

*На правах рукописи*

**АБДУЛЛАЕВА ОЛИМ АБДУРАХМОН УГЛИ**

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ  
ДЕКОМПЕНСАЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХСН,  
СТРАДАЮЩИХ СД 2 ТИПА И ХБП**

3.1.20 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной  
степени кандидата медицинских наук

**Москва, 2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научный руководитель**

член-корреспондент РАН, доктор  
медицинских наук, профессор

**Арутюнов Григорий Павлович**

### **Официальные оппоненты**

доктор медицинских наук, профессор

**Ситникова Мария Юрьевна**

Руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, профессор кафедры факультетской терапии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

**Привалова Елена Витальевна**

Профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

### **Ведущее учреждение**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru) и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

### **Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Гордеев Иван Геннадьевич**

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В реальной клинической практике одной из ведущих причин госпитализации пациентов в терапевтические отделения является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первые месяцы после выписки смертность и риск регоспитализации остаются по-прежнему неприемлемо высокими и достигают 15% и 30%, соответственно.

Следует признать, что в отличие от терапии ХСН вне декомпенсации, для которого модифицирующий эффект квадротерапии считается эталонным методом лечения, в терапии декомпенсации не существует схем медикаментозной терапии, радикально улучшающих клинические исходы. Поэтому поиск новых схем коррекции декомпенсации ХСН остается актуальной задачей.

Высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), подтвержденная в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСН: SOLOIST-WHF, EMPAG-HF, EMPA-RESPONSE-AHF и другие – и приводящая к снижению риска смерти или регоспитализации по поводу ХСН, – неоспоримый медицинский факт, частично обусловленный одним из многочисленных механизмов действия этих препаратов – мочегонным/натрийуретическим эффектом иНГЛТ-2.

Следует признать, что лишь небольшая часть пациентов (до 10%), включенных в эти исследования, имела клинические признаки декомпенсации кровообращения. Работа SOLOIST-WHF, традиционно считающаяся исследованием, выполненным у больных с декомпенсацией кровообращения, включала до 50% пациентов после выписки из стационара и стабилизации состояния.

Таким образом, влияние иНГЛТ-2 на динамику клинической симптоматики и исходы декомпенсации ХСН представляет клинический интерес и остается предметом исследований.

Кроме того, основным препаратом, эффективность которого оценивалась у пациентов с декомпенсацией ХСН, был эмпаглифлозин. Данные об эффективности дапаглифлозина в качестве компонента терапии декомпенсации кровообращения в настоящий момент представлены только в одном наблюдательном исследовании. Вопрос применения дапаглифлозина изучается в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: DICTATE-AHF и DAPA ACT HF-TIMI 68, – результаты которых еще не опубликованы.

Таким образом представляет особый интерес прямое сравнение эффективности различных препаратов группы иНГЛТ-2 при декомпенсации кровообращения у больных ХСН.

## СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ

Оптимизации медикаментозной терапии при декомпенсации ХСН у больных, страдающих СД 2 типа и ХБП является актуальной в современной кардиологии, поскольку, согласно данным клинических рекомендаций и результатам множества исследований, коморбидные пациенты с ХСН, СД 2 типа и ХБП представляют собой сложную когорту больных высокого риска развития сердечно-сосудистых событий и госпитализаций с ограниченными терапевтическими возможностями и неудовлетворительными результатами при амбулаторном и стационарном лечении.

В литературе существует большое количество результатов клинических исследований, посвященными отдельным аспектам терапии больных с декомпенсацией ХСН на фоне СД 2 типа и без него, отдельному течению ХБП у больных с сопутствующими ХСН и СД 2 типа. Однако исследований, направленных на оптимизацию медикаментозной терапии декомпенсации кровообращения у пациентов с сочетанием трех заболеваний нет.

Учитывая растущую распространенность СД 2 типа и ХБП во всем мире, сохранение ХСН лидирующей позиции в ведущих причинах экстренной госпитализации, неоднозначный прогноз при лечении таких больных, актуальность разработки новых стратегий лечения коморбидных пациентов растет с каждым днем. Это подтверждается появлением все новых клинических и обсервационных исследований, изучающих влияние различных классов препаратов не только на исход декомпенсации кровообращения, но и на качество и продолжительность жизни больных на фоне продолжающейся терапии.

Тема диссертации имеет высокую практическую значимость, так как затрагивает вопрос разработки индивидуальных, эффективных и безопасных стратегий лечения у тяжелых коморбидных пациентов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Целью исследования** – оценка клинической эффективности контролируемого усиления натрийуреза в процессе оптимизации коррекции декомпенсации кровообращения.

### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка динамики маркеров декомпенсации кровообращения на фоне стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2»: массы тела, диуреза, уровня внеклеточной жидкости (ВЖ), уровня систолического давления в легочной артерии (СДЛА), количества В-линий в легких, уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-

proBNP), уровня фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), – у больных с декомпенсацией ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП в первые 5 дней наблюдения в стационаре.

2. Оценка величины натрийуреза на фоне проводимой стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» в диапазоне первых 5 суток с момента госпитализации в стационар по поводу декомпенсации ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП.
3. Оценка безопасности терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» по частоте возникновения ОПП по критериям AKIN и RIFLE, по уровню изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по изменению показателя альбумин/креатининового соотношения (АКС) в первые 5 дней наблюдения и по количеству нежелательных явлений в течение 30 дней после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП.
4. Оценить влияние комбинации «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» на комбинированный показатель «смерть + регоспитализация» в течение первых 30 дней после госпитализации в стационар больных с декомпенсацией ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

На достаточном количестве наблюдений – 119 пациентов, перенесших декомпенсацию ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП – проанализированы результаты стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2».

Доказана необходимость назначения иНГЛТ-2 для улучшения динамики отечного синдрома и нефропротекции у больных на фоне терапии высокими дозами петлевых диуретиков.

Проведен сравнительный анализ результатов стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» в ранний период госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения и предпринята попытка стандартизации диуретической терапии петлевыми диуретиками по уровню натрийуреза.

