55,5 [45,7; 74,7]	0,270
Гемоглобин, г/л, Me [Q25; Q75]	135,0 [123,0; 145,0]	128,0 [113,0; 145,0]	0,605
Гематокрит, %, Me [Q25; Q75]	36,2 [34,5; 38,2]	35,2 [30,0; 39,5]	0,664
Сывороточное железо, мкмоль/л, Me [Q25; Q75]	11,3 [10,2; 19,4]	7,6 [6,0; 10,5]	0,002
Ферритин, нг/мл, Me [Q25; Q75]	90,9 [26,0; 99,0]	91,0 [29,8; 162,8]	0,369
вчСРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]	8,8 [5,5; 61,5]	10,9 [5,4; 13,5]	0,540
Мочевая кислота, Me [Q25; Q75]	380,0 [345,0; 549,0]	377,0 [324,0; 487,0]	0,133
Растворимый тромбомодулин, нг/мл, Me [Q25; Q75]	1364,0 [1364,0; 1621,0]	1498,0 [1307,0; 1775,0]	0,499
Липокалина-2, нг/мл, Me [Q25; Q75]	1,9 [1,7; 2,7]	2,2 [1,6; 3,3]	0,431
ИЛ-18, пг/мл, Me [Q25; Q75]	260,5 [182,0; 352,0]	266,0 [147,0; 423,0]	0,768
ИЛ-6, пг/мл, Me [Q25; Q75]	13,3 [13,3; 15,1]	16,5 [10,8; 25,5]	0,786
Инструментальные данные			
ФВ ЛЖ < 40, %, n (%)	8 (38,1)	27 (38,0)	0,802
ФВ ЛЖ 40–49, %, n (%)	9 (42,9)	8 (11,3)	0,003
ФВ ЛЖ ≥ 50 %, n (%)	4 (19,0)	36 (50,7)	0,009
ФВ ЛЖ по Симпсону, %, Me [Q25; Q75]	41,0 [39,0; 49,0]	37,0 [21,0; 56,0]	0,919

Продолжение таблицы 48

Показатель	Наличие летального исхода n = 21	Отсутствие летального исхода n = 71	p
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	-8,1 [-14,0; -4,4]	-8,7 [-13,4; -5,3]	0,740
СИ ЛЖ, л/мин/м ² , Me [Q25; Q75]	1,8 [1,2; 2,4]	2,2 [1,7; 2,8]	0,102
КДИ ЛЖ, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	63,0 [47,0; 99,0]	83,0 [55,0; 122,0]	0,025
КСИ ЛЖ, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	33,0 [24,0; 64,0]	58,0 [24,0; 95,0]	0,158
Индексированный объем ЛП, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	74,0 [61,0; 85,0]	66,0 [52,0; 85,0]	0,185
Индексированный объем ПП, мл/м ² , Me [Q25; Q75]	73,0 [69,0; 101,0]	57,0 [42,0; 77,0]	0,015
Индексированная площадь ПЖ в диастолу, см ² /м ² , Me [Q25; Q75]	14,2 [13,6; 15,3]	12,1 [9,5; 14,9]	0,002
ДЛА ср., мм рт. ст., Me [Q25; Q75]	33,0 [28,0; 36,0]	33,0 [28,0; 38,0]	0,411
ДЛА сист., мм рт.ст., Me [Q25; Q75]	52,0 [44,0; 56,0]	52,0 [44,0; 60,0]	0,360

При помощи однофакторного анализа определены факторы риска летального исхода, которые представлены в таблице 50. Стоит отметить, что у пациентов, не получающих терапию эмпаглифлозином, повышается риск смерти в 3,23 раза. В таблице 49 представлены результаты построения ROC-кривой, в итоге определены пороговые значения NT-proBNP (пг/мл), ЛПВП (ммоль/л), КДИ ЛЖ (мл/м²), индексированной площади ПЖ в диастолу (см²/м²), отклонение которых

свидетельствует о риске развития летального исхода в течение года после эпизода ОДСН (рисунки 24, 25, 26, 27).

Таблица 49 – Пороговые значения количественных показателей, ассоциированных с летальным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели ROC-кривой	Клинические показатели			
	NT- proBNP, пг/мл	ЛПВП, ммоль/л	КДИ ЛЖ, мл/м ²	Индексированная площадь ПЖ в диастолу, см ² /м ²
Пороговое значение	> 3200	> 1,11	≤ 75	> 13,4
Чувствительность, %	81,0	47,6	100,0	81,0
Специфичность, %	54,9	90,1	28,2	69,0
AUC	0,673	0,659	0,661	0,721
p	0,007	0,059	0,016	< 0,001
95 % ДИ	0,567–0,767	0,553–0,755	0,555–0,757	0,618–0,810

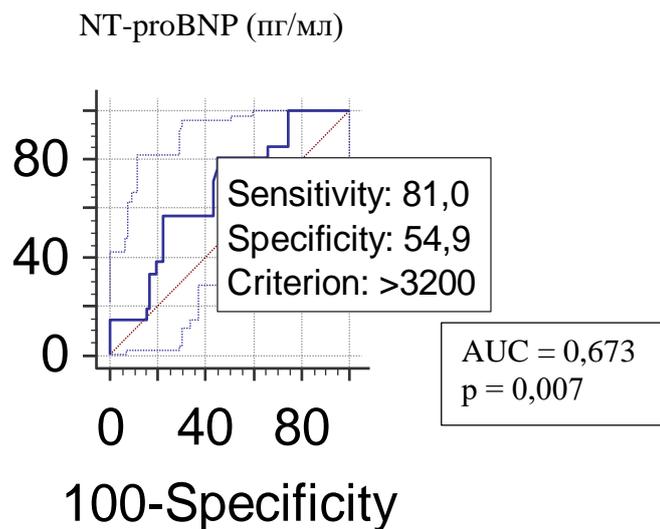


Рисунок 24 – ROC-кривая порогового значения NT-proBNP (пг/мл) при поступлении в стационар, ассоциированного с летальным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

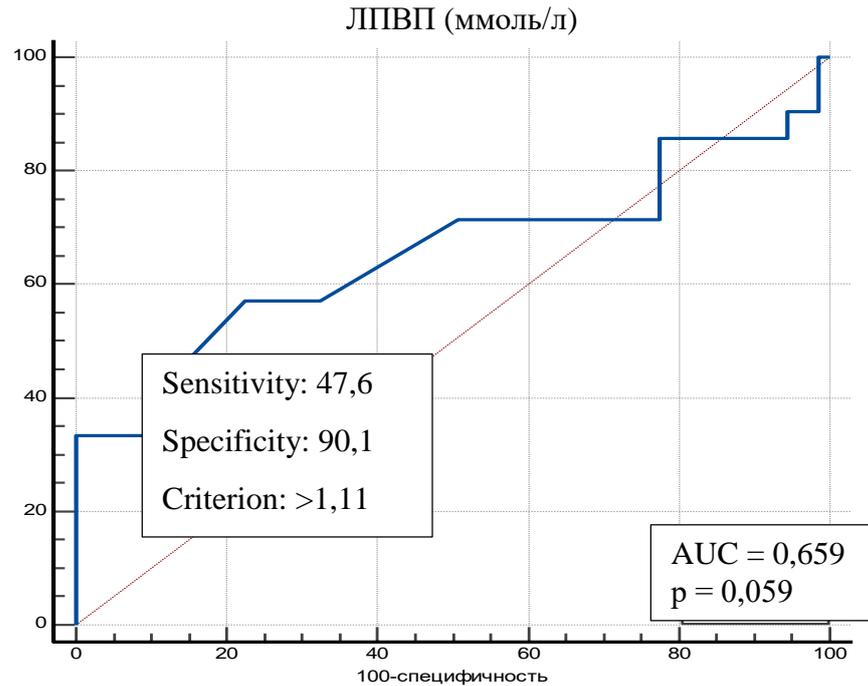


Рисунок 25 – ROC-кривая порогового значения ЛПВП (ммоль/л), ассоциированного с летальным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

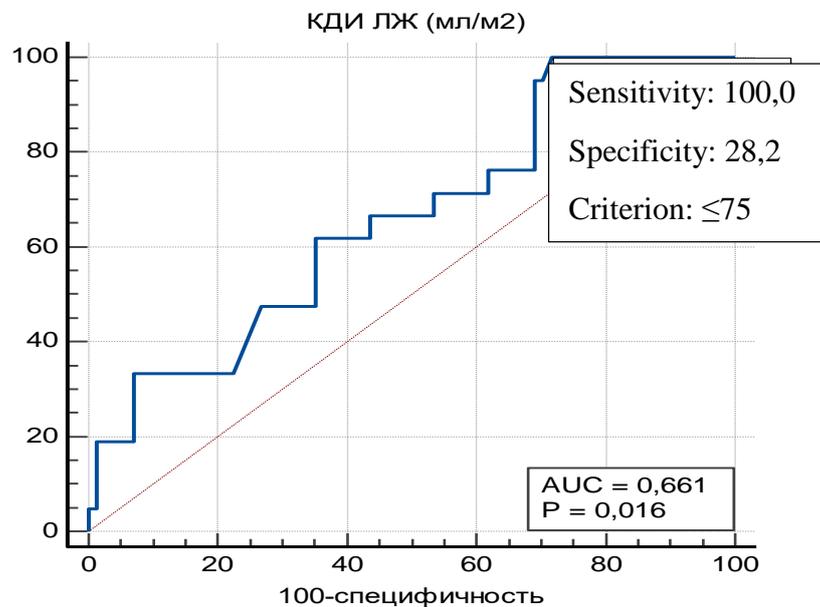


Рисунок 26 – ROC-кривая порогового значения КДИ ЛЖ (мл/м²), ассоциированного с летальным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

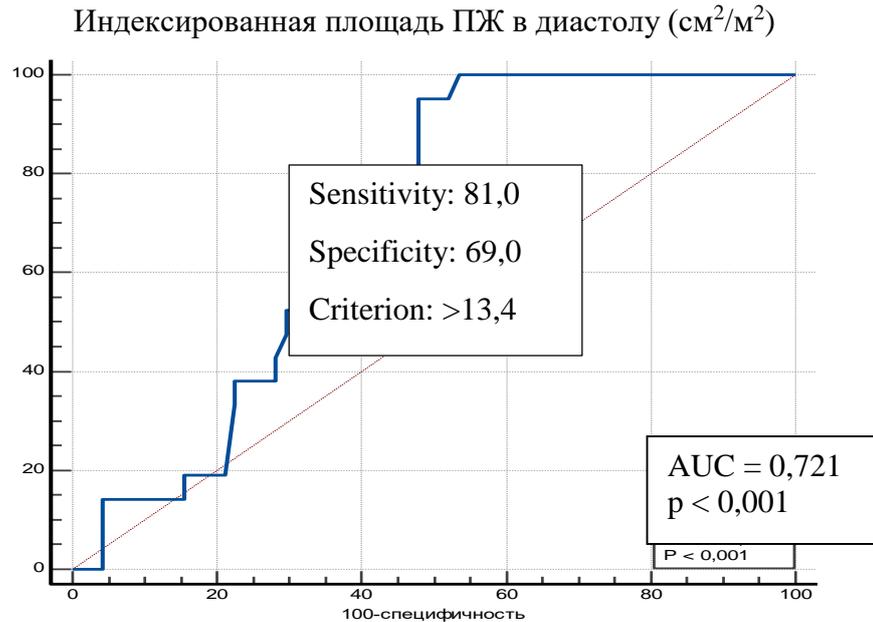


Рисунок 27 – ROC-кривая порогового значения индексированной площади ПЖ в диастолу ($\text{см}^2/\text{м}^2$), ассоциированного с летальным исходом в течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Таблица 50 – Однофакторный анализ для показателей, ассоциированных с летальным исходом в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели	Однофакторный анализ		
	ОШ	95 % ДИ	p
Прием эмпаглифлозина	0,31	0,108–0,891	0,030
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование	2,89	1,046–7,969	0,036
NT-proBNP > 3200, пг/мл	5,18	1,583–16,946	0,016
ЛПВП > 1,11, ммоль/л	4,96	1,699–14,468	0,003
КДИ ЛЖ ≤ 75 , мл/м ²	2,58	0,929–7,166	0,069
ФВ ЛЖ 40–49 %, n	5,91	1,899–18,375	0,001
Индексированная площадь ПЖ в диастолу > 13,4, $\text{см}^2/\text{м}^2$	9,47	2,850–31,420	< 0,001

Методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением вошли следующие факторы: прием эмпаглифлозина, факт госпитализации за 6 месяцев до включения в исследование, индексированная площадь ПЖ в диастолу ($\text{см}^2/\text{м}^2$). Более подробная информация с описанием 95 % ДИ, ОШ и других показателей представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Многофакторный анализ для показателей, ассоциированных с летальными исходами в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Показатели	Многофакторный анализ					
	ОШ	95 % ДИ	Коэффициент	Стандартная ошибка	Хи-Квадрат Вальда	p
Прием эмпаглифлозина	0,09	0,019–0,441	-2,405	0,809	8,824	0,003
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование	7,93	1,775 –35,455	2,071	0,764	7,349	0,007
Индексированная площадь ПЖ в диастолу > 13,4, $\text{см}^2/\text{м}^2$	18,50	4,045 – 84,649	2,918	0,776	14,149	<0,001
Константа	–	–	-2,741	–	–	–

Площадь под ROC-кривой для данной логистической регрессии равна 0,866, 95 % ДИ 0,779–0,928, $p < 0,001$ (рисунок 28).

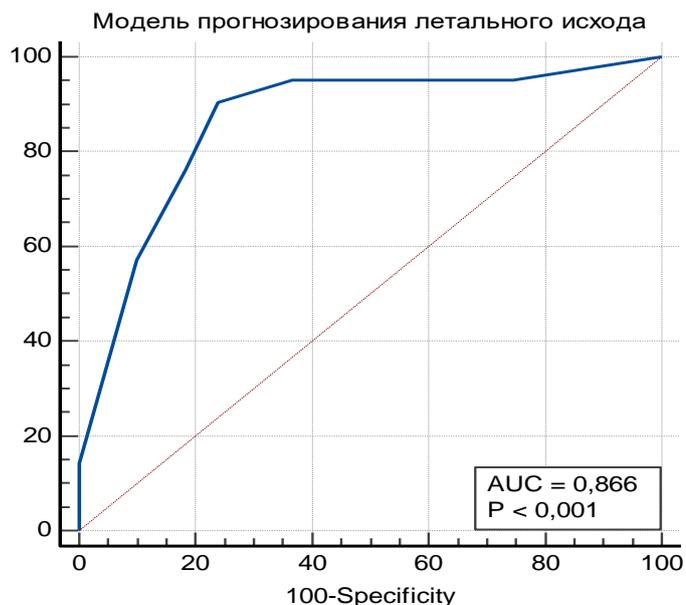


Рисунок 28 – ROC-кривая предикторов летальных исходов в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Анализ Каплана-Мейера показал расхождение кривых, отражающих дни дожития до любого неблагоприятного события (летального исхода и нефатального события) у пациентов с ОДСН в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение годового периода наблюдения с сокращением времени до развития неблагоприятного исхода среди больных, не получавших терапию эмпаглифлозином ($p = 0,042$) – рисунок 29. Важно подчеркнуть, что назначение эмпаглифлозина сопровождалось значимым уменьшением количества неблагоприятных исходов, начиная с первого месяца после ОДСН. Также отмечено, что в группе сравнения период дожития до летального исхода был существенно меньше, со значимостью межгруппового различия сразу после начала лечения эмпаглифлозином ($p = 0,018$) – рисунок 30.