Проведен сравнительный анализ результатов стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» в отдаленный период после выписки больных с целью расчета рисков сердечно-сосудистых событий на фоне длительной терапии иНГЛТ-2.

Изучена корреляция количества внеклеточной жидкости, уровня СДЛА и СКФ в зависимости от уровня натрийуреза.

## **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

На основании данных исследования подтверждена эффективность и безопасность терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2».

Предложен метод оптимизации ведения больных с декомпенсацией ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП, позволяющая снизить риск сердечно-сосудистых событий и развития ОПП или прогрессирования ХБП в ранний период госпитализации.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» и 1-го кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы». На основании данных исследования подтверждена эффективность и безопасность терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2».

## **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование является проспективным, одноцентровым, рандомизированным, контролируемым в двух параллельных группах. В исследование включено 119 больных с СД 2 типа и ХБП, последовательно поступивших в блок интенсивной терапии по поводу декомпенсации ХСН. В момент поступления пациентов рандомизировали в группу традиционной терапии петлевыми диуретиками (контрольная группа) и группу комбинированной терапии «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» (основная группа). В основной группе больные распределялись на подгруппы, в зависимости от препарата группы иНГЛТ-2, применяемого во время лечения: подгруппа дапаглифлозина и эмпаглифлозина.

Лечение в каждой группе начиналось сразу после подписания информированного согласия и рандомизации.

Первый этап наблюдения составлял 5 суток с момента поступления.

Второй этап наблюдения осуществлялся в течение 30 дней с момента поступления, в котором состояние больных оценивалось в ходе телефонных опросов пациентов или их родственников, а также согласно данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы.

Исследование начиналось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №4 ДЗМ», в последующем проводилось на базе «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» (ГКБ №36).

## ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Установлена клиническая сопоставимость препаратов из группы селективных иНГЛТ-2 Дапаглифлозина и Эмпаглифлозина по основным показателям купирования отечного синдрома: снижение массы тела ( $p = 0,616$ ), повышение диуреза ( $p = 0,38$ ) и натрийурез ( $p = 0,72$ ), снижение количества внеклеточной жидкости ( $p = 0,80$ ).
2. На фоне приема иНГЛТ-2 доказано повышение диуреза (51,75% против 49,14%,  $p < 0,001$ ) и натрийурез (51,94% против 42,53%,  $p < 0,001$ ), снижение объема внеклеточной жидкости (21,17% против 11,64%,  $p = 0,02$ ) достоверно выше по сравнению с традиционной терапией петлевыми диуретиками.
3. Установлена связь между приростом экскреции натрия и частотой возникновения ОПП по критериям RIFLE в острый период декомпенсации кровообращения: низкий прирост натрийуреза ( $\leq 90,0$  ммоль/сут) к 5-му дню наблюдения ассоциируется с повышением риска развития ОПП (OR 5,44; 95% ДИ (2,40–12,30) ( $p < 0,001$  при  $\chi^2 = 6,635$ )).
4. Установлена безопасность применения комбинации «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» у больных с декомпенсацией ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП со стороны функции почек: вероятность развития ОПП на 5 день наблюдения по критериям AKIN (OR 5,48, 95% ДИ (2,22 – 13,54)) и RIFLE (OR 2,45, 95% ДИ (1,45–5,22)) выше в контрольной группе по сравнению с основной, риск ухудшения скорости клубочковой фильтрации почти в 2 раза выше в контрольной группе по сравнению с основной (OR 0,42; 95% ДИ (0,19–0,93)).

## СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Полученные результаты согласуются с известными опубликованными положениями и экспериментальными данными по изучаемой проблеме. Выводы аргументированы, вытекают из проведенных автором исследований и основываются на актуальных статистических и аналитических данных из официальных источников и авторитетных научных изданий.

Основные результаты исследования доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2022 (Казань, 2022), 18 Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023) и Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 2023), Российском национальном конгрессе кардиологов 2024 (Санкт-Петербург, 2024).

Научно-исследовательской работе присужден диплом за 3 место в III Всероссийском конкурсе Российского кардиологического общества на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках вузовских научно-исследовательских работ. Апробация работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (протокол № 12 от 18 октября 2024 г.).

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автор непосредственно выполнял все этапы работы: планирование, разработка дизайна исследования, лично осуществлял набор больных для исследования, разработку анкет для телефонного опроса пациентов и компьютерных баз данных, самостоятельно проводил анализ данных ЕМИАС. Заполнение разработанных для данного исследования анкет, выписки из протоколов обследования и из лабораторных журналов, ведение компьютерной базы данных пациентов, включенных в исследование, осуществлялись лично автором в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования, фамилией обследуемого. Автор провел статистический анализ полученных результатов. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами вариационной статистики.

### **СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20 Кардиология.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 10 рисунками и имеет классическую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы содержит 121 источник,

в том числе 15 отечественных работ и 106 работ зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Начало исследования – январь 2020 г., окончание – март 2023 г.

Исследование начиналось на базе ГКБ №4, после закрытия которой в последующем проводилось на базе ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ.

В исследование включались мужчины или женщины старше 18 лет, которые были госпитализированы в блок интенсивной терапии по поводу декомпенсации ХСН, определяемой как наличие клинических признаков перегрузки объемом: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы в легких, периферические отеки, признаки застоя в малом круге кровообращения на рентгенограмме органов грудной клетки, уровень NTproBNP > 600 пг/мл.

<i>Критерии включения</i>	<i>Критерии невключения</i>	<i>Критерии исключения</i>
1) признаки декомпенсации кровообращения	1) наличие в анамнезе онкологических заболеваний	1) отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
2) наличие ХСН в анамнезе не менее 5 лет	2) наличие на момент поступления острого коронарного синдрома,	2) нежелательные и побочные реакции на ИНГЛТ-2.
3) компенсированный СД 2 типа	кардиогенного шока и цирроза печени (класса В и С по Child – Pugh).	
4) желание участвовать в исследовании (подпись добровольного информированного согласия).		

В исследование включено 119 больных с СД 2 типа: 59 пациентов сформировали контрольную группу, 60 – основную, из них 40 (66,7%) пациентов получали терапию дапаглифлозином 10 мг/сут, а 20 (33,3%) – эмпаглифлозин 10 мг/сут.

Клиническая характеристика пациентов при поступлении:

параметры	Основная группа	Контрольная группа	p
<b>Общие данные</b>			
Пациенты (n)	60	59	—
Возраст (лет)	72,9 ± 13,3	70,9 ± 12,8	0,33
Женский пол (n, %)	30 (50%)	24 (40,7%)	0,13
Ср. продолжительность ХСН (лет)	6,86 ± 1,19	6,98 ± 1,08	0,55

НУНА III или IV (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
СД 2 типа (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Отечный синдром (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
<b>Этиология ХСН</b>			
ОИМ в анамнезе (n, %)	51 (85,00%)	46 (77,97%)	0,99
Гипертоническая болезнь (n, %)	56 (93,34%)	53 (89,83%)	0,69
<b>Объективные данные при поступлении</b>			
Масса тела (кг)	85,82 ± 16,77	86,00 ± 17,58	0,71
ФВ ЛЖ (%)	37,78 ± 8,29	36,93 ± 8,38	0,52
NT-proBNP (пг/мл)	1 443,22 ± 699,52	1 457,07 ± 628,88	0,69
СКФ (мл/мин)	50,62 ± 18,12	53,49 ± 18,87	0,39
Креатинин (мкмоль/л)	122,39 ± 53,23	121,15 ± 47,15	0,89

Основными причинами развития ХСН у больных, включенных в исследование, являлись артериальная гипертензия и перенесенный инфаркт миокарда.

При анализе лечения до госпитализации обращает на себя внимание низкая частота назначения диуретиков у больных с ХСН на амбулаторном этапе при наличии отечного синдрома у 100% пациентов: в основной группе не получали диуретики 31 пациент (51,6%), в контрольной – 35 (59,3%).

После госпитализации в отделение интенсивной терапии больным, не получавшим амбулаторно мочегонную терапию, назначались внутривенно петлевые диуретики в стартовой дозе фуросемида 40 мг/сут.

Пациентов, принимавших на догоспитальном этапе мочегонную терапию, также переводили на внутривенное введение петлевых диуретиков, при этом стартовая доза рассчитывалась по формуле: доза амбулаторного диуретика с перерасчетом на фуросемид × 2.

В основной группе в дополнение к стандартной мочегонной терапии добавлялись иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин 10 мг/сут) перорально.

Стартовая доза внутривенных петлевых диуретиков в обеих группах составила 44 ± 12,1 мг/сут. При неудовлетворительной динамике отечного синдрома доза петлевых диуретиков удваивалась: на 2-е сутки в основной группе средняя доза фуросемида составляла 61,34 ± 29,88 мг/сут (доза увеличена у 23, 8,4% больных) vs в контрольной – 55,59 ± 23,51 мг/сут (доза увеличена у 16, 27,1%), на 3-е сутки в основной – 54,67 ± 23,25 (доза увеличена у 5, 13,4%, снижена у 8, 13,3%) vs в контрольной – 57,63 ± 23,81 (доза увеличена у 4, 6,8%, снижена у 6, 10,2%), на 4-е сутки в основной – 48,0 ± 16,14 (доза снижена у 9, 15%) vs в контрольной – 52,88 ± 22,82 (доза снижена у 7, 11,8%), на 5-е сутки в основной – 47,34 ± 15,61 (доза не изменялась) vs в контрольной – 47,46 ± 15,71 (доза снижена у 6 (10,2%) больных).

После рандомизации у больного определялись: масса тела, ФВ ЛЖ методом ЭХО-КГ по Симпсону, В-линии методом УЗИ легких и плевральных полостей по G. Volpicelli, объем внеклеточной жидкости методом биоимпедансометрии; лабораторные исследования (общий анализ крови с определением гематокрита, биохимическое исследование крови с определением креатинина и расчетом СКФ (по формуле СКD-EPI модификация 2011 г.), NT-pro-BNP). Через 24 часа после рандомизации и начала терапии определились уровень диуреза и натрийуреза в суточной моче, альбумин-креатининовое соотношение (АКС) при помощи тест-полосок. В дальнейшем масса тела и объем выделенной мочи определялись ежедневно в течение 5 дней.

На 5 сутки наблюдения повторно оценивались ФВ ЛЖ, В-линии, объем внеклеточной жидкости, лабораторные исследования (общий анализ крови с определением гематокрита, биохимическое исследование крови с определением креатинина и расчетом СКФ (по формуле СКD-EPI модификация 2011 г.), NT-pro-BNP, натрийурез в суточной моче, АКС).

После выписки пациентам, находившихся в основной группе и принимавших иНГЛТ-2, было рекомендовано продолжить прием препаратов неопределенно долго. Решение вопроса о назначении иНГЛТ-2 больным в контрольной группе было на усмотрение лечащего врача амбулаторного звена.

Состояние больных после выписки оценивалось в ходе телефонных звонков на 30 день включения в исследование. Факты смерти или регоспитализации фиксировались либо путем телефонных опросов пациентов или их родственников, либо согласно данным ЕМИАС города Москвы.

Оценка полученных данных в основной и контрольной группах проводилось при помощи статистических программ StatPlus:mac (AnalystSoft Inc. от 2021 г.) и Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 28, IBM Corp. от 2021 г.).

Нормальность данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех выборок рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для показателей с нормальным распределением применялись двухвыборочный t-критерий Стьюдента (для независимых совокупностей) и парный t-критерий Стьюдента (для связанных совокупностей). При сравнении совокупностей с ненормальным распределением использовались критерий Манна-Уитни (для независимых совокупностей) и критерий Уилкоксона (для связанных совокупностей). Достоверными считались различия данных в основной и контрольной группах, уровень значимости которых (коэффициент P-value) не превышал 0,05.

Графические модели полученных результатов составлены при помощи диаграмм «ящик с усами» (boxplot). Оценка корреляции производилась при

помощи критерия коэффициента корреляции Спирмена (r), графические модели полученных данных составлены при помощи диаграммы рассеяния.