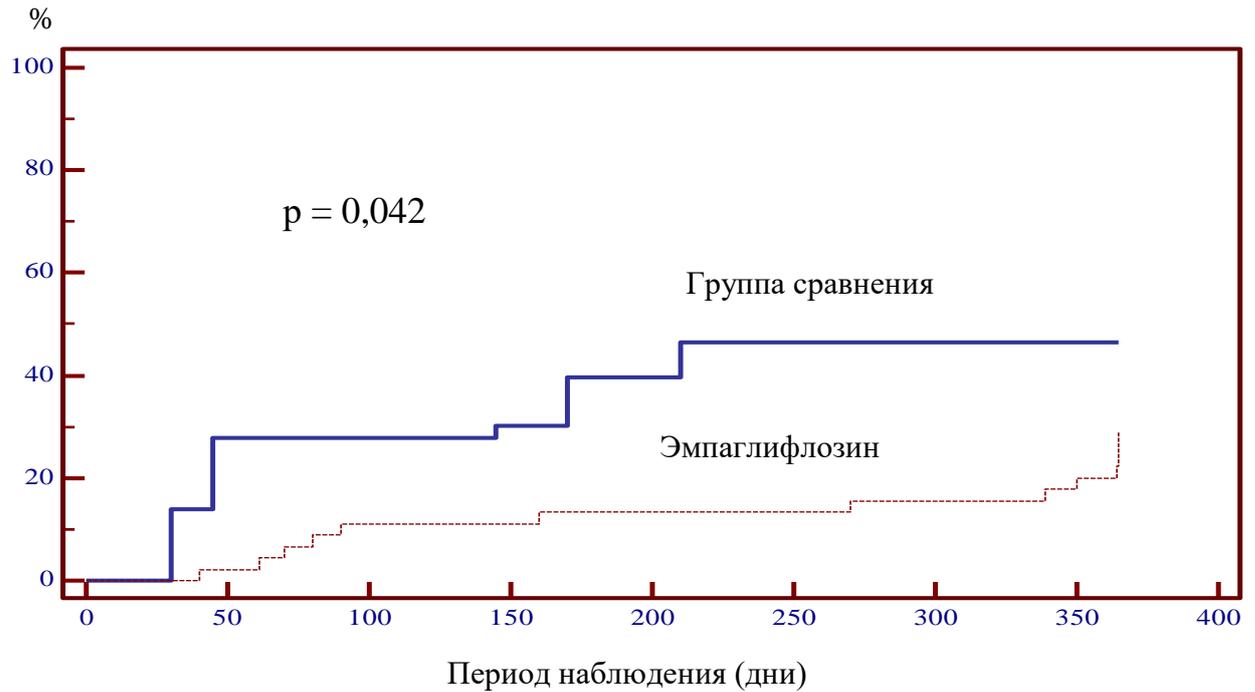


Рисунок 29 – Дни дожития до любого неблагоприятного события (летальный исход и нефатальное событие) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение годового периода наблюдения (анализ Каплана-Мейера)

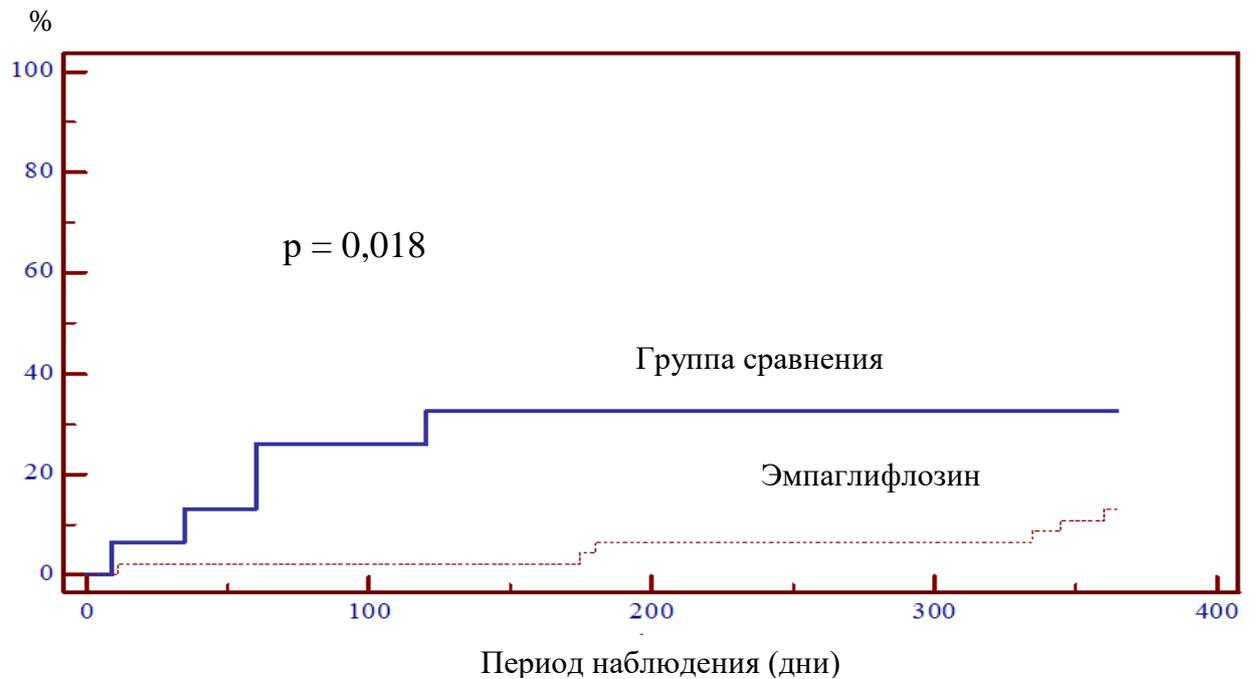


Рисунок 30 – Дни дожития до летального исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение годового периода наблюдения (анализ Каплана-Мейера)

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения в мире, охватывающая более 60 миллионов человек [129]. Важная особенность СН заключается в неуклонном прогрессировании, которое приводит к эпизодам декомпенсаций, определяющих одну из основных причин госпитализации среди больных ССЗ [98]. Пациенты с ОСН (ОДСН и ОСН de-novo) имеют существенные риски летального исхода в госпитальном периоде [44], а также сохраняют высокую вероятность развития неблагоприятных ССС в долгосрочной перспективе – до 12 месяцев после выписки из стационара [24, 43, 44, 61, 122, 166]. Отчасти эта ситуация связана со старением населения, усугублением коморбидного фона, которые существенно ухудшают прогноз [36, 48, 137]. При этом следует отметить, что имеющийся лечебный потенциал не всегда в полной мере реализуется у этих больных, с одной стороны, в виду объективных ограничений (наличия противопоказаний для некоторых препаратов, гемодинамической нестабильности пациентов, нарушений функции печени и почек), с другой стороны, из-за отсутствия информации о возможности использования ряда относительно новых групп лекарственных препаратов у пациентов с ОДСН. Вместе с тем, подходы к лечению этого критического состояния весьма консервативны, несмотря на существенные изменения терапии ХСН в последние годы, основными препаратами для лечения ОДСН, до недавнего времени, оставались петлевые диуретики и, опционально, инотропы. Однако имеющаяся доказательная база о положительном влиянии представителей класса ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозина и дапаглифлозина) на выживаемость пациентов с ХСН (независимо от ее фенотипа), множественные органопротективные эффекты на фоне оптимальной безопасности, явились предпосылками к рассмотрению глифлозинов для лечения пациентов с ОСН. Следует подчеркнуть, что начало данного исследования (в 2021 году)

произошло до изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОДСН, и, на тот момент времени, возможность лечения ингибиторами SGLT2 этих больных только изучалась в рамках продолжающихся клинических исследований (EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF, DELIVER) [71, 173, 189, 192, 194], результаты которых позволили сначала Европейскому, а затем Российскому кардиологическому обществу включить ингибиторы SGLT2 в схему лечения пациентов с ОДСН, но не ранее чем через 24 часа от начала декомпенсации, в качестве оптимальной медикаментозной терапии, доказавшей положительное влияние на течение и прогноз заболеваний, лежащих в основе ОДСН [37, 120, 121].

В проведенном исследовании изучена возможность лечения эмпаглифлозином пациентов с ОДСН, начиная с первых суток, при условии их гемодинамической стабильности.

Для формирования общей выборки пациентов, отвечающей условиям стабильности гемодинамики, в исследование не включались пациенты с ОСН de novo, причиной которой, в большинстве случаев, является инфаркт миокарда.

Большую часть участников проведенного исследования составили лица мужского пола (68,5 %), хотя по результатам ряда эпидемиологических исследований, среди этой категории пациентов преобладали женщины старших возрастных групп [24, 63]. Различие по половому составу пациентов, вероятно, связано с более молодым возрастом мужчин (63 [53; 70] года, у женщин – 66 [62; 71] лет), высокой частотой встречаемости ИБС – 55,4 % случаев в общей выборке, а также с преобладанием мужчин среди пациентов с СНнФВ – фенотипе, который отмечен у 47,8 % участников проведенного исследования. Такая фенотипическая особенность мужчин с СН совпадает с их описанием в других научных работах [53, 60, 131]. Также больные ОДСН характеризовались наличием факторов сердечно-сосудистого риска (АГ у 79,3 %, курения у 65,2 %, ожирения у 59,8 %, СД 2-го типа у 43,5 % пациентов) и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (перенесенными ИМ у 44,6 % и ОНМК у 7,6 %; нарушениями ритма сердца по типу ФП/ТП и желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) \geq IVA градации по

Лауну у 33,7 % и 90,2 % пациентов соответственно), наличием других заболеваний, которые оказывают влияние на течение и прогноз СН (анемии у 44,6 %, дефицита железа у 12,0 %, перенесенной инфекции COVID-19 у 36,9 %, ХБП у 37,0 %, бактериальной пневмонией застойного характера у 12,0 % пациентов). Стоит отметить, что диагностика дефицита железа до включения в исследование выполнена только 19,6 % пациентов из общей выборки; соответственно, у 80,4 % больных с ХСН не проводилась превентивная диагностика данного состояния, которое является потенциально коррегируемым фактором риска декомпенсаций ХСН и неблагоприятных исходов [33, 121]. Таким образом, пациенты с ОДСН характеризовались высокой коморбидностью, что совпадает с ранее представленными описаниями этих больных [24].

На момент включения в исследование 47,8 % пациентов соответствовали фенотипу низкой ФВ ЛЖ. Следующим по распространенности был фенотип СНсФВ – 33,7 %, и СНусФВ – 18,5 % больных. При этом у 41,3 % пациентов определены показания к ОТС, данный факт демонстрирует тяжесть больных изучаемой выборки. Стоит отметить, что в более крупных зарубежных и российских эпидемиологических исследованиях клинический портрет современного пациента с ОДСН, в большинстве случаев, соответствует фенотипу сохраненной ФВ [7, 24, 34, 63]. Как было отмечено выше, ведущей причиной развития ХСН у участников исследования явилась ИБС – 55,4 %, которая является одной из ведущих причин в мире [37, 121].

Основными факторами (или их комбинацией), провоцирующими декомпенсацию СН, явились: низкий комплаенс врачебным рекомендациям (медикаментозным и немедикаментозным – по модификации образа жизни) – в 47,8 %, несоответствующая клиническим рекомендациям терапия до развития декомпенсации ХСН – в 34,8 %, несоблюдение водно-солевого режима – 22,8 %, инфекционные заболевания (легочные и нелегочные) – в 19,6 %, неконтролируемая АГ – в 13,0 %. Реже встречались такие причины, как нарушения ритма сердца по типу ФП/ТП – в 8,7 %, анемия средней или тяжелой степени – в 7,6 %, прием запрещенных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП), антибактериальные препараты (АБП), антиретровирусная терапия (АРВТ) и других) – в 6,5 %, злоупотребление алкоголем – в 5,4 % случаев. В 10,9 % случаев причину декомпенсации СН установить не удалось. Проблема низкой приверженности пациентов и недостаточный охват базисной терапией ХСН актуальны в настоящее время и широко обсуждаются в развитых странах мира [19, 36, 50, 170]. Медикаментозная терапия ХСН в общей выборке до включения в исследование состояла из БАБ в 63,0 % случаев, из петлевого диуретика (торасемида) в 60,9 %, реже из препаратов группы блокаторов РААС (иАПФ/БРА/АРНИ – 52,2 %, АМКР – 22,8 %). Так как прием ингибиторов SGLT2 относился к критериям невключения в исследование, то всем 92-м участникам препарат ранее не назначался, даже несмотря на наличие СД 2-го типа у 43,5 %. Отсутствие в составе сахароснижающей терапии глифлозинов у пациентов с ХСН в анамнезе повысило риски неблагоприятных исходов, в данном случае эпизода ОДСН, что считается закономерным результатом по данным крупных исследований: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CVD-REAL Study [57, 66, 113, 200]. Полученные данные объясняют и высокую распространенность пациентов с наличием эпизодов ОДСН в анамнезе (84,8 % против 15,2 % случаев, при котором эпизод декомпенсации СН был первым на фоне стабильного течения ХСН), что характерно для этих больных [59].

На момент включения в исследование по клиническому проявлению более 50 % больных характеризовались застойными явлениями по обоим кругам кровообращения, при этом, чаще всего встречались отеки нижних конечностей (у 93,5 % пациентов) и венозный застой в легких (у 72,8 % больных). Существенно большее количество пациентов имели застойный тип гемодинамики с адекватной перфузией, 2,2 % соответствовали критерию «влажный-холодный». Случаев снижения САД менее 90 мм рт. ст. отмечено не было, что соответствует критериям включения. Учитывая определенные ограничения по гемодинамическим характеристикам при включении в исследование, клиническая картина больных отличалась от того фенотипа, который описывается в крупном регистровом исследовании ОРАКУЛ-РФ на российской популяции пациентов [24].