Оценка и графическое отражения выживаемости проводилось при помощи анализа выживания Каплана-Майера. Учитывая, что исследование содержало в себе цензурированные наблюдения, при оценке статистической значимости различий в исследуемых группах применялся логранговый критерий Мантела-Кокса (Logranktest, Mantel-Cox test).

Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые в последствии проверялись с помощью теста  $\chi^2$  с поправкой Йетса, при количестве человек в группе меньше 5 использовался точный тест Фишера с последующим проведением апостериорного анализа с поправкой на множественные сравнения методом Холма. Для определения риска неблагоприятных исходов по таблицам частот рассчитывалось отношение шансов.

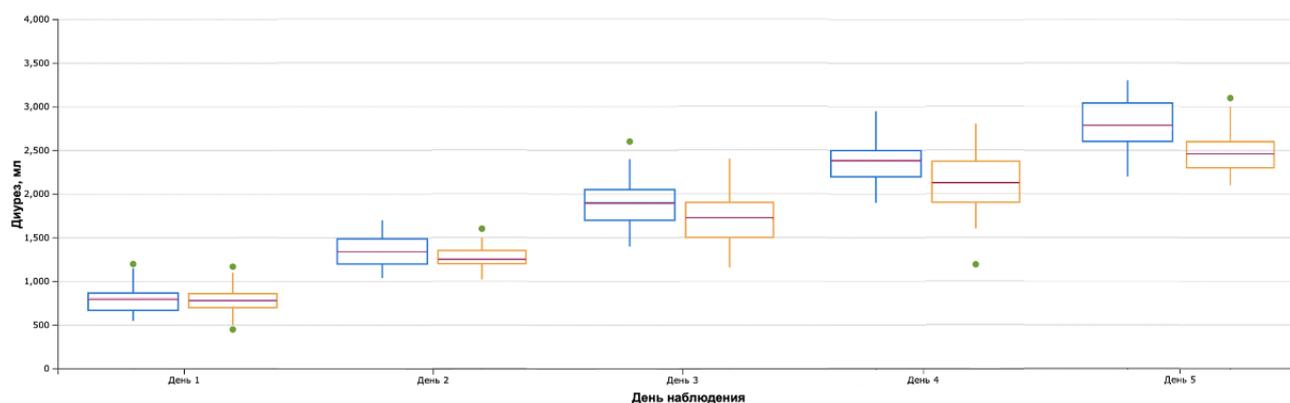
### Результаты исследования

Ежедневное снижение массы тела в каждой группе было статистически значимым по сравнению с предшествующим днем. Однако за весь период наблюдения между группами нет статистически достоверного различия динамики массы тела.

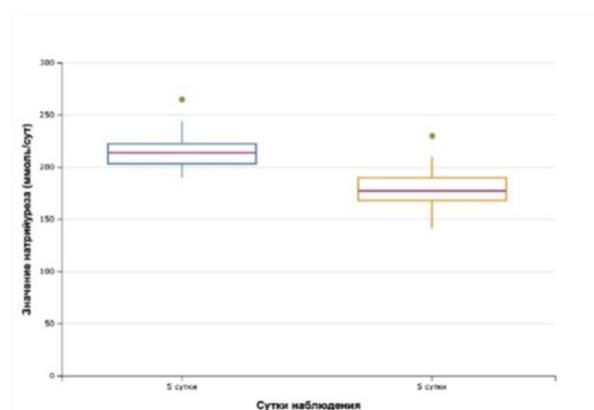
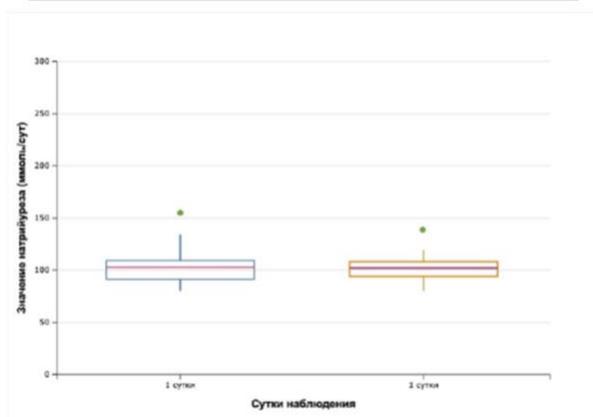
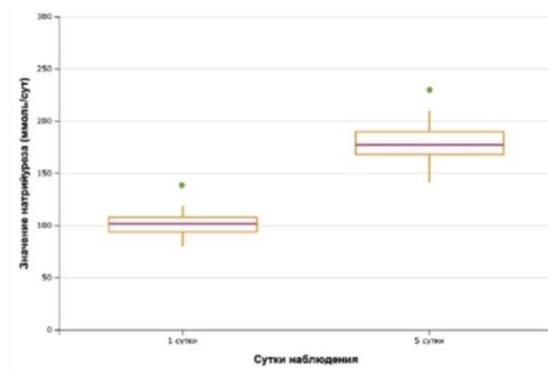
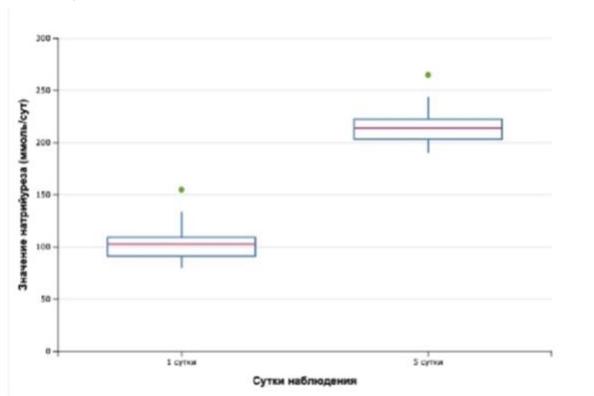
сутки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
<b>1 сутки</b>	85,82 ± 16,77 кг	86,00 ± 17,58 кг	0,71
<b>2 сутки</b>	85,45 ± 16,71 кг	85,63 ± 17,48 кг	0,71
<b>3 сутки</b>	85,04 ± 16,67 кг	85,22 ± 17,43 кг	0,71
<b>4 сутки</b>	84,63 ± 16,66 кг	84,82 ± 17,37 кг	0,70
<b>5 сутки</b>	84,23 ± 16,65 кг	84,42 ± 17,39 кг	0,70

За 5 суток наблюдения в каждой группе отмечено статистически достоверное нарастание диуреза. Начиная со 2-ых суток, в основной группе, получавшей комбинированную мочегонную терапию, уровень диуреза статистически значимо превалировал над уровнем диуреза в контрольной группе.

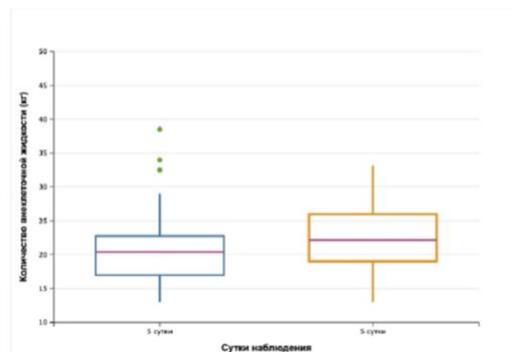
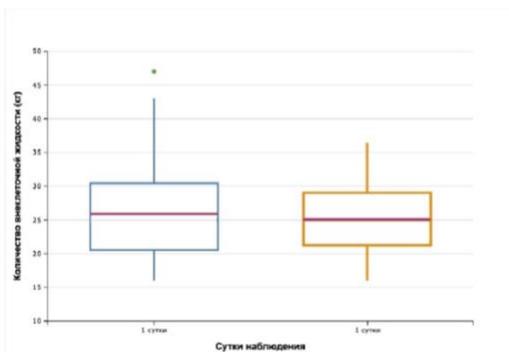
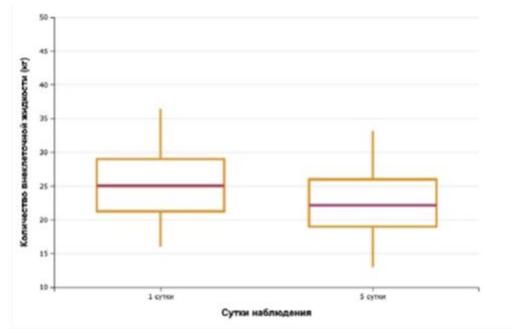
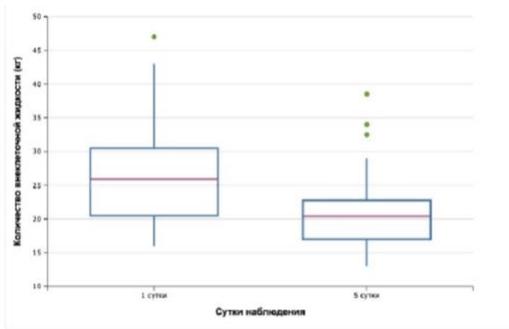
сутки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
<b>2 сутки</b>	1 342,83 ± 159,74 мл/сут	1 250,17 ± 134,53 мл/сут	0,001
<b>3 сутки</b>	1 895,17 ± 249,95 мл/сут	1 723,78 ± 252,49 мл/сут	0,004
<b>4 сутки</b>	2 382,50 ± 246,29 мл/сут	2 124,83 ± 286,44 мл/сут	< 0,001
<b>5 сутки</b>	2 785,50 ± 282,38 мл/сут	2 458,39 ± 273,36 мл/сут	< 0,001



К концу 1-ых суток наблюдения уровень натрийуреза сопоставим в обеих группах: в основной –  $102,82 \pm 18,69$  ммоль/сут, в контрольной –  $102,08 \pm 12,18$  ммоль/сут ( $p = 0,2026$ ). К концу 5-х суток на фоне лечения натрийурез достоверно увеличивается в обеих группах: в основной –  $213,92 \pm 14,69$  ммоль/сут ( $+ 111,1 \pm 10,54$ ,  $p < 0,001$ ), в контрольной –  $177,61 \pm 17,31$  ммоль/сут ( $+ 75,53 \pm 15,01$ ,  $p < 0,001$ ), однако прирост натрийуреза в основной группе выше, чем в основной ( $p < 0,001$ ).



Количество ВЖ на 1 сутки наблюдения также сопоставимо в обеих группах:  $25,89 \pm 6,54$  кг в основной и  $25,08 \pm 5,18$  кг в контрольной ( $p = 0,46$ ). К 5-му дню уровень ВЖ снижается в обеих группах: в основной –  $20,40 \pm 5,18$  кг ( $- 5,48 \pm 2,19$  кг,  $p < 0,001$ ), в контрольной –  $22,16 \pm 4,96$  кг ( $- 2,92 \pm 0,73$  кг,  $p < 0,001$ ), однако в основной группе снижение достоверно выше ( $p = 0,02$ ).



Уровень NT-proBNP в 1 день наблюдения в обеих группах не имел статистических различий: в основной –  $1\,443,22 \pm 699,52$  пг/мл, в контрольной –  $1\,457,07 \pm 628,88$  пг/мл ( $p = 0,69$ ). При повторном определении на 5 день исследования в обеих группах отмечено статистически достоверное снижение показателя: в основной –  $1\,350,32 \pm 694,23$  пг/мл ( $-92,9 \pm 52,89$  пг/мл,  $p < 0,001$ ), в контрольной –  $1\,365,02 \pm 625,41$  пг/мл ( $-92,05 \pm 59,51$ ,  $p < 0,001$ ). Однако различия не достигли статистически значимого уровня ( $p = 0,71$ ).

Аналогичные результаты получены по данным ФВ ЛЖ, СДЛА и В-линий.