Стоит обратить внимание, что в первые сутки госпитализации, помимо симптоматической терапии ОДСН (парентеральные петлевые диуретики, вазодилататоры, оксигенотерапия) и коррекции коморбидной патологии (сахароснижающая терапия, ферротерапия всем пациентам с установленным дефицитом железа, назначение антибактериальных препаратов по показаниям), большей части пациентов была продолжена или инициирована базисная терапия ХСН в пероральной форме, улучшающая прогноз у больных с декомпенсацией СН [120]. В период набора пациентов в настоящее исследование (2021 год), в актуальных рекомендациях обозначены препараты группы иАПФ/БРА/АРНИ, БАБ и АМКР [120], доказавшие безопасность и положительное влияние на исходы у пациентов с ОДСН в научных работах [96, 145, 165]. Применение ингибиторов SGLT2 у данной категории больных было ограничено исследованиями с малым объемом выборки [142, 173, 185], либо наличием СД 2-го типа [194]. Результаты рандомизированного многоцентрового исследования EMPULSE [189] были опубликованы позднее. В итоге, назначение эмпаглифлозина в рамках проведенного исследования происходило вне официальной инструкции по медицинскому применению (off-label), но с учетом одобрения Локальным этическим комитетом лечебного и научно-исследовательского учреждения.

Впервые проведено исследование, которое оценивало безопасность и эффективность препарата после его назначения в первые 24 часа от момента госпитализации в стационар по поводу декомпенсации СН независимо от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ. Период инициации терапии эмпаглифлозином в проведенном проекте отличается от такового в исследовании EMPULSE [189], в котором лечение эмпаглифлозином начиналось в более поздние сроки госпитального периода (со 2–5-х суток, но не ранее 24 часов от момента госпитализации), после клинической стабилизации больного. Стоит обратить внимание, что в представленном исследовании критериев гемодинамической стабильности меньше, а минимальное пограничное значение САД для невключения в исследование достигает уровня 90 мм рт. ст., в отличие от клинического протокола EMPULSE, в котором отбор пациентов был ограничен

САД 100 мм рт. ст. [189], что позволило расширить исследуемую группу по тяжести состояния. Несмотря на более тяжелую группу больных, оптимальная медикаментозная терапия, которая обсуждалась выше, была инициирована в первые сутки у большинства – иАПФ/БРА/АРНИ у 96,7 %, БАБ и АМКР у 94,6 %, с последующим титрованием доз, что соответствует актуальной, в настоящее время, схеме ранней инициации терапии СН, предложенной авторами многих работ [135, 143, 177].

На фоне применения эмпаглифлозина с первых суток ОДСН к окончанию госпитального этапа лечения (7–12-м суткам) отмечена более выраженная положительная клиническая динамика: уменьшения частоты случаев асцита на 36,9 % по сравнению с 28,3 % у пациентов, не получающих эмпаглифлозин ($p = 0,022$); гидроторакса на 60,9 % по сравнению с 28,2 % соответственно ($p = 0,026$); более низкая степень выраженности венозного застоя в малом круге кровообращения ($p = 0,047$), что в свою очередь привело к полному купированию одышки в покое по сравнению с 6,5 % пациентов без эмпаглифлозина, у которых диспноэ сохранялось. Стоит отметить уменьшение случаев застойной пневмонии на 13,1 % на фоне приема эмпаглифлозина к окончанию госпитального периода ($p = 0,046$). У пациентов без приема ингибиторов SGLT2 отмечено появление новых случаев пневмонии застойного характера в 6,5 %, что может служить фактором неблагоприятного прогноза [24, 167]. Разница в частоте случаев периферических отеков стремилась к достоверной значимости в пользу меньшего значения в основной группе ($p = 0,053$). Назначение эмпаглифлозина с первых суток ОДСН (независимо от состояния углеводного обмена) было безопасным и не приводило к снижению САД менее 90 мм рт. ст., гипогликемии, кетоацидозу и острому почечному повреждению. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF [173] также была доказана безопасность препарата у данной категории пациентов, однако не было отмечено положительных клинических эффектов. В исследовании EMPULSE [189] помимо безопасности, доказаны клинические преимущества (по «первичной конечной точке»), которые касались количества смертей по любым причинам, по осложнениям СН и длительности периода до развития первого

осложнения, а также изменениям баллов по суммарной шкале симптомов опросника KCCQ через 90 дней (после декомпенсации СН), без учета эффективности диуретической терапии и длительности пребывания в стационаре, без подробной оценки динамики клинических проявлений ОДСН на основании объективных и инструментальных данных в госпитальном периоде лечения. В более современных научных работах информация о подробном сравнительном анализе клинической картины ОДСН на фоне применения ингибиторов SGLT2 в течение госпитализации также отсутствует [214].

В проведенном исследовании прием эмпаглифлозина сопровождался снижением суточной дозы фуросемида и сокращением длительности его парентерального (внутривенного) применения с увеличением отрицательного гидробаланса по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин (сроки перехода с парентерального на пероральный прием петлевого диуретика составили 7,0 [6,0; 8,5] и 8,0 [6,0; 9,0] суток соответственно, $p = 0,048$). Такие же класс-специфические эффекты были отмечены и в других небольших исследованиях [142, 185]. Так, Hallow K. M. с соавторами попытались объяснить механизм действия глифлозинов через математическую модель, проиллюстрировав эффект осмотического диуретика, который усиливает диурез в целом, способствует большему выведению жидкости из интерстициального пространства, чем из кровотока, что, в свою очередь, потенциально приводит к уменьшению застойных явлений при минимальном воздействии на объем циркулирующей крови, наполнение артерий и перфузию органов [213]. Эти положительные свойства имеют клиническое подтверждение через стабильные показатели фильтрационной функции почек, САД и электролитного баланса в проведенной работе и других исследованиях [87, 185, 191]. Закономерное снижение дозы петлевых диуретиков на фоне терапии ингибиторами SGLT2 при ОСН было также отмечено в небольшом ретроспективном анализе, проведенном в Японии [142].

В представленном исследовании на фоне применения эмпаглифлозина отмечено умеренное снижение САД и ДАД (без случаев гипотонии), что оказывает благоприятное действие на течение ОДСН (за счет снижения преднагрузки). В

группе сравнения отмечены более низкие показатели системного АД со случаями снижения САД < 90 мм рт. ст. у 15,2 % пациентов на 7–12-е сутки лечения. Установленная динамика АД в зависимости от лечения эмпаглифлозином подтверждает безопасность препарата при его назначении с первых суток госпитализации по поводу ОДСН. Влияние на АД, без эпизодов гипотонии, связано не только с гемодинамическими свойствами препарата через осмотический диурез, но и способностью благоприятного воздействия на эндотелиальную функцию за счет подавления оксидативного стресса [89, 198], а также вазодилатирующего действия через РКГ и калиевые каналы [102, 198].

Значимой разницы в продолжительности госпитализации в группах пациентов в зависимости от приема эмпаглифлозина не установлено (11 [8; 14] и 13 [9; 15] койко-дней соответственно, $p = 0,287$). Несмотря на это важно отметить более быстрое купирование симптомов ОДСН и клинических признаков застоя в течение короткого периода госпитализации (7–12 суток) с сохранением целевых параметров гемодинамики. В результате это позволило не только в ранние сроки оптимизировать медикаментозную терапию, но и начать ее титрацию еще в условиях стационара. Например, отмечена тенденция к более частому выбору АРНИ в основной группе (35,6 % против 16,3 % в группе сравнения, $p = 0,069$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о безопасности, хорошей переносимости и клинической эффективности эмпаглифлозина с 1-х суток госпитализации по поводу ОДСН (с более быстрым достижением эуволеми и стабильной гемодинамикой), позволяя инициировать более интенсивное лечение другими болезнью-модифицирующими препаратами на стационарном этапе оказания помощи. Это является очень важным моментом, так как способствует формированию высокой приверженности пациентов врачебным рекомендациям по лечению, обеспечивает преемственность в оказании помощи на госпитальном и амбулаторном этапах [138], в целом улучшая прогноз, что и было продемонстрировано в исследовании STRONG-HF (2022 год) [177]. По данным международной практики все еще сохраняется проблема высокой распространенности симптомов и признаков ОДСН к моменту выписки из

стационара [19]. Поэтому потребность в лечении, направленном на быстрое купирование острого состояния, улучшение качества жизни и сохранение благоприятного прогноза у пациента с ОДСН является крайне высокой.

Врачами Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», на базе которого проводился набор пациентов в исследование, были максимально соблюдены основные принципы по медикаментозному сопровождению пациентов с ОДСН [37, 120]. Помимо инициации основной терапии СН в первые сутки госпитализации, к моменту выписки из стационара предписанная для амбулаторного этапа терапия у большинства больных соответствовала актуальным рекомендациям: блокаторы РААС назначались в 100 % случаев, БАБ – более 90 %, АМКР – более 80 %. Важно отметить выполненный скрининг железодефицита в госпитальном периоде, однако не в полном соответствии с клиническими рекомендациями [37, 120]. Так, всем пациентам, не зависимо от наличия анемии, была проведена диагностика и коррекция дефицита железа (на основании уровня сывороточного железа и/или ферритина) с использованием, в большинстве случаев, препарата железа для внутривенного введения – железа карбоксимальтозата (выбор препарата обоснован его доказанной пользой у пациентов с СН) [33, 47, 126]. По данным рандомизированного исследования AFFIRM-ANF (2020 год) [47] было показано значимое уменьшение случаев первых госпитализаций, общего количества госпитализаций по поводу СН и летальных исходов от сердечно-сосудистых причин на фоне внутривенного применения железа карбоксимальтозата. По данным метаанализов [126] отмечено снижение количества госпитализаций по поводу ССЗ и ОДСН. Тем не менее, несмотря на полноту охвата пациентов терапией основного заболевания и коррекцию коморбидной патологии, частота летальных исходов на госпитальном этапе (в среднем 7–12 сутки) оставалась высокой – 4,3 %, без значимых различий между группами, что сопоставимо с ранее опубликованными данными [44].

На амбулаторном этапе, через 3 и 12 месяцев после ОДСН, большинство пациентов (74,3 %), принимавших эмпаглифлозин, соответствовали I или II ФК ХСН и преодолевали большее расстояние в ТШХ по сравнению с пациентами без приема препарата в госпитальном периоде (420,0 [300,0; 515,0] и 290,0 [190,0; 400,0] м, $p = 0,003$ – через 3 месяца и 395,0 [300,0; 478,0] и 305,0 [250,0; 390,0] м, $p = 0,004$ – через 12 месяцев). По данным мета-анализа 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2624 пациентов представлены результаты влияния ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозина и дапаглифлозина) на симптомы и функциональный статус пациентов с ХСН независимо от ее фенотипа и наличия СД 2-го типа, которые оценивались по данным ТШХ и опросника KCCQ [197]. В целом результаты показали значимые различия в ТШХ между пациентами, получавшими ингибитор SGLT2 и плацебо только в группе СНсФВ – MD 10,73 (95 % ДИ 1,08–20,39, $p = 0,03$), а также улучшение результатов по данным опросника по кардиомиопатии, в котором оценивались суммарный клинический показатель (KCCQ-OS) и показатель функционального статуса (KCCQ-CS) со значениями MD 4,06 (95 % ДИ 1,66–6,46, $p < 0,001$) и MD 5,18 (95 % ДИ 2,80–7,57, $p < 0,001$) соответственно. При анализе плацебо-контролируемого многоцентрового исследования DETERMINE, дапаглифлозин не улучшал функциональный статус пациентов по результатам ТШХ [81]. В исследовании EMPULSE [189] проводилась оценка только показателей качества жизни по KCCQ-TSS с достижением значимых различий по всем доменам в группе эмпаглифлозина через 90 дней после эпизода ОДСН, ТШХ не выполнялся. В исследовании с меньшим объемом выборки (84 пациента) фенотипа СНнФВ с отсутствием в анамнезе СД отмечено значимое улучшение функциональных возможностей при проведении ТШХ [114]. В представленном исследовании положительные результаты теста не зависели от фенотипа ХСН.

Охват оптимальной медикаментозной терапией пациентов с ХСН на амбулаторном этапе наблюдения имел умеренную тенденцию к снижению в обеих группах. Так, прием блокаторов РААС через 3 месяца после эпизода ОДСН снизился на 20 % в обеих группах, не превышая 90 % назначения через 6 и 12

месяцев. Прием БАБ достиг 100 % назначения только к 12-му месяцу. Терапию АМКР и петлевыми диуретиками получали более 80 % пациентов в течение всего периода исследования. Разницы в принимаемой терапии на амбулаторном этапе между группами сравнения не установлено, несмотря на акцентное внимание пациентам, получавшим эмпаглифлозин.

Через 12 месяцев на фоне лечения эмпаглифлозином пациентов с ОДСН отмечена положительная динамика структурно-функциональных параметров сердца: улучшение систолической функции в виде уменьшения глобальной продольной деформации (strain) ЛЖ (с $-7,9$ [$-11,8$; $-5,3$] до $-11,4$ [$-17,6$; $-9,7$] %, $p = 0,028$), тенденции к увеличению ФВ ЛЖ (по сравнению с исходными значениями) и значимого увеличения по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин ($48,0$ [$39,0$; $58,0$] против $31,0$ [$31,0$; $51,0$] %, $p = 0,037$); тенденция к увеличению СИ у пациентов, получавших эмпаглифлозин, со снижением этого показателя в группе сравнения и достижением значимой разницы к 12-му месяцу наблюдения ($2,7$ [$2,2$; $3,2$] против $2,2$ [$2,0$; $2,4$] л/мин/м², $p = 0,008$); более выраженное увеличение ИММ ЛЖ в группе без эмпаглифлозина ($210,0$ [$146,0$; $211,0$] против $161,0$ [$131,0$; $185,0$] г/м², $p = 0,015$). У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено уменьшение показателей КСИ (с $60,0$ [$25,0$; $75,0$] до $33,5$ [$22,0$; $60,0$] мл/м², $p = 0,015$) и КСО ЛЖ (с $124,5$ [$56,0$; $169,0$] до $71,5$ [$50,0$; $112,0$] см, $p = 0,009$), а также более низкие значения КДИ ($76,0$ [$58,0$; $104,0$] против $109,0$ [$62,5$; $162,0$] мл/м², $p = 0,026$) и КСИ ($41,0$ [$23,0$; $67,0$] против $67,0$ [$23,5$; $115,0$] мл/м², $p = 0,049$) к 6-му месяцу исследования по сравнению с пациентами без терапии ингибитором SGLT2. Объемы ЛП и ПП имели более низкие показатели в группе эмпаглифлозина (на 3-м и 6-м месяце для ЛП и на 7–12-е сутки для ПП). Установлены положительные изменения размеров и объемных показателей правых отделов сердца: отмечено увеличение ФИП ($47,0$ [$43,0$; $55,0$] и $41,5$ [$34,0$; $43,0$] % – в группе сравнения, $p < 0,001$) и меньшее значение индексированной площади ПЖ в диастолу ($8,4$ [$6,0$; $10,2$] и $10,1$ [$9,1$; $12,8$] см²/м² – в группе сравнения, $p = 0,025$). Полученные результаты положительного влияния на структуру и функцию сердца согласуются с данными в ранее выполненных исследованиях. Так, в слепом

плацебо-контролируемом исследовании EMPA-TROPISM (2021 год) авторы установили, что на фоне назначения эмпаглифлозина пациентам с СНнФВ в течение 6 месяцев улучшаются объемные параметры и масса миокарда ЛЖ, а также систолическая функция по уровню ФВ ЛЖ [114]. Снижение давления наполнения камер сердца коррелировало с более низким уровнем концентрации NT-proBNP на фоне приема эмпаглифлозина, что находит подтверждение и в настоящей работе: снижение концентрации NT-proBNP с достижением меньших значений через 3 месяца лечения эмпаглифлозином (163 [116; 340] и 655 [460; 990] пг/мл – в группе сравнения, $p < 0,001$). В другой научной работе Dhingra N. K. с соавторами провели мета-анализ 5 крупных контролируемых рандомизированных исследований с участием 408 пациентов с ХСН с наличием или отсутствием СД, в котором установили благоприятное влияние ингибиторов SGLT2 на массу миокарда ЛЖ, индексированную на площадь поверхности тела, которую оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии [181]. По данным другого систематического обзора, включающего результаты максимального количества научных работ с участием 1251 пациента, было показано положительное влияние глифлозинов на процессы ремоделирования сердца: систолическую и диастолическую функции, массу и объемы ЛЖ, при этом максимальный положительный эффект получали пациенты с СНнФВ [86]. Также доказано влияние глифлозинов на глобальную продольную деформацию ЛЖ у пациентов с нарушениями углеводного обмена [78]. Потенциальное влияние препарата на правые отделы сердца (как правило, на изолированную правожелудочковую недостаточность при врожденных пороках сердца) в настоящее время активно изучается, а полученный опыт ограничен малым объемом выборок с акцентом на переносимость ингибитора SGLT2 и краткосрочные исходы [204]. Так же выдвигаются гипотезы о положительном влиянии глифлозинов на легочную гемодинамику, что приводит к уменьшению дилатации правых отделов сердца [105, 205].