В 1-ый день исследования между группами нет статистически достоверной разницы по показателю ФВ ЛЖ (в основной –  $37,78 \pm 8,29$ , в контрольной –  $36,93 \pm 8,38$  ( $p = 0,52$ )), 5-му дню ФВ ЛЖ увеличилась в обеих группах (в основной –  $41,24 \pm 8,38$  ( $+3,45 \pm 0,99$ ,  $p < 0,001$ ), в контрольной –  $39,78 \pm 8,32$  ( $+2,85 \pm 0,78$ ,  $p < 0,001$ ), но достоверной разницы между группами получено не было ( $p = 0,26$ ).

Уровень СДЛА на 1-е сутки наблюдения в основной группе ( $46,7 \pm 18,33$  мм рт ст) и в контрольной группе ( $46,00 \pm 20,13$  мм рт ст) не имел достоверных отличий ( $p = 0,64$ ). К 5-му дню СДЛА снижается в обеих группах, но без достоверных различий между ними ( $p = 0,40$ ): в основной –  $39,78 \pm 14,87$  мм рт ст ( $-6,92 \pm 4,87$  мм рт ст,  $p < 0,001$ ), в контрольной –  $43,17 \pm 18,94$  мм рт ст ( $-2,83 \pm 2,42$  мм рт ст,  $p < 0,001$ ).

Количество В-линий на 1-е сутки наблюдения в основной ( $2,57 \pm 0,49$ ) и в контрольной группе ( $2,63 \pm 0,49$ ) не имело достоверных отличий ( $p = 0,44$ ). К 5-му дню исследования количество В-линий снижается в обеих группах: в основной –  $1,72 \pm 0,69$  ( $p < 0,001$ ), в контрольной –  $1,89 \pm 0,78$  ( $p < 0,001$ ), без статистических различий в группах ( $p = 0,20$ ).

По данным коэффициента Спирмена, на 1-ые сутки наблюдения зависимость количества ВЖ от натрийуреза незначительная ( $r = 0,0219$ ,  $p = 0,814$ ). Однако на 5-й день исследования существует значительная, отрицательная связь между уровнем натрийуреза и количеством ВЖ у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ( $r = -0,217$ ,  $p = 0,018$ ): чем больше уровень натрийуреза, тем ниже количество ВЖ в организме больного.

За весь период наблюдения не выявлено достоверной взаимосвязи уровня СДЛА и уровня натрийуреза как среди общей выборки больных, так и по группам наблюдения.

Начиная со 2-го дня исследования, на фоне приема и дапаглифлозина, и эмпаглифлозина отмечено статистически достоверное снижение массы тела. Так на фоне приема дапаглифлозина на 2-ой день среднее снижение массы тела составило  $-0,36 \pm 0,14$  кг ( $p < 0,001$ ), на 3-й день  $-0,41 \pm 0,16$  кг ( $p < 0,001$ ), на 4-ый  $-0,40 \pm 0,15$  кг ( $p < 0,001$ ), на 5-ый  $-0,39 \pm 0,28$  кг ( $p < 0,001$ ). На фоне приема эмпаглифлозина суточное снижение массы тела составило на 2-ой день  $0,38 \pm 0,16$  кг ( $p = 0,00013$ ), на 3-й  $-0,42 \pm 0,09$  кг ( $p = 0,000083$ ), на 4-й  $-0,42 \pm 0,15$  кг ( $p = 0,000089$ ), на 5-й  $-0,42 \pm 0,18$  кг ( $p = 0,000093$ ). За все время наблюдения значительной разницы между подгруппами нет.

Так же со 2-го дня исследования на фоне приема обоих препаратов отмечено достоверное нарастание диуреза. Так на фоне приема дапаглифлозина на 2-ой день исследования средняя прибавка в объеме суточной мочи составила  $527,00 \pm 132,33$  мл/сут ( $p < 0,001$ ), на 3-й день  $-553,00 \pm 176,68$  мл/сут ( $p < 0,001$ ), на 4-ый  $-490,75 \pm 144,23$  мл/сут ( $p < 0,001$ ), на 5-ый  $-404,25 \pm 154,17$  мл/сут ( $p < 0,001$ ). На фоне приема эмпаглифлозина суточный прирост диуреза составил на 2-ой день  $611,75 \pm 145,39$  мл/сут ( $p = 0,000095$ ), на 3-й  $-551,00 \pm 135,02$  мл/сут ( $p = 0,000092$ ), на 4-й  $-480,50 \pm 121,50$  мл/сут ( $p = 0,000091$ ), на 5-й  $-400,50 \pm 150,98$  мл/сут ( $p = 0,000093$ ). За весь 5-тидневный период наблюдения статистических различий между группами не получено.

На 1-е сутки наблюдения уровень натрийуреза в подгруппе дапаглифлозина составлял  $104,90 \pm 19,39$  ммоль/сут, в подгруппе эмпаглифлозина  $-101,78 \pm 18,48$  ммоль/сут ( $p = 0,59$ ). На 5-е сутки в обеих подгруппах уровень экскреции натрия с мочой был достоверно выше по сравнению с 1-ым наблюдением ( $p < 0,001$ ), при этом значимых различий между препаратами не наблюдалось.

Аналогичные результаты получены по данным показателей ФВ ЛЖ, количества ВЖ, NT-proBNP: в 5-му дню наблюдения в обеих подгруппах повысилась ФВ ЛЖ, снизились количество ВЖ и уровень NT-proBNP без значимой разницы между препаратами ( $p = 0,19$  для ФВ ЛЖ,  $p = 0,67$  для количества ВЖ,  $p = 0,80$  для уровня NT-proBNP).

За первые 5 суток наблюдения в основной группе было зафиксировано 12 (20%) случаев застойной пневмонии, в контрольной – 9 (15,3%), что потребовало назначения антибактериальной терапии. Согласно расчетам, шанс развития застойной пневмонии в основной группе не превышает таковой в контрольной группе (OR = 1,389, 95%ДИ 0,5–3,6).

В основной группе было зафиксировано 8 случаев смерти, из них 6 были связаны с развитием фатальных аритмий и аритмогенного шока, 2 – венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). В контрольной группе задокументировано 9 случаев смертельного исхода, из них 7 – фатальные аритмии и аритмогенный шок, 2 – ВТЭО. Согласно расчетам, шанс наступления смерти от всех причин сопоставим между группами (OR = 0,855, 95% ДИ 0,3–2,3 для общей смертности; OR = 0,825, 95% ДИ 0,3–2,6 для смерти от фатальных аритмий и аритмогенного шока; OR = 0,983, 95% ДИ 0,1–7,2 для ВТЭО).

Средний срок пребывания в стационаре в основной и контрольной группе, в том числе в отделении интенсивной терапии и профильном кардиологическом отделении, был сопоставим.

	<b>Основная группа</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>р</b>
<b>Срок пребывания в стационаре</b>	9,6 ± 3,7 койко-дней	9,5 ± 5,8 койко-дней	0,71
<b>Срок пребывания в отделении интенсивной терапии</b>	3,1 ± 1,4 койко-дней	2,4 ± 1,5 койко-дней	0,70
<b>Срок пребывания в отделении кардиологии</b>	6,5 ± 3,1 койко-дней	7,2 ± 3,4 койко-дней	0,70

К 30 дню исследования среди оставшихся 102 больных от телефонной беседы отказались 10 (8,4%) пациентов. В основной группе прекратило прием иНГЛТ-2 18 (30%) больных. В контрольной группе в амбулаторных условиях иНГЛТ-2 были назначены 10 (16,9%) пациентам.

Согласно данным телефонных опросов пациентов или их родственников и данным ЕМИАС, 42,9% от всех повторных госпитализаций были связаны с COVID, что не позволило оценить влияние комбинированной терапии на динамику комбинированного показателя «смерть + госпитализация» по поводу декомпенсации ХСН: по результатам исследования, комбинированная конечная точка не имела достоверных различий в основной и контрольной группах (Logranktest = 0,50549, p = 0,47710). Среднее время наступление смерти и/или регоспитализации в основной группе составляло 27,41 дней, в контрольной – 25,25 дней, среднее значение интенсивности наступления комбинированного показателя «смерть и/или регоспитализация» в основной группе – 1,67 дней, а контрольной – 0,60 дней.

Исследование задумывалось как 2-х этапное наблюдение, 1-ый этап которого включал бы в себя наблюдение больных в течение 5 дней в условиях стационара, а

2-ой – отдаленные результаты на 30 и 60 дни от включения пациентов в исследовании. Уже в первые 30 дней наблюдения оказалось, что больше половины регоспитализаций в основной группе (54,5%) были связаны не с декомпенсацией ХСН, а с COVID-19. Этот факт не позволил осуществить запланированный первоначально анализ.

Поэтому в графике Каплана-Майера представлены только случаи госпитализации и смерти не связанные с COVID, с тем чтобы сформировать представление о динамике этого показателя в течение короткого 30-дневного, постгоспитального периода и учесть эти данные при планировании мощности последующих исследований.

Побочных эффектов и осложнений, напрямую связанных с применением иНГЛТ-2, не отмечалось.

При оценке посуточной оценки динамики диуреза в основной и контрольной группах в течение 5 дней наблюдения шанс развития ОПП по АКIN в течение первых 4-х суток наблюдения был одинаков: OR = 2,11, 95% ДИ 0,37–11,98, p = 0,30 для 1 дня; OR = 0,92, 95% ДИ 0,38 – 2,23, p = 0,85 для 2 дня; OR = 1,29, 95% ДИ 0,59–2,78, p = 0,13 для 3 дня; OR = 1,78, 95% ДИ 0,81–3,92, p = 0,04 для 4 дня. Однако к концу 5-х суток, шанс развития ОПП в контрольной группе становится достоверно больше, по сравнению с основной (OR = 5,48, 95% ДИ 2,22–13,54, p < 0,001).

При оценке динамики креатинина в основной и контрольной группах к 5-му дню наблюдения шанс развития ОПП по критериям RIFLE в контрольной группе достоверно выше, по сравнению с основной (OR = 2,45, 95% ДИ 1,45–5,22).

Стоит отметить, что разница в частоте выявления ОПП по критериям RIFLE и АКIN в двух группах на 5-е сутки наблюдения была статистически значимой (p < 0,05 при критическом значении  $\chi^2 = 3,84$ ). При этом в основной группе критерии RIFLE обладали большей чувствительностью, критерии АКIN – специфичностью, а в контрольной группе различия между критериями не наблюдались.

На 5-й день исследования все пациенты, находящиеся под наблюдением, были разделены на 2 подгруппы согласно уровню прироста натрийуреза: с низким приростом натрийуреза ( $\leq 90,0$  ммоль/сут) и с высоким приростом натрийуреза ( $> 90,0$  ммоль/сут).

	<b>Количество пациентов</b>	<b>Частота выявления ОПП по RIFLE</b>
<b>низкий прирост натрийуреза (<math>\leq 90,0</math> ммоль/сут)</b>	59 (49,6%) – всего пациентов 7 (11,9%) – из основной группы 52 (88,1%) – из контрольной	34 (57,6%)
<b>высокий прирост натрийуреза (<math>&gt; 90,0</math> ммоль/сут)</b>	60 (50,4%) – всего пациентов 53 (88,3%) – из основной группы 7 (11,7%) – из контрольной	12 (20,0%)

У пациентов с низким приростом натрийуреза к 5-му дню наблюдения было выявлено повышение риска развития ОПП, OR 5,44; 95% ДИ (2,40–12,30) ( $p < 0,001$  при  $\chi^2 = 6,635$ ). Таким образом прирост экскреции натрия более 90 ммоль/сут связан с меньшим риском возникновения ОПП.

К 5-му дню исследования уровень СКФ достоверно увеличился в основной группе, по сравнению с контрольной.

	Основная группа	Контрольная группа	OR	95% ДИ
<b>Прирост СКФ</b>	4,44 ± 13,19 мл/мин/1,73 м2 <b>p = 0,013</b>	0,60 ± 11,14 мл/мин/1,73 м2 <b>p = 0,679</b>	0,42	0,19– 0,93
<b>Увеличение СКФ (n, %)</b>	39 (65,0%)	28 (47,5%)		
<b>Снижение СКФ (n, %)</b>	15 (25,0%)	26 (44,0%)		
<b>СКФ без изменений (n, %)</b>	6 (10,0%)	5 (8,5%)		

Таким образом, риск ухудшения СКФ почти в 2 раза выше в контрольной группе, получавшей петлевые диуретики, по сравнению с основной, принимавшей в дополнение к петлевым диуретикам иНГЛТ-2.