Благоприятное влияние на структуры и функции сердца связывают не только с гемодинамическими эффектами, но и с органопротекцией путем многокомпонентного влияния на окислительный стресс, воспаление,

эндотелиальную дисфункцию, дисбаланс ионного гомеостаза, аутофагию, адипокиновый профиль и фиброгенез, которое находит подтверждение в экспериментальных исследованиях *in vitro* и частично *in vivo* (более подробное описание механизмов представлено в подглавке 1.6.4) [54, 70, 101, 103, 107, 147]. В проведенном исследовании было установлено влияние эмпаглифлозина на прогрессирование СН, опосредованное несколькими потенциальными механизмами. В частности, установлено положительное влияние эмпаглифлозина на маркеры общего и абдоминального ожирения по сравнению с их исходными значениями. Через 12 месяцев лечения произошло значимое снижение ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) на 10 % [-0,12; -0,10], ОТ (см) на 7 % [-0,08; -0,03], что сопровождалось уменьшением отношения ОТ/ОБ на 5,7 %. Положительный метаболический ответ на терапию не зависел от спектра ФВ ЛЖ и статуса углеводного обмена, что сопоставимо с результатами других исследований [56]. Потеря жировой массы по антропометрическим данным находит свое отражение не только в «обратном ремоделировании» сердца (за счет стимулирования энергетической активности кардиомиоцитов через кетогенез), которое обсуждалось выше, но и в уменьшении активности воспалительного фона, а также инсулинорезистентности. В частности, на фоне применения эмпаглифлозина установлено снижение уровня мочевой кислоты (с 388 [334; 483] до 375 [310; 463] $\text{мкмоль}/\text{л}$, $p = 0,021$) и ИЛ-6 (с 15,4 [10,6; 25,5] до 8,7 [6,1; 13,2] $\text{пг}/\text{мл}$, $p = 0,001$) через 3 месяца лечения. Однако, несмотря на положительную динамику ИЛ-6 в обеих группах, показатель превышал верхний предел референсного значения. Авторы научных работ показали высокую распространенность устойчивого воспаления (повышенного уровня ИЛ-6, ИЛ-1 и др.) у пациентов с ХСН, особенно при наличии коморбидности [17, 32]. Так же было доказано, что существует корреляция между уровнем ИЛ-6 и неблагоприятным исходом [45]. Примечательно, что несмотря на исходную (на момент ОДСН) сопоставимость групп сравнения по уровню ИЛ-6, который в несколько раз превышал пороговое значение, уровень смертности в группе сравнения был существенно выше. На основании этих данных можно сделать вывод о благоприятном влиянии ингибиторов SGLT2 на прогноз, опосредованным

воздействием на воспалительный профиль после декомпенсации СН. Стоит подчеркнуть более приближенный к референсным значениям уровень ИЛ-6 только в основной группе. Ранее доказано, что увеличение ИЛ-6 даже на одну единицу было связано с более высоким риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистых и СН [45]. Динамика концентрации мочевой кислоты в исследовании отражала и была интерпретирована как изменения воспалительного статуса пациентов на фоне течения СН, ввиду отсутствия у больных подагры (в соответствии с ее критериями и данными анамнеза).

Уровень вчСРБ показал значимое снижение только в группе сравнения, при этом межгрупповых различий исходно и через 3 месяца после ОДСН не было. В сравнительном исследовании, оценивающем влияние ИЛ-6 и вчСРБ на риск ССЗ и СН (2024 год), показана более сильная связь ИЛ-6 с неблагоприятными исходами [64].

На фоне лечения эмпаглифлозином отмечен благоприятный контроль гликемии. Так, среди пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения эмпаглифлозином значение гликированного гемоглобина снизилось на 8,9 % и увеличилось на 3,1 % на другой сахароснижающей терапии.

Отдельного внимания заслуживает нефропротективный эффект эмпаглифлозина в виде увеличения СКФ на 14,3 мл/мин/1,73 м² (по сравнению с отрицательной динамикой снижения СКФ на 12,2 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) среди пациентов, не принимавших эмпаглифлозин) через 12 месяцев после эпизода ОДСН, а также снижения концентрации мочевины на 1,3 ммоль/л ($p = 0,011$) через 3 месяца, в отличие от группы сравнения, в которой отмечено увеличение показателя на 0,4 ммоль/л ($p = 0,048$). Улучшение почечных исходов было продемонстрировано во многих крупных рандомизированных исследованиях: DAPA-CKD [67], CREDENCE [87], EMPA-REG OUTCOME [112], EMPA-KIDNEY [203], CANVAS [57], EMPEROR-REDUCED [58], VERTIS [211], DECLARE-TIMI 58 [74] и других [97], что отражено в рекомендациях 2022 года по улучшению глобальных исходов при заболеваниях почек (KDIGO) [146]. В большинстве ранее проведенных исследований было показано, что на старте терапии ингибиторами

SGLT2 у пациентов с ХСН прослеживалась закономерная динамика временного снижения расчетной СКФ. При этом данные о влиянии препаратов на фильтрационную функцию почек у пациентов с ОСН весьма противоречивы [27, 88]. Так, в исследовании EMPAG-HF было отмечено отсутствие различий по маркерам функции почек у лиц с ОДСН в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение госпитального периода наблюдения [88], что соответствует результатам настоящего исследования. Вероятно, это связано с использованием более агрессивной диуретической терапии, гемоконцентрацией, влиянием застойного компонента на патогенез почечного повреждения у этих больных. Тем не менее результаты исследований указывают на необходимость назначения ингибиторов SGLT2 пациентам с ХБП разной этиологии, в том числе на фоне диабетической нефропатии [6, 97], что имеет существенное значение в проведенном исследовании, которое показало инертность в терапии у пациентов группы сравнения, и в результате снижение фильтрационной функции почек через 12 месяцев после ОДСН.

Помимо оценки почечной функции, проводился анализ маркеров почечного повреждения в течение 3-х месяцев после ОДСН. В итоге эмпаглифлозин не оказал влияния на ИЛ-18, однако в группе сравнения концентрация этого цитокина увеличилась к 3-му месяцу исследования (с 301 [147; 371] до 347 [138; 420] пг/мл, $p = 0,009$). Липокалин-2 показал значимое повышение концентрации в обеих группах, однако ее уровень не превышал порогового значения (не более 35,4 нг/мл по литературным источникам) [14]. Стоит принять во внимание данные о том, что ингибиторы SGLT2 на различных экспериментальных моделях недиабетической нефропатии могут демонстрировать разные, иногда противоположные, результаты. В некоторых случаях они проявляют свое благоприятное действие на почки, улучшая функциональные (креатинин и мочевины плазмы, СКФ, выведение белка с мочой) и анатомические параметры (масса почек, структурные нарушения клубочков и канальцев, воспалительная клеточная инфильтрация и окислительный стресс, интерстициальный фиброз) [186]. Однако в других случаях ингибиторы SGLT2 не оказывают защитного действия на почки [186]. Возможно, глифлозины

проявляют многообразные эффекты на разных животных моделях с заболеваниями почек различного генеза. И в любом случае, на эффект этих препаратов может влиять длительность заболевания и продолжительность лечения. Детальный анализ анамнеза ХБП (генез, длительность заболевания, структурные особенности по данным инструментальных методов обследования) в настоящем исследовании не проводился. Учитывая особенности течения ХБП с постоянным и неизбежным ее прогрессированием, можно предположить, что полученные результаты свидетельствуют о сдерживании темпов повреждения функционирующих нефронов (со снижением фильтрационной функции) в результате лечения эмпаглифлозином в виде отсутствия нарастания ИЛ-18 и удержания в референсном диапазоне липокалина-2. Важно отметить, что за весь период исследования эпизодов острого почечного повреждения зарегистрировано не было. Частота случаев протеинурии не имела различий между группами сравнения, признаков воспалительной реакции мочевыделительной системы не отмечено. Таким образом, применение эмпаглифлозина с первых суток госпитального периода лечения ОДСН сопровождалось улучшением фильтрационной функции почек и отсутствием инфекционных осложнений со стороны мочевыделительной и половой систем в течение 12 месяцев терапии.

Помимо оценки основных и альтернативных почечных показателей, дополнительно оценены уровни гемоглобина и гематокрита через 3 месяца после ОДСН. В группе эмпаглифлозина отмечено увеличение уровня гемоглобина и гематокрита ($p < 0,001$) с более высокими значениями в конце госпитального и на амбулаторном этапах. Повышенный уровень гематокрита на фоне применения ингибиторов SGLT2 можно рассматривать как суррогатный маркер снижения метаболического стресса в почках [149], а также как потенциальный маркер коррекции «почечной» анемии и, вероятно, дефицита железа через стимуляцию секреции эритропоэтина [83], независимо от возможного гемодинамического эффекта (диуретического действия с гемоконцентрацией) [73].

Анализ клинических исходов у пациентов в течение года после эпизода ОДСН показал, что максимально неблагоприятным является период первых 6-ти

месяцев с развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев). Меньшее количество всех неблагоприятных исходов отмечено у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином с первых суток ОДСН по сравнению с больными, не получавшими этот препарат (50,0 % и 84,8 %, $p = 0,001$), а также летальных исходов – 13,0 % и 32,6 % соответственно ($p = 0,047$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения разница по количеству неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3 % и 45,7 %, $p = 0,001$; 8,9 % и 32,4 %, $p = 0,009$), а через 12 месяцев не было установлено различий в зависимости от приема эмпаглифлозина с первых суток индексного события (ОДСН, включение в исследование). Группой российских [5] и зарубежных экспертов [212] в результате анализа всех исходов по периодам наблюдения также определены максимальные риски в течение первых 6 месяцев после ОДСН. Таким образом, полученные данные находят свое подтверждение в других исследованиях [5, 61, 212]. Следует отметить, что расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера (периода дожития до летального исхода) в группах, отличающихся приемом эмпаглифлозина, произошло сразу после начала лечения ($p = 0,018$). В отсутствии терапии эмпаглифлозином значимо сокращалось время до развития любого неблагоприятного события (летального исхода и нефатального события, $p = 0,042$) с расхождением кривых в течение первого месяца после ОДСН.

Многофакторное моделирование риска всех неблагоприятных ССС в течение года после ОДСН определило значение мужского пола и КДИ ЛЖ (на первые сутки ОДСН). Для развития летальных исходов – факта повторной декомпенсации СН в течение 6 месяцев до индексного события, отсутствия лечения эмпаглифлозином (с первых суток ОДСН), увеличения индексированной площади ПЖ в диастолу. Стоит обратить внимание на прямую связь между значением КДИ ЛЖ и риском неблагоприятных ССС. По данным ранее проведенных исследований отмечено, что пациенты с СНнФВ и дилатированными отделами сердца имели больший потенциал к обратному ремоделированию на фоне терапии ингибиторами SGLT2 [78, 86]. Полученные результаты могут найти объяснение в различных путях

передачи сигнала при ремоделировании у пациентов с разными фенотипа СН – для СНсФВ через маркеры воспаления, цитокиновый ответ и реорганизацию каркасного внеклеточного матрикса, для СНнФВ – это связь с клеточной пролиферацией и метаболизмом, биологические пути для пациентов с СНусФВ занимают промежуточную позицию между двумя фенотипами [141]. Было также доказано, что уменьшение степени дилатации ЛЖ приводит к улучшению прогноза [114]. Учитывая разные пути воздействия глифлозинов на процессы ремоделирования сердца в зависимости от диапазона ФВ ЛЖ, необходимо дальнейшее изучение каждого фенотипа в отдельно спланированных исследованиях.

Таким образом, назначение ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с первых суток ОДСН пациентам со стабильной гемодинамикой является безопасным и клинически эффективным с множеством положительных плеiotропных эффектов: гемодинамических, метаболических, нефропротективных и кардиопротективных (в виде положительных изменений структурно-функциональных параметров сердца). В результате этой терапии отмечено улучшение краткосрочного и среднесрочного прогноза: госпитального этапа, 3-х и 6-ти месяцев после ОДСН – периодах, которые являются максимально неблагоприятными по количеству исходов, включая летальные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более 60 миллионов человек в мире страдают ХСН, а ее распространенность продолжает увеличиваться с каждым годом [28, 129]. Важной особенностью ХСН является неуклонное прогрессирование состояния, которое неизбежно приводит к эпизодам декомпенсаций [98]. ОДСН определяет одну из основных причин госпитализаций, инвалидизации и летальных исходов среди больных с ССЗ, что увеличивает глобальную смертность и становится социально-экономической проблемой страны [31, 77, 98, 207]. Эта уязвимая группа пациентов, которая требует прицельного внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на улучшение прогноза жизни.

Несмотря на имеющийся потенциал медикаментозной терапии для лечения ОДСН [37, 121], включая ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин), прогноз у этих пациентов все еще остается неблагоприятным с неприемлемо высоким уровнем летальности и смертности как в госпитальном, так и в отдаленном периодах [122]. С одной стороны, это связано с инертностью в назначении оптимальной медикаментозной терапии в максимально ранние сроки госпитального этапа лечения по причине объективных ограничений (гемодинамической нестабильности, нарушений показателей почечной и печеночных функций, дисбаланса электролитов крови и кислотно-основного гомеостаза) [65]. С другой стороны, в клинической практике существуют трудности в объективной оценке клинической стабильности и готовности к эскалации терапии. Даже в основных крупных клинических исследованиях по изучению ОСН (PIONEER-HF, EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF) критерии гемодинамической стабильности для возможности старта терапии основными препаратами различались [165, 173, 189]. Безусловно, принципиально важными условиями современной медикаментозной терапии пациентов с ОДСН являются эффективность и безопасность.

В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка клинических, гемодинамических, метаболических эффектов эмпаглифлозина и влияние на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Исследование являлось проспективным сравнительным рандомизированным. Всего в исследование было включено 92 пациента (63 мужчин и 29 женщин, медиана возраста 66,0 [60,0; 70,0] лет) с ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности. Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты были распределены на 2 равночисленные группы. Первую группу (основную) составили 46 пациентов (33 мужчины и 13 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг и 25 мг (для ряда пациентов с СД 2-го типа) в дополнение к базисной терапии. Препарат назначали в первые 24 часа от момента поступления в стационар по поводу ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности и на протяжении 12 месяцев в последующем. Стоит подчеркнуть, что исходно, назначение эмпаглифлозина в рамках научного исследования происходило вне официальной инструкции по медицинскому применению препарата (off-label), но с учетом одобрения Локальным этическим комитетом лечебного и научно-исследовательского учреждения.

На этапе включения в исследование у всех пациентов проведен анализ медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из историй болезни) с подробной оценкой анамнеза заболевания и принимаемой терапии. Также всем пациентам на момент включения в исследование и рандомизации было проведено обследование по оценке клинических симптомов и признаков ОДСН (асцит, периферические отеки, венозный застой в легких (степень застоя, застойная пневмония), гидроторакс, потребность в ингаляции кислорода, одышка в покое, гидробаланс, САД, ДАД, ПАД, ЧСС, SpO₂ (сатурация, измеренная при помощи пульсоксиметра), а также антропометрических измерений, включая массу тела (кг), рост (см), ОТ (см), ОБ (см), расчет соотношения ОТ/ОБ, ИМТ (кг/м²); оценки лабораторных данных венозной крови с определением показателей ОАК, электролитов (калий, натрий, магний, кальций общий), КОС и газов крови (рН,

pCO₂, pO₂, HCO₃, BE_{act}, BE_b, SBC), случайного определения уровня глюкозы крови при поступлении, HbA_{1c}, показателей липидограммы (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), почечных (сывороточный креатинин с расчетом СКФ по формуле СКД EPI (2011), мочевины, ИЛ-18, липокалин-2/NGAL) и печеночных маркеров (АСТ, АЛТ, альбумин), ЛДГ, ГГТ, ЩФ, NT-proBNP, вчТропонина I, маркеров воспаления (вчСРБ, мочевиная кислота, ИЛ-6), показателей обмена железа (сывороточное железо, ферритин); инструментальной оценки структурно-функциональных параметров сердца методом трансторакальной ЭХО-КГ, доплерэхокардиографии и цветным доплеровским сканированием.

В период стационарного этапа лечения пациентам проводилась оценка динамики гидробаланса (расчетного показателя, который отражает разницу между поступлением жидкости в организм и ее выведением) в нескольких контрольных точках: 1, 2, 3, 5, 7–12-е сутки (приближенные сроки выписки из стационара) с оценкой динамики суточной дозы петлевого диуретика (фуросемида). Помимо основной парентеральной диуретической терапии фуросемидом, проводился анализ дополнительной терапии стимуляции диуреза (диакарб, внутривенное введение допамина в дозе 1–3 мкг/кг/мин при цифрах АД более 100/60 мм рт. ст.). Дополнительно в течение госпитального периода оценивалась основная медикаментозная терапия у пациентов с ОДСН и терапия фоновых заболеваний (СД 2-го типа и железодефицита). Перед выпиской из стационара (7–12-е сутки или вторая контрольная точка) проведена динамическая оценка клинических признаков СН (выраженность застойных явлений и признаки гипоперфузии), диуретической и основной терапии, антропометрических данных, лабораторных анализов крови (ОАК, показатели электролитного баланса, КОС, почечные и печеночные функциональные показатели, глюкоза венозной крови натощак, мочевиная кислота) и мочи, инструментальных данных (ЭКГ, ЭХО-КГ).

Через 3 месяца после начала исследования всем пациентам оценивали анамнестические (с анализом принимаемой терапии), антропометрические (ИМТ, ОТ, ОБ), инструментальные (ЭКГ, ЭХО-КГ) данные и часть лабораторных показателей (определение уровня гемоглобина и гематокрита, концентрации

глюкозы венозной крови натощак, HbA1c, NT-proBNP, маркеров воспаления и почечной функции, которые были описаны выше). Пациентам обеих групп без установленного диагноза СД 2-го типа проводился ПГТТ в целях диагностики нарушений углеводного обмена. Через 6 и 12 месяцев исследования у всех пациентов оценены анамнестические (включая анализ принимаемой терапии), антропометрические, инструментальные и лабораторные (концентрация сывороточного креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ) данные в динамике. На всем протяжении амбулаторного периода наблюдения (3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара) проводилась объективная оценка ФК ХСН с помощью ТШХ. Тест выполнили не все участники исследования: у 6 пациентов основной группы были ограничения в виде сопутствующей патологии (опорно-двигательного аппарата).

У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, в течение периода наблюдения (госпитальный и амбулаторный этап – 3, 6, 12 месяцев после ОДСН) проводилась оценка возникновения нежелательных явлений и побочных эффектов терапии. Гипогликемии, гипотонии, инфекции мочеполовой системы и мочевыделительной системы, кетоацидоза, крапивницы, спонтанных переломов, острого повреждения почек зарегистрировано не было.

На годовом этапе наблюдения у всех участников исследования проводился сбор сведений о развитии следующих событий: ОКС, ОНМК, хирургические вмешательства по поводу ССЗ (реваскуляризация миокарда, хирургическая коррекция порока сердца, использование сердечной ресинхронизирующей терапии и имплантируемого КДФ, имплантация ЭКС, ОТС), госпитализация по причине декомпенсации ХСН, смерть от ССС, смерть от любых причин, время до развития конечных точек (любых неблагоприятных событий, летальных, нефатальных исходов). Причиной всех летальных исходов была ОДСН. Нефатальные события были представлены повторной декомпенсацией СН и жизнеугрожающими нарушениями ритма – ФЖ.

Из группы эмпаглифлозина 37 (80,4 %) пациентов завершили исследование (зарегистрировано 6 летальных исходов по поводу ОДСН; в период с 3-го по 6-й

месяц наблюдения были исключены из исследования 3 пациента: двое отказались от дальнейшего участия, у одного установлено онкологическое заболевание); 31 (67,4 %) пациент из группы сравнения завершили годовое наблюдение (зарегистрировано 15 летальных исходов по поводу ОДСН). Таким образом, в окончательный анализ включены 92 пациента с 1-х суток ОДСН и до 6-го месяца наблюдения. С 6-го по 12-й месяц исследования анализ проводился на общей выборке из 89 человек (43 пациентов из основной и 46 – из группы сравнения).

На момент включения в исследование большую часть участников составили лица мужского пола (68,5 %) более молодого возраста, по сравнению с женщинами (у мужчин – 63 [53; 70] года, у женщин – 66 [62; 71] лет). Ведущей причиной ХСН в анамнезе среди пациентов общей выборки явилась ИБС – 55,4 %. По результатам анализа медицинской документации большинство участников исследования соответствовали II или III ФК ХСН по NYHA в течение 6 месяцев до включения в исследование – 62,0 % и 25,0 % соответственно; большая часть (84,8 %) уже имела эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе, при этом у 29,3 % отмечен факт госпитализации по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование. Оценка кардиоваскулярного риска показала, что такие факторы, как курение, дислипидемия, АГ, ожирение встречались более чем у 50 % больных, наличие в анамнезе СД 2-го типа отмечено у 43,5 % пациентов. Помимо разнообразия факторов сердечно-сосудистого риска, пациенты характеризовались отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (перенесенными ИМ у 44,6 % и ОНМК у 7,6 %; нарушениями ритма сердца по типу ФП/ТП и ЖЭС \geq IVA градации по Лауну у 33,7 % и 90,2 % пациентов соответственно), а также наличием других заболеваний, которые оказывают влияние на течение и прогноз СН (анемии у 44,6 %, дефицита железа у 12,0 % (при этом диагностика железодефицита до включения в исследование выполнена только 19,6 % пациентов из общей выборки), перенесенной инфекции COVID-19 у 36,9 %, ХБП у 37,0 %, бактериальной пневмонией застойного характера у 12,0 %, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у 9,8 % пациентов). Также 47,8 % больных соответствовали

фенотипу низкой ФВ ЛЖ, у 33,7 % был фенотип СНсФВ, у 18,5 % – СНусФВ. При этом у 41,3 % пациентов определены показания к ОТС.

Наиболее частыми причинами декомпенсации СН на момент включения в исследование явились несоблюдение рекомендаций по терапии/низкий комплаенс (41,3 %), несоответствующая клиническим рекомендациям терапия СН при сохраненной приверженности пациентов к лечению (34,8 %), несоблюдение водного режима (22,8 %). В составе медикаментозной терапии ХСН до эпизода острой декомпенсации отмечен прием иАПФ/БРА/АРНИ у 52,2 %, БАБ – у 63 %, АМКР – у 22,8 % и диуретиков (торасемида) – у 60,9 %. Так как прием ингибиторов SGLT2 относился к критериям невключения в исследование, то всем 92-м участникам препарат ранее не назначался, даже несмотря на наличие СД 2-го типа у 43,5 %, что уже не соответствовало актуальным для того временного периода клиническим рекомендациям [1].

По клиническим симптомам и признакам ОДСН более 50 % больных характеризовались застойными явлениями по обоим кругам кровообращения, при этом, чаще всего встречались отеки нижних конечностей (у 93,5 % пациентов) и венозный застой в легких (у 72,8 % больных). Существенно большее количество пациентов имели застойный тип гемодинамики с адекватной перфузией, 2,2 % соответствовали критерию «влажный-холодный». Случаев снижения САД менее 90 мм рт. ст. не было, что соответствует критериям включения. Уровень NT-proBNP достигал крайне высоких значений (3630,0 [2550,0; 4875,0] пг/мл).

При анализе «портрета» пациента с ОДСН в проведенном исследовании, а также принимая во внимание ранее опубликованные данные, можно выделить потенциальные факторы, которые спровоцировали декомпенсацию СН. Прежде всего, это выраженная коморбидность больных с разнообразием факторов сердечно-сосудистого риска и их последствиями [24], инертность в отношении превентивной диагностики фоновых заболеваний, которые являются потенциально коррегируемыми факторами риска декомпенсаций ХСН и неблагоприятных исходов [33, 121]. Так, 80,4 % больных с ХСН не проводилось скрининговое обследование на железодефицит. Проблема низкой приверженности пациентов и

недостаточный охват базисной терапией ХСН оказалась актуальна не только в настоящей работе, но и широко обсуждается в развитых странах мира, так как вносит существенный вклад в неблагоприятный прогноз этих больных [19, 36, 50, 170]. Отсутствие в составе сахароснижающей терапии ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСН и СД в анамнезе до включения в исследование повышает риски декомпенсации СН [57, 66, 113, 200], что было продемонстрировано и в настоящей работе. Стоит подчеркнуть наличие эпизодов ОДСН в анамнезе у большей части пациентов, которые являются одними из основных предикторов повторных декомпенсаций в будущем [59].

Первая задача исследования заключалась в оценке клинических, гемодинамических эффектов, влияния на диуретическую терапию и безопасность назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

На фоне применения эмпаглифлозина с первых суток ОДСН к окончанию госпитального этапа лечения (7–12-м суткам) отмечена более выраженная положительная клиническая динамика: уменьшения частоты случаев асцита на 36,9 % по сравнению с 28,3 % у пациентов, не получавших эмпаглифлозин ($p = 0,022$), гидроторакса на 60,9 % по сравнению с 28,2 % соответственно ($p = 0,026$), более низкая степень выраженности венозного застоя в малом круге кровообращения ($p = 0,047$), что в свою очередь привело к полному купированию одышки в покое по сравнению с 6,5 % пациентов без эмпаглифлозина, у которых диспноэ сохранялось. Стоит отметить уменьшение случаев застойной пневмонии на 13,1 % на фоне приема эмпаглифлозина к окончанию госпитального периода ($p = 0,046$).

В проведенном исследовании прием эмпаглифлозина сопровождался снижением суточной дозы фуросемида и сокращением длительности его парентерального (внутривенного) применения с увеличением отрицательного гидробаланса по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин (сроки перехода с парентерального на пероральный прием петлевого диуретика составили 7,0 [6,0;8,5] и 8,0 [6,0;9,0] суток соответственно $p = 0,048$). Важно подчеркнуть

безопасность лечения ингибитором SGLT2 пациентов с первых суток ОДСН, что находит подтверждение в стабильных показателях фильтрационной функции почек, САД и электролитного баланса. В группе сравнения отмечены более низкие показатели системного АД со случаями снижения САД < 90 мм рт. ст. у 15,2 % пациентов на 7–12-е сутки госпитального этапа лечения.

Значимой разницы в продолжительности госпитализации в группах пациентов в зависимости от приема эмпаглифлозина не установлено (11 [8; 14] и 13 [9; 15] койко-дней соответственно, $p = 0,287$). Несмотря на это, более быстрое купирование симптомов ОДСН и клинических признаков застоя в течение короткого периода госпитализации (7–12-е сутки) с сохранением целевых параметров гемодинамики на фоне применения эмпаглифлозина, позволило в ранние сроки инициировать оптимальную медикаментозную терапию СН и начать ее титрование еще в условиях стационара.

Таким образом, назначение эмпаглифлозина с первых суток ОДСН при отсутствии гемодинамической нестабильности пациентов (независимо от состояния углеводного обмена) было безопасным и не приводило к снижению САД менее 90 мм рт. ст., гипогликемии, кетоацидозу и острому почечному повреждению.

Второй задачей исследования явилась оценка клинических, метаболических (влияние на углеводный обмен и ожирение) и нефропротективных эффектов ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина через 3, 6 и 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Во всех контрольных точках амбулаторного этапа исследования (3, 6, 12 месяцев) пациенты из группы эмпаглифлозина преимущественно соответствовали I–II ФК ХСН, из группы сравнения – II–III ФК, что подтверждается результатами ТШХ с преодолением большего расстояния на фоне приема эмпаглифлозина (420,0 [300,0; 515,0] и 290,0 [190,0; 400,0] м, $p = 0,003$ – через 3 месяца и 395,0 [300,0; 478,0] и 305,0 [250,0; 390,0] м, $p = 0,004$ – через 12 месяцев).

Помимо положительного эффекта терапии на функциональный статус пациентов после ОДСН, были отмечены метаболические влияния. Так, до начала

исследования, 24,0 % больных из основной группы и 22,0 % из группы сравнения имели неудовлетворительные показатели углеводного обмена по уровню HbA_{1c}. Применение эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг и 25 мг (для пациентов с СД 2-го типа) в течение 3 месяцев привело к снижению уровня HbA_{1c} на 1,7 % (-12,5; 11,1) без случаев гипогликемии, по сравнению с группой сравнения, где данный показатель увеличился на 3,4 % (-5,4; 9,4). Среди пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения эмпаглифлозином отмечен более эффективный контроль гликемии в виде снижения уровня HbA_{1c} на 8,9 %, в отличие от группы сравнения, в которой показатель увеличился на 3,1 %. Однако профилактического действия препарата, в виде предотвращения новых случаев нарушений углеводного обмена, отмечено не было.

В проведенном исследовании установлено положительное влияние эмпаглифлозина на маркеры общего и абдоминального ожирения по сравнению с их исходными значениями. Через 12 месяцев лечения произошло значимое снижение ИМТ (кг/м²) на 10,0 % [-0,12; -0,10], ОТ (см) на 7,0 % [-0,08; -0,03], что сопровождалось уменьшением отношения ОТ/ОБ на 5,7 % независимо от значений ФВ ЛЖ и статуса углеводного обмена. В итоге, полученные метаболические эффекты способствовали снижению активности воспаления (в виде уменьшения концентрации мочевой кислоты, ИЛ-6) через 3 месяца лечения.

На фоне 12-месячной терапии эмпаглифлозином после эпизода ОДСН отмечено значимое увеличение СКФ на 14,3 мл/мин/1,73 м² (по сравнению с отрицательной динамикой в виде снижения СКФ на 12,2 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) среди пациентов, не принимавших эмпаглифлозин), а также снижения мочевины на 1,3 ммоль ($p = 0,011$) через 3 месяца, в отличие от группы сравнения (с увеличением на 0,4 ммоль/л, $p = 0,048$). Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии эмпаглифлозина по сдерживанию темпов повреждения функционирующих нефронов, что находит свое подтверждение в отсутствии нарастания ИЛ-18 и удержания в референсном диапазоне значений липокалина-2 – основных маркеров почечного повреждения. Еще одним из потенциальных нефропротективных механизмов ингибиторов SGLT2 является снижение

метаболического стресса в почках, что отражается в значимом повышении уровня гематокрита через 3 месяца терапии, как возможного суррогатного маркера данного процесса [149]. Другим важным компонентом снижения окислительного стресса в нефронах является нормализация воспалительного фона [152, 208], которая прослеживается в полученных результатах (снижение мочевой кислоты и ИЛ-6).

За весь амбулаторный период исследования случаев острого почечного повреждения зарегистрировано не было, частота выявления протеинурии не имела различий между группами, признаков воспалительной реакции мочевыделительной системы не отмечено. Таким образом, применение эмпаглифлозина с первых суток госпитального периода лечения ОДСН сопровождалось улучшением фильтрационной функции почек и отсутствием инфекционных осложнений со стороны мочевыделительной системы в течение 12 месяцев терапии.

Стоит отметить, что охват оптимальной медикаментозной терапией имел умеренную и сопоставимую тенденцию к снижению в обеих группах в течение всего амбулаторного периода наблюдения.

Третьей задачей исследования явилось определение структурно-функциональных изменений левых и правых отделов сердца на фоне терапии эмпаглифлозином через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

В проведенном исследовании терапия эмпаглифлозином у пациентов с ОДСН в течение 12 месяцев наблюдения оказывала положительное влияние на структурно-функциональные параметры сердца, которые, по данным различных авторов, могут быть связаны с гемодинамическими, метаболическими и кардиопротективными эффектами [54, 70, 99, 101, 103, 107, 147]. На фоне терапии отмечено улучшение систолической функции ЛЖ за счет значимого увеличения ФВ ЛЖ по сравнению с группой без препарата (48,0 [39,0; 58,0] против 31,0 [31,0; 51,0] %, $p = 0,037$), уменьшения глобальной продольной деформации (strain) (с -7,9 [-11,8; -5,3] до -11,4 [-17,6; -9,7] %, $p = 0,028$) и тенденция к увеличению СИ с

достижением более высоких значений к 12-му месяцу наблюдения по сравнению с группой контроля (2,7 [2,2; 3,2] против 2,2 [2,0; 2,4] л/мин/м², $p = 0,008$). Дополнительно эмпаглифлозин снижал ИММ ЛЖ (210,0 [146,0; 211,0] против 161,0 [131,0; 185,0] г/м², $p = 0,015$) и уменьшал объемные показатели ЛЖ: снижение уровня КСИ (с 60,0 [25,0; 75,0] до 33,5,0 [22,0; 60,0] мл/м², $p = 0,015$) и КСО (с 124,5 [56,0; 169,0] до 71,5 [50,0; 112,0] см, $p = 0,009$) внутри группы в течение 12 месяцев наблюдения, а также отмечены более низкие значения КДИ (76,0 [58,0; 104,0] против 109,0 [62,5; 162,0] мл/м², $p = 0,026$) и КСИ (41,0 [23,0; 67,0] против 67,0 [23,5; 115,0] мл/м², $p = 0,049$) к 6-му месяцу исследования, по сравнению с пациентами без терапии эмпаглифлозином. Объемы ЛП и ПП имели более низкие показатели в группе эмпаглифлозина (на 3-м и 6-м месяце для ЛП и на 7–12-е сутки для ПП). Были отмечены положительные влияния терапии на размеры ПЖ в виде достижения меньшего значения индексированной площади ПЖ в диастолу (8,4 [6,0; 10,2] и 10,1 [9,1; 12,8] см²/м² – в группе сравнения, $p = 0,025$), а также на его сократительную функцию за счет увеличения ФИП (47,0 [43,0; 55,0] и 41,5 [34,0; 43,0] % – в группе сравнения, $p < 0,001$). Полученные результаты положительного влияния на структуру и функцию сердца согласуются с данными ранее выполненных исследований [78, 86, 114, 181, 204]. Кроме того, в результате снижения давления наполнения камер сердца происходило уменьшение концентрации NT-proBNP с достижением меньших значений через 3 месяца лечения эмпаглифлозином (163 [116; 340] и 655 [460; 990] пг/мл – в группе сравнения, $p < 0,001$).

Четвертая задача исследования заключалась в определении наименее благоприятного периода и факторов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых событий после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, а также в оценке влияния эмпаглифлозина на прогноз.

В течение года после эпизода ОДСН было зарегистрировано 62 (67,4 %) неблагоприятных ССС, включающих летальные исходы (летальный исход и его причина (во всех случаях ОДСН) учитывались как 2 неблагоприятных события) и нефатальные события (случаи ОДСН и один случай жизнеугрожающего

нарушения ритма – ФЖ). В течение года наблюдения у 37 (40,2 %) пациентов отмечен неблагоприятный исход (с наличием одного или нескольких ССС), при этом у 21 (22,8 %) пациента наступил летальный исход и у 16 (17,4 %) больных зарегистрированы только нефатальные ССС (повторные госпитализации по поводу СН, нарушение ритма, потребовавшее реанимационных мероприятий). Группы сравнения различались по наличию неблагоприятных событий: 23 (50,0 %) случая отмечено в группе эмпаглифлозина и значительно больше – 39 (84,8 %, $p = 0,001$) среди пациентов без препарата. При сравнении количества лиц с неблагоприятными исходами установлены различия с тенденцией к статистической значимости (14 (30,4 %) среди принимавших эмпаглифлозин и 23 (50,0 %) пациента в группе сравнения, $p = 0,056$). При этом больных с летальным исходом было значительно меньше в группе лечения эмпаглифлозином по сравнению с его отсутствием – 6 (13,0 %) и 15 (32,6 %, $p = 0,047$) соответственно. Перед летальным событием все пациенты имели эпизоды декомпенсации СН, часть больных – повторные. По количеству участников исследования только с нефатальными событиями межгрупповых различий установлено не было – 8 (17,4 %) и 8 (17,4 %), $p = 0,783$.

Анализ клинических исходов у пациентов в течение года после эпизода ОДСН показал, что максимально неблагоприятным является период первых 6-ти месяцев с развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев), что соответствует ранее опубликованным результатам [5, 212]. Меньшее количество неблагоприятных исходов отмечено у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином с первых суток ОДСН, по сравнению с больными, не получавшими этот препарат (50,0 % и 84,8 %, $p = 0,001$), а также летальных исходов – 13,0 % и 32,6 % соответственно ($p = 0,047$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения разница по количеству неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3 % и 45,7 %, $p = 0,001$; 8,9 % и 32,4 %, $p = 0,009$), а через 12 месяцев не было установлено различий в зависимости от приема эмпаглифлозина. Примечательно, что расхождение кривых выживаемости Каплана-Мейера (периода дожития до летального исхода) в группах,

отличающихся приемом эмпаглифлозина, произошло сразу после начала лечения ($p = 0,018$). В отсутствие лечения эмпаглифлозином значительно сокращалось время до развития любого неблагоприятного события (летального исхода и нефатального события, $p = 0,042$) с расхождением кривых дожития, начиная с первого месяца после ОДСН.

С помощью многофакторного моделирования риска всех неблагоприятных ССС в течение года после острой декомпенсации СН установлены значимые предикторы: мужской пол и увеличение КДИ ЛЖ (на первые сутки ОДСН); для развития летальных исходов – факт повторной ОДСН в течение 6 месяцев до включения в исследование, отсутствие терапии эмпаглифлозином (с первых суток ОДСН), увеличение индексированной площади ПЖ в диастолу.

Таким образом, в ходе проведенного исследования продемонстрированы эффективность и безопасность, а также положительные плеiotропные свойства ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина в управлении рисками неблагоприятного течения заболевания у крайне сложной категории пациентов с ОДСН с первых суток госпитализации при условии их гемодинамической стабильности, независимо от фенотипа СН и состояния углеводного обмена.

ВЫВОДЫ

1. На фоне приема эмпаглифлозина у гемодинамически стабильных пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности к окончанию госпитального этапа лечения (7–12-е сутки) отмечена более выраженная положительная динамика: уменьшения частоты случаев гидроторакса на 36,9 % по сравнению с 28,3 % у пациентов, не получающих эмпаглифлозин ($p = 0,022$) и асцита – на 60,9 % по сравнению с 28,2 %, соответственно ($p = 0,026$). Назначение эмпаглифлозина с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности (независимо от состояния углеводного обмена) было безопасным и не приводило к развитию гипотонии, гипогликемии, кетоацидоза.

2. Прием эмпаглифлозина (в суточной дозе 10 мг) на фоне гемодинамической стабильности пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождался снижением суточной дозы фуросемида, сокращением длительности его парентерального применения и увеличением отрицательного гидробаланса по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин (сроки перехода с парентерального на пероральный прием петлевого диуретика составили 7,0 [6,0; 8,5] и 8,0 [6,0; 9,0] суток, соответственно $p = 0,048$).

3. Через 3 и 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности большинство больных (74,3 % и 74,2 %, соответственно), принимавших эмпаглифлозин, соответствовали I или II функциональному классу хронической сердечной недостаточности по NYHA и преодолевали большее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы по сравнению с пациентами без приема препарата (420,0 [300,0; 515,0] и 290,0 [190,0; 400,0] м, $p = 0,003$ – через 3 месяца и 395,0 [300,0; 478,0] и 305,0 [250,0; 390,0] м, $p = 0,004$). Отмечено значимое снижение концентрации NT-proBNP с достижением меньших значений через 3 месяца лечения эмпаглифлозином (163 [116; 340] и 655 [460; 990] – в группе сравнения, $p < 0,001$).

4. Через 12 месяцев лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности эмпаглифлозином отмечены значимые изменения антропометрических и биохимических показателей: снижение индекса массы тела на 10,7 %, окружности талии на 7,5 %, отношения окружности талии к окружности бедер на 5,7 % (по сравнению с исходным уровнем). Среди пациентов, не получавших эмпаглифлозин, индекс массы тела снизился на 1,3 %, окружность талии увеличилась на 4,6 %, отношение окружности талии к окружности бедер – увеличилось на 2,0 %. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа значение HbA1c снизилось на 8,9 % на фоне лечения эмпаглифлозином и увеличилось на 3,1 % на иной сахароснижающей терапии. Отмечен нефропротективный эффект эмпаглифлозина в виде увеличения СКФ на 14,3 мл/мин/1,73 м² (по сравнению с отрицательной динамикой снижения СКФ на 12,2 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) среди пациентов, не принимавших эмпаглифлозин) через 12 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

5. На фоне лечения эмпаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности отмечена положительная динамика структурно-функциональных параметров сердца: улучшение систолической функции в виде уменьшения глобальной продольной деформации (strain) левого желудочка (с -7,9 [-11,8; -5,3] до -11,4 [-17,6; -9,7] (%), $p = 0,028$), увеличения следующих параметров: фракции выброса левого желудочка (48,0 [39,0; 58,0] и 31,0 [31,0; 51,0] (%), $p = 0,037$), сердечного индекса к 12-му месяцу наблюдения (2,7 [2,2; 3,2] и 2,2 [2,0; 2,4] (л/мин/м²), $p=0,008$), а также фракции изменения площади правого желудочка (47,0 [43,0; 55,0] и 41,5 [34,0; 43,0] (%), $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин; более выраженное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка в группе без эмпаглифлозина (210,0 [146,0; 211,0] и 161,0 [131,0; 185,0] (г/м²), $p = 0,015$) и меньшее значение индексированной площади правого желудочка в диастолу (8,4 [6,0; 10,2] и 10,1 [9,1; 12,8] (см²/м²) – в группе сравнения, $p = 0,025$).

6. В течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности наименее благоприятным является период первых 6-ти месяцев с

развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев). Меньшее количество неблагоприятных исходов отмечено у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности по сравнению с больными, не получавшими препарат (50,0 % и 84,8 %, $p = 0,001$), а также летальных исходов – 13,0 % и 32,6 %, соответственно ($p = 0,047$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения разница по количеству неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3 % и 45,7 %, $p = 0,001$; 8,9 % и 32,4 %, $p = 0,009$), через 12 месяцев – не установлено различий в зависимости от приема эмпаглифлозина.

7. Многофакторное моделирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальных и нефатальных) в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности определило значение мужского пола и снижения конечно-диастолического индекса левого желудочка (на первые сутки острой декомпенсации сердечной недостаточности); для развития летальных исходов – факта повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до индексного события, отсутствия лечения эмпаглифлозином (с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности), увеличения индексированной площади правого желудочка в диастолу. Отсутствие эмпаглифлозина в терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, начиная с первого месяца, а летальных исходов с первых суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендован прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина (в дозе 10 мг/сут) с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при условии гемодинамической стабильности пациента (систолическое артериальное давление не менее 90 мм рт. ст., сохраненный диурез (не менее 4 мл в час), отсутствие показаний для инотропной поддержки).

2. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности необходимо учитывать следующие факторы риска неблагоприятного исхода: мужской пол, факт повторной декомпенсации в течение 6 месяцев до текущего ухудшения, структурные параметры сердца (конечно-диастолический индекс левого желудочка, индексированную площадь правого желудочка в диастолу).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП – антибактериальные препараты
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРВТ – антиретровирусная терапия
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВСС – внезапная сердечно-сосудистая смерть
- вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
- вчТропонин I – высокочувствительный тропонин I
- ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ДЛА – давление в легочной артерии
- ДЛА сист. – систолическое давление в легочной артерии
- ДЛА ср. – среднее давление в легочной артерии
- ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-1, 6, 18 – интерлейкин 1, 6, 18

ИМ – инфаркт миокарда
ИММ – индекс массы миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КДИ – конечно-диастолический индекс
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КДФ – кардиовертер-дефибриллятор
КМП – кардиомиопатия
КОС – кислотно-основное состояние
КСИ – конечно-систолический индекс
КСО – конечный систолический объем
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБ – окружность бедер
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОСН de-novo – впервые возникшая острая сердечная недостаточность
ОТ – окружность талии
ОТС – ортотопическая трансплантация сердца
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ – производные сульфонилмочевины

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

ТГ – триглицериды

ТК – трикуспидальный клапан

ТП – трепетание предсердий

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФИП – фракция изменения площади правого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – Фактор некроза опухоли-альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧД – частота дыхания

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ – эхокардиография

COVID-19 (CoronaVirus Disease-2019) – коронавирусная инфекция 2019 года

GSH (Glutathione) – глутатион

HbA1c – гликированный гемоглобин

H₂O₂ – пероксид водорода

HIF-1 α /HIF-2 α – факторы, индуцируемых гипоксией

ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1) – молекула клеточной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток

KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) – канзасский опросник для больных кардиомиопатией

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин-2

NHE 1 и 3 (Sodium-proton-exchanger subtype 1,3) – натрий-водородный обменник 1 (сердечный) и 3 (почечный)

NLPR3 (Neuronal NLR-family pyrin domain-containing protein 3) – криопирин

NO – оксид азота

NT-proBNP (N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide) – N-концевой пропептид натрийуретического гормона

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

PKG – протеинкиназа G

S' – тканевая доплерография движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана

sGC – растворимая гуанилатциклаза

SGLT 2 и 1 (Sodium-glucose co-transporter 2,1) – натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го и 1-го типов

SIRT1 – сиртуин-1

SpO₂ – насыщение крови кислородом, измеренное с помощью пульсоксиметра (сатурация)

Strain – систолическая глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка, выраженная в процентах (метод speckle tracking)

TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана в M-режиме

Tei индекс – расчетный показатель интегральной оценки глобальной функции правого желудочка

VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) – васкулярная молекула клеточной адгезии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans et al. // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – № 4. – С. 101–161.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным: Вып. 9 / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22 (1S1). – С. 1–144.
3. Анализ влияния на бюджет применения эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и недостижением целевой гликемии на фоне монотерапии метформином / С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 33–43.
4. Ведущие предикторы ранней и поздней госпитальной летальности среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и пути улучшения прогноза / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова [и др.] // Южно-Российский журн. терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 40–49.
5. Виноградова, Н. Г. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин // Кардиология. – 2020. – № 4. – С. 91–100.
6. Влияние эмпаглифлозина на фильтрационную функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству / А. А. Хорлампенко, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 6. – С. 63–68.
7. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника,

- диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Vol. 58 (4S). – P. 55–64.
8. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Г. П. Арутюнов, С. Л. Бабак, Ю. А. Васюк и др. – СПб., 2017. – 164 с.
 9. Здоровоохранение в России. 2021: Стат. сб. – М. : Росстат, 2021. – 171 с.
 10. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5: 3007.
 11. Кириленко, Н. П. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром / Н. П. Кириленко, Н. Н. Ильина // Профилактическая медицина. – 2022. – № 5. – С. 79–85.
 12. Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации / Д. П. Голубовская, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 126–133.
 13. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58 (6S). – С. 8–158.
 14. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) / А. В. Еремеева, В. В. Длин, А. А. Корсунский [и др.] // Нефрология. – 2018. – № 4. – С. 50–56.
 15. Корбут, А. И. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете / А. И. Корбут, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 75–84.

16. Кочергина, А. М. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: риски и новые способы управления / А. М. Кочергина, А. А. Хорлампенко // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 151–158.
17. Матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и маркеры воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. В. Резник, Е. С. Крупнова, М. А. Билинская [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 9. – С. 12–17.
18. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа / Д. П. Голубовская, В. Н. Каретникова, И. Р. Олейник, О. Л. Барбараш // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 606–613.
19. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков [и др.] // Кардиология. – 2021. – № 3. – С. 42–51.
20. Особенности клинической картины и исходов у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца с различным генезом сердечной недостаточности / А. Н. Костомаров, М. А. Симоненко, М. А. Федорова [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 7. – С. 15–19.
21. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению / И. В. Жиров, С. Н. Насонова, У. А. Халилова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 10. – С. 750–755.
22. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. Г. Арутюнов, Р. А. Башкинов, Т. И. Батлук [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 6–17.
23. Патофизиология острой сердечной недостаточности. что нового? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, С. Н. Насонова [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2016. – № 9. – С. 52–64.

24. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 5. – С. 12–21.
25. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / С. А. Бойцов, З. Н. Бланкова, О. Н. Свирида [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 19–28.
26. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца) / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, О. М. Моисеева [и др.] // Терапевтический арх. – 2022. – № 4. – С. 584–595.
27. Применение дапаглифлозина при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования. / К. В. Чарая, Д. Ю. Щекочихин, Т. В. Никифорова [и др.] // Кардиология. – 2023. – № 8. – С. 11–18.
28. Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса / А. В. Кольцов, В. В. Тыренко, А. М. Сарана [и др.] // Кардиология. – 2022. – № 12. – С. 50–56.
29. Салухов, В. В. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют / В. В. Салухов, М. Е. Котова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 61–74.
30. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки созданию, принципы организации, целевые группы / Е. В. Шляхто, Н. Э. Звартау, С. В. Виллевалде [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2019. – № 11. – С. 69–82.

31. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации / О. М. Драпкина, С. А. Бойцов, В. В. Омеляновский [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2021. – № 6: 4490.
32. Токмачев, Р. Е. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Р. Е. Токмачев, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко // Терапевтический арх. – 2016. – № 9. – С. 106–110.
33. Ускач, Т. М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности / Т. М. Ускач // Терапевтический арх. – 2022. – № 4. – С. 572–578.
34. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Рос. кардиолог. журн. – 2016. – № 8. – С. 7–13.
35. Хорлампенко, А. А. Пути повышения эффективности плановых чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Эффекты эмпаглифлозина : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Хорлампенко. – Кемерово, 2021. – 123 с.
36. 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. – № 4. – С. 4–14.
37. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – № 11. – Р. 311–374.
38. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк // Рос. кардиолог. журн. – 2021. – № 4: 4436.
39. Эффективность эмпаглифлозина при экспериментальной хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии / А. Н. Куликов, М. В.

- Краснова, Д. Ю. Ивкин [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 9–16.
40. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation / C. Ott, A. Jumar, K. Striepe [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 26.
41. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial / A. J. M. Brown, S. Gandy, R. McCrimmon [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (36). – P. 3421–3432.
42. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Tromp, W. Ouwerkerk, van D. J. Veldhuisen [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 10 (2). – P. 73–84.
43. Acute heart failure / M. Arrigo, M. Jessup, W. Mullens [et al.] // *Na.t Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 16.
44. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention / D. Farmakis, J. Parissis, J. Lekakis, G. Filippatos // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* – 2015. – Vol. 68 (3). – P. 245–248.
45. Adverse Outcomes Associated With Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / L. Mooney, C. E. Jackson, C. Adamson [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2023. – Vol. 16 (4): e010051.
46. ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload / W. Mullens, J. Dauw, P. Martens [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 387 (13). – P. 1185–1195.
47. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial / P. Ponikowski, B. A. Kirwan, S. D. Anker [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396 (10266). – P. 1895–1904.
48. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (10): e56-e528.

49. Angiotensin receptor/Neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical bedside / C. Sardu, M. Massetti, L. Scisciola [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2022. – Vol. 182: 106303.
50. ASIAN-HF investigators. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study / T. K. Teng, J. Tromp, W. T. Tay [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2018. – Vol. 6(9): e1008-e1018.
51. Azzam, O. Interaction between sodium-glucose co-transporter 2 and the sympathetic nervous system / O. Azzam, V. B. Matthews, M. P. Schlaich // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2022. – Vol. 31 (2). – P. 135–141.
52. Bailey, C. J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors / C. J. Bailey // *Diabetes Obes. Metab.* – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 1291–1298.
53. Bakhshaliev, A. B. Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure / A. B. Bakhshaliev, G. M. Dadashova, G. I. Bakhshalieva // *Ter. Arkh.* – 2015. – Vol. 87 (4). – P. 13–18.
54. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells / C. Xu, W. Wang, J. Zhong [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol. 152. – P. 45–59.
55. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Yagi, Y. Hirata, T. Ise [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 9. – P. 78.
56. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus / H. E. Bays, R. Weinstein, G. Law, W. Canovatchel // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – Vol. 22 (4). – P. 1042–1049.
57. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377 (7). – P. 644–657.
58. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143 (4). – P. 310–321.

59. Clinical and Economic Burden of Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event / J. Butler, L. M. Djatche, B. Sawhney [et al.] // *Adv. Ther.* – 2020. – Vol. 37 (9). – P. 4015–4032.
60. Clinical characteristics and 30-day outcomes in patients with acute decompensated heart failure: Results from Indian College of Cardiology National Heart Failure Registry (ICCNHFR) / P. B. Jayagopal, S. L. Sastry, V. Nanjappa [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2022. – Vol. 356. – P. 73–78.
61. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. Butler, M. Yang, M. A. Manzi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (8). – P. 935–944.
62. CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial / J. C. Trullàs, J. L. Morales-Rull, J. Casado [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44 (5). – P. 411–421.
63. Comparison of Characteristics and Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Admitted Under General Medicine and Cardiology Units / E. Suo, A. Driscoll, D. Dinh [et al.] // *Heart Lung. Circ.* – 2024. – Mar 7: S1443-9506(24)00046-5. Epub ahead of print.
64. Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: Findings from the MESA study / J. P. Ferreira, F. Vasques-Nóvoa, J. S. Neves [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2024. – Vol. 390: 117461.
65. Contemporary Data on the Status and Medical Management of Acute Heart Failure / M. A. Bazmpani, C. A. Papanastasiou, V. Kamperidis [et al.] // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2022. – Vol. 24 (12). – P. 2009–2022.
66. CVD-REAL Investigators and Study Group*. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol.136 (3). – P. 249–259.

67. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / H. J. L. Heerspink, B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383 (15). – P. 1436–1446.
68. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study / A. Solini, L. Giannini, M. Seghieri [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 138.
69. Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure – Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). *Clinical Trials.gov*. April 27, 2020 [Electronic resource]. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>. Accessed: 06.12.2021.
70. Dapagliflozin Attenuates Cardiac Remodeling in Mice Model of Cardiac Pressure Overload / L. Shi, D. Zhu, S. Wang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 32 (5). – P. 452–459.
71. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction / J. W. Cunningham, M. Vaduganathan, B. L. Claggett [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 80 (14). – P. 1302–1310.
72. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels / H. E. Bays, P. Sartipy, J. Xu [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2017. – Vol. 11 (2). – P. 450–458.
73. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis / H. Ghanim, S. Abuaysheh, J. Hejna [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105 (4): dgaa057.
74. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380 (4). – P. 347–357.
75. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction/ S. D. Solomon, J. J. V McMurray, B. Claggett [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 387 (12). – P. 1089–1098.

76. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients / I. C. Hwang, G. Y. Cho, Y. E. Yoon [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 69.
77. 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.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19 (9). – P. 1095–1104.
78. Dural, İ. E. Effects of 3 months of treatment with empagliflozin on left ventricle global longitudinal strain and myocardial mechano-energetic efficiency / İ. E. Dural, A. Sari, İ Ersoy // *Echocardiography.* – 2022. – Vol. 39 (8). – P. 1095–1100.
79. Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial / P. H. Lam, M. Packer, G. C. Fonarow [et al.] // *Am. J. Med.* – 2020. – Vol. 133(2): e25-e31.
80. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes / D. Matsutani, M. Sakamoto, Y. Kayama [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 73.
81. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials / J. J. V. McMurray, K. F. Docherty, R. A. de Boer [et al.] // *Circulation.* – 2024. – Vol. 149 (11). – P. 825–838.
82. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / J. C. Hsu, C. Y. Wang, M. M. Su [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9 (1): 15348.
83. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease / C. D. Mazer, G. M. T. Hare, P. W. Connelly [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (8). – P. 704–707.
84. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? / S. Verma, A. Garg, A. T. Yan [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39 (12): e212-e213.

85. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial / S. Verma, C. D. Mazer, A. T. Yan [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140 (21). – P. 1693–1702.
86. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis / N. Zhang, Y. Wang, G. Tse [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 28 (17). – P. 1961–1973.
87. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial / B. L. Neuen, M. Oshima, V. Perkovic [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (48). – P. 4891–4901.
88. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF) / P. C. Schulze, J. Bogoviku, J. Westphal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146 (4). – P. 289–298.
89. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes / R. Chilton, I. Tikkanen, C. P. Cannon [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1180–1193.
90. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial / J. Jensen, M. Omar, C. Kistorp [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 106–116.
91. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study / N. D. Cohen, S. J. Gutman, E. M. Briganti, A. J. Taylor // *Intern. Med. J.* – 2019. – Vol. 49 (8). – P. 1006–1010.
92. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, L. Xu, D. Tian [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 458–462.
93. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2 (9). – P. 1025–1029.

94. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure / J. Kolwelter, A. Bosch, S. Jung [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8 (6). – P. 5327–5337.
95. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial / Z. L. Cox, S. P. Collins, M. Aaron [et al.] // *Am. Heart J.* – 2021. – Vol. 232. – P. 116–124.
96. Efficacy and Safety of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER trial): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Asakura, S. Ito, T. Yamada [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 8 (2). – P. 108–117.
97. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of Recent Evidence / J. Lv, L. Guo, R. Wang, J. Chen // *Kidney Dis (Basel).* – 2023. – Vol. 9 (5). – P. 326–341.
98. Emmons-Bell, S. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review / S. Emmons-Bell, C. Johnson, G. Roth // *Heart.* – 2022. – Vol. 108 (17). – P. 1351–1360.
99. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. / C. G. Santos-Gallego, J. A. Requena-Ibanez, R. San Antonio [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (15). – P. 1931–1944.
100. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure / N. J. Byrne, N. Matsumura, Z. H. Maayah [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 13 (1): e006277.
101. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. / A. Baartscheer, C. A. Schumacher, R. C. Wüst [et al.] // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60 (3). – P. 568–573.
102. Empagliflozin dilates the rabbit aorta by activating PKG and voltage-dependent K⁺ channels / M. S. Seo, H. S. Jung, J. R. An [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 403: 115153.

103. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure / S. Pabel, S. Wagner, H. Bollenberg [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20 (12). – P. 1690–1700.
104. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study / M. Rau, K. Thiele, N. K. Hartmann [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 6.
105. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial / M. E. Nassif, M. Qintar, S. L. Windsor [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143 (17). – P. 1673–1686.
106. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / K. A. Connelly, Y. Zhang, A. Visram [et al.] // *JACC Basic. Transl. Sci.* – 2019. – Vol. 4 (1). – P. 27–37.
107. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation / D. Kolijn, S. Pabel, Y. Tian [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2021. – Vol. 117 (2). – P. 495–507.
108. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects / M. Griffin, V. S. Rao, J. Ivey-Miranda [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (11). – P. 1028–1039.
109. Empagliflozin increases plasma levels of campesterol, a marker of cholesterol absorption, in patients with type 2 diabetes: Association with a slight increase in high-density lipoprotein cholesterol / T. Jojima, S. Sakurai, S. Wakamatsu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 331. – P. 243–248.
110. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes / A. Yasui, G. Lee, T. Hirase [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9 (2). – P. 863–871.
111. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy / C. Irace, F. Casciaro, F. B. Scavelli [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 52.

112. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes / C. Wanner, S. E. Inzucchi, J. M. Lachin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (4). – P. 323–334.
113. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373 (22). – P. 2117–2128.
114. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / C. G. Santos-Gallego, A. P. Vargas-Delgado, J. A. Requena-Ibanez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77 (3). – P. 243–255.
115. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385 (16). – P. 1451–1461.
116. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 1342–1356.
117. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. / V. L. Belmar, E. R. Galabina, Bada da J. Silva [et al.] // *Nefrologia (Engl Ed)*. – 2019. – Vol. 39 (3). – P. 277–286.
118. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.
119. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 111–188.
120. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.

121. ESC Scientific Document Group. 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.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44 (37). – P. 3627–3639.
122. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, A. Mebazaa, A. P. Maggioni [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (11). – P. 1338–1352.
123. EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial / A. S. Desai, S. D. Solomon, A. M. Shah [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322 (11). – P. 1077–1084.
124. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure / K. C. Bedi, N. W. Snyder, J. Brandimarto [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133 (8). – P. 706–716.
125. Exploring the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: Expanding Horizons Beyond Diabetes Management / A. Fatima, S. Rasool, S. Devi [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol.15 (9): e46243.
126. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis / M. S. Khan, M. S. Usman, S. von Haehling [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 3392–3400.
127. Fonseca-Correa, J. I. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review / J. I. Fonseca-Correa, R. Correa-Rotter // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8: 777861.
128. Gallo, L. A. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences / L. A. Gallo, E. M. Wright, V. Vallon // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2015. – Vol. 12 (2). – P. 78–89.
129. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354

- diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392 (10159). – P. 1789–1858.
130. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah, C. O. Johnson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (25). – P. 2982–3021.
131. Gender Effect on Clinical Profiles, Pharmacological Treatments and Prognosis in Patients Hospitalized for Heart Failure / L. Fazzini, M. Casati, A. Martis [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13 (3). – P. 881.
132. Gilbert, R. E. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? / R. E. Gilbert // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86 (4). – P. 693–700.
133. Gliflozins Have an Anti-Inflammatory Effect on Renal Proximal Tubular Epithelial Cells in a Diabetic and Inflammatory Microenvironment In Vitro / B. Koch, D. C. Fuhrmann, R. Schubert [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24 (3): 1811.
134. Greenberg, B. Medical Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / B. Greenberg // *Korean Circ. J.* – 2022. – Vol. 52 (3). – P. 173–197.
135. 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 Cardiol.* – 2021. – Vol. 6 (7). – P. 743–744.
136. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (7). – P. 808–817.
137. Heart Failure Statistics in Korea, 2020: A Report from the Korean Society of Heart Failure / J. J. Park, C. J. Lee, S. J. Park [et al.] // *Int. J. Heart Fail.* – 2021. – Vol. 3 (4). – P. 224–236.

138. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF) / G. Savarese, T. Kishi, O. Vardeny [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2023. – Vol. 11 (1). – P. 1–14.
139. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors / F. Formiga, D. Chivite, N. Manito [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 120 (2). – P. 237–241.
140. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial / S. E. Inzucchi, B. Zinman, D. Fitchett [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41 (2). – P. 356–363.
141. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction / J. Tromp, B. D. Westenbrink, W. Ouwerkerk [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (10). – P. 1081–1090.
142. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure / T. Kambara, R. Shibata, H. Osanai [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 13: 1753944719894509.
143. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization / A. A. Bhagat, S. J. Greene, M. Vaduganathan [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 1–12.
144. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study / T. Fukuda, R. Bouchi, M. Terashima [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2017. – Vol. 8 (4). – P. 851–861.
145. KCHF Study Investigators. Lower In-Hospital Mortality With Beta-Blocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y. Tamaki, H. Yaku, T. Morimoto [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10 (13): e020012.
146. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 102(5S): S1-S127.
147. Lee, T. M. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts /

- T. M. Lee, N. C. Chang, S. Z. Lin // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 104. – P. 298–310.
148. Lesyuk, W. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016 / W. Lesyuk, C. Kriza, P. Kolominsky-Rabas // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 74.
149. Li, J. New insights and advances of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure / J. Li, L. Zhou, H. Gong // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9: 903902.
150. Lung Ultrasound-Guided Emergency Department Management of Acute Heart Failure (BLUSHED-AHF): A Randomized Controlled Pilot Trial / P. S. Pang, F. M. Russell, R. Ehrman [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9 (9). – P. 638–648.
151. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study / R. Bouchi, M. Terashima, Y. Sasahara [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 32.
152. Lytvyn, Y. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes / Y. Lytvyn, B. A. Perkins, D. Z. Cherney // *Can. J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 39 (3). – P. 239–246.
153. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.] // *Diabetologia.* – 2022. – Vol. 65 (12). – P. 1925–1966.
154. McMurray, J. J. V. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine / J. J. V. McMurray, M. Packer // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143 (9). – P. 875–877.
155. Miller, R. J. H. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / R. J. H., Miller, J. G. Howlett, N. M Fine // *Can. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 37 (4). – P. 632–643.
156. National Heart Lung and Blood Institute Heart Failure Clinical Research Network. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF

- Randomized Clinical Trial / J. Butler, K. J. Anstrom, G. M. Felker [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2 (9). – P. 950–958.
157. Nephrolithiasis and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials / C. Cosentino, I. Dicembrini, B. Nreu [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 155: 107808.
158. Nieto-Martínez, R. Cardiometabolic risk: New chronic care models / R. Nieto-Martínez, J. P. González-Rivas, J. I. Mechanick // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2021. – Vol. 45 (S2). – P. 85–92.
159. Packer, M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors / M. Packer // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (4). – P. 618–628.
160. Packer, M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis / Packer M. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2018. – Vol. 20 (6). – P. 1361–1366.
161. Packer, M. Mechanistic and Clinical Comparison of the Erythropoietic Effects of SGLT2 Inhibitors and Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Anemia / M. Packer // *Am. J. Nephrol.* – 2023. – Vol. 16. Epub ahead of print.
162. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – Vol. 371 (11). – P. 993–1004.
163. Pereira, M. J. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity / M. J. Pereira, J. W. Eriksson // *Drugs.* – 2019. – Vol. 79 (3). – P. 219–230.
164. Phase 3 DREAM-HF Trial of Mesenchymal Precursor Cells in Chronic Heart Failure / K. M. Borow, A. Yaroshinsky, B. Greenberg, E. C. Perin // *Circ. Res.* – 2019. – Vol. 125 (3). – P. 265–281.
165. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure / E. J. Velazquez, D. A. Morrow, A. D. DeVore [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380 (6). – P. 539–548.

166. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study / J. Tromp, S. Bamadhaj, J. G. F. Cleland, C. E. Angermann [et al.] // *Lancet Glob. Health.* – 2020. – Vol. 8 (3): e411-e422.
167. Predictors and prognostic implications of hospital-acquired pneumonia in patients admitted for acute heart failure / M. Polovina, M. Tomić, M. Viduljević [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10: 1254306.
168. Prognostic Implications of Early and Midrange Readmissions After Acute Heart Failure Hospitalizations: A Report From a Japanese Multicenter Registry / H. Kitakata, T. Kohno, S. Kohsaka [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9 (10): e014949.
169. PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / J. L. Januzzi, M. F. Prescott, J. Butler [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322 (11). – P. 1085–1095.
170. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry / M. Komajda, M. R. Cowie, L. Tavazzi [et al.] // *Eur J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19 (11). – P. 1414–1423.
171. Ramírez-Rodríguez, A. M. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes / A. M. Ramírez-Rodríguez, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2020. – Vol. 128 (8). – P. 506–511.
172. Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The IDDIA Trial / C. Y. Shim, J. Seo, I. Cho [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143 (5). – P. 510–512.
173. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart

- failure (EMPA-RESPONSE-AHF) / K. Damman, J. C. Beusekamp, E. M. Boorsma [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (4). – P. 713–722.
174. RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure / K. Swedberg, J. B. Young, I. S. Anand [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (13). – P. 1210–1219.
175. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. / D. Z. Cherney, B. A. Perkins, N. Soleymanlou [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129 (5). – P. 587–597.
176. Reviewing the Modern Therapeutical Options and the Outcomes of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure / D. C. Iovanovici, S. G. Bungau, C. M. Vesa [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (19): 11336.
177. 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.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400 (10367). – P. 1938–1952.
178. Setoguchi, S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure / S. Setoguchi, L. W. Stevenson, S. Schneeweiss // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154 (2). – P. 260–266
179. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor / Y. Ye, M. Bajaj, H. C. Yang [et al.] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 119–132.
180. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice / V. Vallon, M. Gerasimova, M. A. Rose [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2014. – Vol. 306 (2): F194-204.
181. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials / N. K. Dhingra, N. Mistry, P. Puar [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8 (6). – P. 4693–4700.

182. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects / A. Tentolouris, P. Vlachakis, E. Tzeravini [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2019. – Vol. 16 (16): 2965.
183. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats / M. Yokono, T. Takasu, Y. Hayashizaki [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 727. – P. 66–74.
184. Shafie, A. A. Systematic review of economic burden of heart failure / A. A. Shafie, Y. P. Tan, C. H. Ng // *Heart Fail. Rev.* – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 131–145.
185. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. / M. Griffin, R. Riello, V. S. Rao [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7 (4). – P. 1966–1971.
186. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Kidney Disease: Evidence in Experimental Models / G. Castoldi, R. Carletti, F. Barzaghi [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2024. – Vol. 17 (3). – P. 362.
187. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes / J. Habibi, A. R. Aroor, J. R. Sowers [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 9.
188. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target / A. Di Franco, G. Cantini, A. Tani [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 243. – P. 86–90.
189. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial / J. Tromp, P. Ponikowski, A. Salsali [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2021. – Vol. 23 (5). – P. 826–834.
190. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / S. R. Yurista, H. H. W. Silljé, S. U. Oberdorf-Maass [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (7). – P. 862–873.
191. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From

- Randomized, Controlled Trials / B. L. Neuen, M. Oshima, R. Agarwal [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145 (19). – P. 1460–1470.
192. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction / D. Tomasoni, G. C. Fonarow, M. Adamo [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24 (3). – P. 431–441.
193. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. / Y. Wang, T. Gao, C. Meng [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2022. – Vol. 27 (1). – P. 314.
194. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure / D. L. Bhatt, M. Szarek, P. G. Steg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384 (2). – P. 117–128.
195. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes / J. L. Benham, J. E. Booth, R. J. Sigal [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2021. – Vol. 33: 100725.
196. Tanaka, A. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology / A. Tanaka, K. Node // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (3). – P. 501–507.
197. Tanashat, M. Effects of dapagliflozin and empagliflozin on 6-min walk distance in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials involving 2624 patients / M. Tanashat, A. Manasrah, M. Abouzid // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2024. – Mar 18. Epub ahead of print.
198. The anti- drug diabetic dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels / H. Li, S. E. Shin, M. S. Seo [et al.] // *Life Sci.* – 2018. – Vol. 197. – P. 46–55.
199. The burden of cardiovascular diseases attributable to metabolic risk factors and its change from 1990 to 2019: a systematic analysis and prediction / H. Wang, J. Liu, Y. Feng [et al.] // *Front. Epidemiol.* – 2023. – Vol. 3: 1048515.
200. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.] // *Am. Heart J.* – 2018. – Vol. 200. – P. 83–89.

201. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume / T. Sato, Y. Aizawa, S. Yuasa [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 6.
202. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / C. Ma, X. Li, W. Li [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2023. – Vol. 55 (12). – P. 3167–3174.
203. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / W. G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388 (2). – P. 117–127.
204. The potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of systemic right ventricular failure in adults with congenital heart disease / R. M. L. Neijenhuis, M. Nederend, M. R. M. Jongbloed [et al.] // *Front Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10: 1093201.
205. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension / B. Chowdhury, A. Z. Luu, V. Z. Luu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 524 (1). – P. 50–56.
206. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / D. D. Berg, P. S. Jhund, K. F. Docherty [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6 (5). – P. 499–507.
207. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study / C. J. Taylor, J. M. Ordóñez-Mena, A. K. Roalfe [et al.] // *BMJ.* – 2019. – Vol. 364: 1223.
208. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R. J. Johnson, T. Nakagawa, D. Jalal [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28 (9). – P. 2221–2228.
209. Verma, S. Two Tales: One Story: EMPEROR-Reduced and DAPA-HF / S. Verma, D. K. McGuire, M. N. Kosiborod // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (23). – P. 2201–2204.

210. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S. Verma, J. J. V. McMurray // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (10). – P. 2108–2117.
211. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes / C. P. Cannon, R. Pratley, S. Dagogo-Jack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383 (15). – P. 1425–1435.
212. Vulnerable period in heart failure: a window of opportunity for the optimization of treatment - a statement by Mexican experts / J. A. M. Serrano, J. A. C. López, A. C. Mendoza [et al.] // *Drugs Context*. – 2024. – Vol.13: 2023-8-1.
213. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis / K. M. Hallow, G. Helmlinger, P. J. Greasley [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2018. – Vol. 20 (3). – P. 479–487.
214. Yan, C. L. Evaluation of Inpatient Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitor Use in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure / C. L. Yan, A. Erben, R. Sancassani // *Am. J. Cardiol.* – 2024. – Vol. 211. – P. 175–179.
215. Zhao, M. SGLT1: A Potential Drug Target for Cardiovascular Disease / M. Zhao, N. Li, H. Zhou // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2023. – Vol. 17. – P. 2011–2023.