К 5-му дню исследования в основной группе на фоне приема иНГЛТ-2 не обнаружено статистически значимого повышения альбумин/креатининового соотношения, определенного методом тест-полосок. Однако в контрольной группе отмечен достоверный прирост уровня альбуминурии.

	Основная группа	Контрольная группа	p
<b>АКС на 1 сутки</b>	1,64 ± 0,80	1,56 ± 0,73	0,71
<b>АКС на 5 сутки</b>	1,58 ± 0,74	1,72 ± 0,82	0,37
<b>p</b>	0,5059	0,0048	—

## Выводы

1. Эффективность дапаглифлозина в коррекции отечного синдрома, оцененная по уровням массы тела, диуреза, натрийуреза, количеству внеклеточной жидкости, ФВ ЛЖ, NT-proBNP, на 5 сутки лечения идентична эффективности эмпаглифлозина.
2. У пациентов, страдающих СД 2 и ХБП, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на фоне терапии комбинацией «иНГЛТ-2 + петлевые диуретики» на 5 сутки отмечены:
  - достоверно больший диурез: на 2-ые сутки в основной группе  $1\ 342,83 \pm 159,74$  мл/сут vs  $1\ 250,17 \pm 134,53$  мл/сут в контрольной ( $p = 0,001$ , ДИ = 95%), на 3-е сутки в основной –  $1\ 895,17 \pm 249,95$  мл/сут vs в контрольной –  $1\ 723,78 \pm 252,49$  мл/сут ( $p = 0,004$ , ДИ = 95%), на 4-е в основной –  $2\ 382,50 \pm 246,29$  мл/сут vs в контрольной –  $2\ 124,83 \pm 2\ 86,44$  мл/сут ( $p = 0,000002$ , ДИ = 95%),

- на 5-ые в основной –  $2\,785,50 \pm 282,38$  мл/сут vs в контрольной  $2\,458,39 \pm 273,36$  мл/сут ( $p < 0,001$  ( $1,358e-8$ ), ДИ = 95%)
- достоверно больший натрийурез: в основной группе на 5-е сутки ( $+ 111,1 \pm 10,54$  мл) по сравнению с контрольной ( $+ 75,53 \pm 15,01$  мл,  $p < 0,001$  ( $4,441e-16$ ), ДИ = 95%)
  - большее снижение уровня внеклеточной жидкости: в основной группе уменьшение на  $5,48 \pm 2,19$  кг, в контрольной – на  $2,92 \pm 0,73$  кг ( $p = 0,02$ , ДИ = 95%).
3. Прирост экскреции натрия более 90 ммоль/сут на 5 день приема иНГЛТ-2 связан с меньшим риском возникновения ОПП: количество случаев ОПП по RIFLE в подгруппе с низким увеличением экскреции натрия ( $\leq 90,0$  ммоль/сут) составило 34 (57,6%), а в подгруппе с высоким приростом натрийуреза ( $> 90,0$  ммоль/сут) – 12 (20,0%) случаев (OR 5,44; 95% ДИ (2,40–12,30) ( $p < 0,001$  при  $\chi^2 = 6,635$ )).
4. Терапия комбинацией «иНГЛТ-2 + петлевые диуретики» у больных с СД 2 типа и ХБП при декомпенсации ХСН безопасна со стороны функции почек:
- снижение вероятности развития ОПП на 5 день наблюдения по критериям AKIN (OR 5,48, 95% ДИ (2,22 – 13,54)) и RIFLE (OR 2,45, 95% ДИ (1,45–5,22))
  - прирост показателя СКФ на  $4,44 \pm 13,19$  ( $p = 0,01153$ , ДИ=95%)
  - снижение риска ухудшения СКФ почти в 2 раза (OR 0,42; 95% ДИ (0,19–0,93))
  - отсутствие нарастания микроальбуминурии ( $p = 0,5059$ , ДИ=95%) по сравнению со стандартной терапией петлевыми диуретиками ( $p = 0,0048$ , ДИ=95%)

### Практические рекомендации

В период декомпенсации ХСН у больных с СД 2 типа и ХБП с целью достижения более эффективного купирования отечного синдрома необходимо раннее назначение иНГЛТ-2.

В период декомпенсации ХСН назначение иНГЛТ-2 не ограничивается только одним представителем класса – эмпаглифлозином. Дапаглифлозин демонстрирует аналогичную эффективность при декомпенсации кровообращения.

При выписке больных, перенесших декомпенсацию ХСН, необходимо информировать всех пациентов о важности продолжения приема иНГЛТ-2, разъяснять потенциальные преимущества квадротерапии в период компенсации кровообращения.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Абдуллаев О.А., Арутюнов А.Г., Верещак Д.П., Тавлуева Е.В., Коник В.А., Былова Н.А., Пузенко Д.В., Кулагина Н.П., Нуриева И.Р., Занина Т.В., Арутюнов Г.П. Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2):5602. (ISSN 1560-4071, дата включения специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) в перечень ВАК с 15.02.2023, категория К1)
2. Абдуллаев О.А., Верещак Д.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Влияние оптимизации мочегонной терапии на функцию почек в период декомпенсации кровообращения. Клиническая нефрология. 2024. Т. 16. № 3. С. 6-13. (ISSN 2075-3594, дата включения в перечень ВАК с 01.02.2022, категория К2)

## Список сокращений

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	ССС – сердечно-сосудистые смерти
АКС – альбумин-креатининовое соотношение	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВАШ – визуальная аналоговая шкала	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ВЖ – внеклеточная жидкость	ХБП – хроническая болезнь почек
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы	ЭХО-КГ – эхокардиография
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ОПП – острое повреждение почек	NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид
СД 2 – сахарный диабет 2 типа	
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии	