

*На правах рукописи*

**ОМАРОВ ОМАР МАГОМЕДГАДЖИЕВИЧ**

**Эффективность раннего назначения дапаглифлозина при острой  
декомпенсации сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса  
левого желудочка**

3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Арабидзе Григорий Гурамович**

**Официальные оппоненты:**

1. Доктор медицинских наук, профессор **Сафарова Айтен Фуад кызы** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева.

2. Доктор медицинских наук **Джиева Ольга Николаевна** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, директор института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ведущий научный сотрудник.

**Ведущая организация:**

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

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 при ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.rsmu.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук, профессор

**Гордеев Иван Геннадьевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень разработанности проблемы

Сердечная недостаточность, включая острую форму и хроническую (ХСН) с развитием острой декомпенсации (ОДСН) занимает лидирующую позицию в списке причин, ведущих к сердечно-сосудистой летальности во всем Мире [G Savarese, 2023]. Лечение пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) имеет наибольшую доказательную базу, в клинических исследованиях предыдущих десятилетий получены убедительные данные в пользу назначения комбинации из трех групп препаратов: бета-блокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Впервые эта комбинация препаратов была скорректирована после публикации результатов PARADIGM-HF: терапия иАПФ/БРА была заменена на блокаторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (БРАН), представителем которой является комбинированный препарат валсартан и сакубитрил [4]. Второй прорыв в улучшении прогноза, уже обозначенный как революционный в лечении ХСН, описан в 2019 году: терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) улучшает прогноз у пациентов с ХСНнФВ [5].

Следует отметить, что описанные исследования изучали эффективность препаратов у пациентов со стабильной ХСН. Лечение больных с ОДСН представляет собой клинически несколько иную ситуацию – терапия иАПФ/БРА или БРАН может усугублять артериальную гипотонию, а бета-блокаторы могут оказывать отрицательное инотропное воздействие, ухудшая систолическую функцию миокарда и оказывая конкурентное воздействие на бета-рецепторы сердца и сосудов со снижением эффективности вазопрессоров. С другой стороны, отмена терапии иАПФ/БРА или БРАН и ББ может приводить к гиперактивации симпатической нервной системы с увеличением ЧСС, сужением микрососудистого русла, задержкой жидкости и нарастанием тканевой гипоперфузии. Наиболее перспективным и вместе с тем малоизученным в медикаментозной терапии ОДСН в настоящий момент выглядит назначение препаратов группы иНГЛТ-2. Такой

вывод можно сделать из серии положительных результатов исследований по эффективности терапии иНГЛТ-2 [DL Bhatt, 2021; AA Voors, 2022]. Таким образом, данные литературы демонстрируют преимущества терапии иНГЛТ-2 у больных с ХСН. Учитывая худший прогноз у пациентов с ХСНнФВ, мы ожидаем более высокую эффективность иНГЛТ-2 в этой группе больных. Определение эффективности раннего начала терапии иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных с ОДСН при ХСНнФВ требует проведения дополнительных исследований. Широкая распространенность ХСНнФВ с тенденцией к её возрастанию, известный неблагоприятный прогноз в виде случаев повторных госпитализаций и летальности требуют поиска возможностей сокращения эпизодов повторной госпитализации и улучшения прогноза в данной категории больных.

### **Цель исследования**

Определить эффективность ранней инициации (в течение 24 часов) терапии дапаглифлозином у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, при низкой фракции выброса левого желудочка.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние ранней инициации терапии дапаглифлозином на нарастание сердечной недостаточности, госпитальную летальность и длительность койко-дня у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ.

2. Выявить факторы риска неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ на госпитальном этапе и определить эффективность ранней терапии дапаглифлозина у больных высокого риска.

3. Оценить частоту развития летального исхода, повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности и уровень NT-proBNP в течение 30 суток на фоне ранней инициации терапии дапаглифлозином у

пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ.

4. Оценить частоту развития летального исхода, повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности и уровень NT-proBNP в течение 90 суток на фоне ранней инициации терапии дапаглифлозином у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ.

5. На основании полученных данных разработать прогностическую модель неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включая использование дапаглифлозина.

### **Научная новизна работы**

Изучено влияние раннего назначения (в течение первых 24 часов с момента поступления) терапии дапаглифлозином у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу ОДСН. Впервые выполнено сравнительное исследование раннего назначения (в течение первых 24 часов с момента поступления) терапии дапаглифлозином у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу ОДСН в сравнении с контрольной группой стандартного лечения. Полученные результаты позволяют сделать вывод о существенном улучшении клинических результатов на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу ОДСН, а именно, снижением вероятности повторной госпитализации и смерти в течение 90 суток после выписки.

Впервые определены предикторы неблагоприятного течения госпитального и постгоспитального периода у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по поводу ОДСН, на фоне терапии дапаглифлозином. Сформулированы объективные критерии высокого риска неблагоприятного течения сердечной недостаточности на госпитальном этапе и в постгоспитальном периоде на фоне оптимальной медикаментозной терапии.

## **Практическая значимость**

Полученные результаты позволят оптимизировать тактику лечения в наиболее прогностически неблагоприятной группе больных с ОДСН при низкой фракции выброса левого желудочка. В исследовании показано, что ранее назначение иНГЛТ-2 может способствовать достижению ранней компенсации застойных явлений сердечной недостаточности и снижению вероятности повторных госпитализации после эпизода ОДСН у больных с ХСНнФВ. Кроме того, ранее назначение иНГЛТ-2 способствует увеличению доли больных, принимающих оптимальную медикаментозную терапию уже к выписке пациента из стационара.

## **Методология и методы исследования**

Данная работа была проведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В рамках диссертационной работы использовались данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Выполнен анализ данных 140 пациентов, госпитализированных в городскую клиническую больницу им В.В. Вересаева в период с 01.01.2023г по 01.09.2023г. Дизайн исследования: проспективное рандомизированное. Проводилось анкетирование больных, выполнен объективный осмотр пациентов, анализировались результаты ряда стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Методологической основой для исследования послужил лабораторные и инструментальные методы: определение уровня NT-proBNP и проведение трансторакальной эхокардиографии.

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, "Этические принципы" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Проведение работы одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 18 от 13.12.2022 г.).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета

терапевтического факультета (протокол № 5 от 18.05.2023 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ранняя инициация терапии дапаглифлозином (в течение первых 24 часов) не способствует достижению компенсации больных сердечной недостаточности в течение госпитального периода, включая больных высокого риска

2. Ранняя инициация терапии дапаглифлозином (в течение первых 24 часов) снижает риск повторной госпитализации и смерти в постгоспитальном периоде и потребность в петлевых диуретиках в течение 90 суток после выписки

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (140 пациентов). Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества больных. Полученные научные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование. В исследование включены пациенты, госпитализированные с диагнозом острой декомпенсации сердечной недостаточности в городскую клиническую больницу им В.В. Вересаева в период с 01.01.2023г по 01.09.2023г., всего 140 пациентов. Часть больных рандомизированы (методом слепой выборки) в группу стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 (препарат дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки для приема внутрь) в течение первых 24 часов с момента поступления (группа 1, n=70), остальные в группу стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2 (группа 2, n=70). Все пациенты ознакомились с информацией об исследовании и подписали письменное информированное согласие на участие. Тема исследования одобрена

этическим комитетом при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Решение вопроса о тактике лечения в день поступления принималось дежурным врачом, далее лечащим врачом в плановом или экстренном порядке. У всех больных после достижения компенсации сердечной недостаточности назначалась оптимальная медикаментозная терапия (при приеме иАПФ/БРА выполнена замена на сакубтрил/валсартан), возобновление/продолжение терапии ББ и АМКР. Выполнен анализ клинических и лабораторных результатов в течение госпитального периода и через 1 и 3 месяца после выписки с оценкой ФК по NYHA. В качестве первичной конечной точки взяты следующие события: госпитальная летальность, а также общая летальность и повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН в течение 30 и 90 суток, включая их комбинированный исход. В качестве вторичной конечной точки – уровень NT-proBNP.

Критерии включения:

1. Пациенты в возрасте от 18 до 85 лет
2. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Критерий острой декомпенсации сердечной недостаточности – одышка при малых физических нагрузках или в покое с застоем в легких по данным рентгенографии или повышением давления наполнения левого желудочка, а также с другими клиническими признаками и/или симптомами сердечной недостаточности, такими как отеки и/или хрипы при аускультации.
3. Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ )
4. Уровень NT-proBNP  $>1600$  пг/мл (при фибрилляции предсердий  $>2400$  пг/мл)
5. Письменное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения:

1. Нестабильная гемодинамика в предшествующие 24 часа (снижение САД  $<85$  мм рт.ст. и/или снижение ЧСС  $<50$  уд/мин в течение 24 часов при поступлении)
2. Тромбоэмболия легочной артерии
3. Острое нарушение мозгового кровообращения

4. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;

5. Сахарный диабет 1 типа;

6. Диабетический кетоацидоз;

7. Нарушение функции почек при рСКФ  $<25$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (для начала терапии);

8. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа;

9. Тяжелая почечная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)

10. Острый инфаркт миокарда

11. Беременные или кормящие (лактующие) женщины

12. Известные онкологические заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 6 месяцев

13. Активное инфекционное заболевание

Дизайн исследования: выполнено проспективное рандомизированное исследование, включено 140 пациентов, госпитализированных в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой фракции выброса левого желудочка. Пациенты разделены на 2 группы: в исследуемую группу вошли больные, кому была начата ранняя терапия дапаглифлозином (не позднее 24 часов с момента поступления) – группа 1 (n = 70), в контрольную группу вошли пациенты, кому терапия дапаглифлозином не назначалась – группа 2 (n =70). Во всех случаях лечение использован стандартный подход к лечению больных, соответствующий текущим клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России. Таким образом сформировано 2 группы по 70 больных, выполнена оценка исходных клинико-демографических параметров (таблица №1). Сравнительный анализ двух групп показал отсутствие статистически значимых различий по основным демографическим и клиническим характеристикам

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические параметры

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	P
Мужской пол, n (%)	57 (81,4)	58 (82,9)	0,825
Возраст, лет (M ± SD)	65,1±6,7	66,0±8,7	0,523
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	53 (75,7)	51 (72,9)	0,699
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	22 (31,4)	22 (31,4)	1,0
Легочная гипертензия, n (%)	32 (45,7)	25 (35,7)	0,299
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (98,6)	70 (100)	1,0
ХОБЛ, n (%)	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	23 (32,9)	30 (42,9)	0,223
НМК в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	8 (11,4)	0,459
Фибрилляция предсердий, n (%)	42 (60,0)	40 (57,1)	0,731
ФВ ЛЖ, % (M ± SD)	32,3±7,4	34,2±6,7	0,091

*Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НМК – нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*

В качестве конечных точек выбраны следующие: первичная конечная точка: смерть в течение госпитального периода, через 30 и 90 суток, а также резидуальный застой к концу госпитализации (при наличии любого из признаков: отеки нижних конечностей более следового, ортопноэ, венозный застой легких или гидроторакс), повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности после выписки в указанные сроки. Основная первичная конечная точка: комбинированный исход (смерть или повторная госпитализация) через 30 и 90 суток после выписки. В качестве вторичной конечной точки изучен уровень предшественника натрийуритического пептида к концу госпитализации, через 30 и 90 суток после выписки.

Информация о состоянии пациента после выписки на изучаемых конечных точках была получена преимущественно в ходе очного контрольного осмотра.

Часть больных к моменту вызова на проведение контрольного осмотра находилась на стационарном лечении по месту жительства, у этих пациентов запрошены данные медицинской документации. У части больных при телефонном обзвоне с целью вызова получена информации о смерти со слов родственников.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и StatTech v. 4.0.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Предварительный расчет необходимого объема выборки не проводился. Перед началом анализа количественных данных, проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного

критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Статистически значимые различия установлены при уровне  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В течение госпитального периода летальных исходов не зарегистрировано. ХСН с явлениями резидуального застоя к концу госпитализации (во всех случаях застой по большому кругу кровообращения) отмечалась у 35,7 % ( $n = 50$ ), что расценено как неблагоприятное течение ХСН. При определении ФК по NYHA в группе больных с явлениями субкомпенсации существенно превалировал III ФК (92 %,  $n = 46$ ). Встречаемость неблагоприятного течения ХСН была сопоставимой в двух группах и составила 31,4 % в группе 1 и 40,0 % в группе 2 ( $p = 0,240$ ), см. рисунок №1

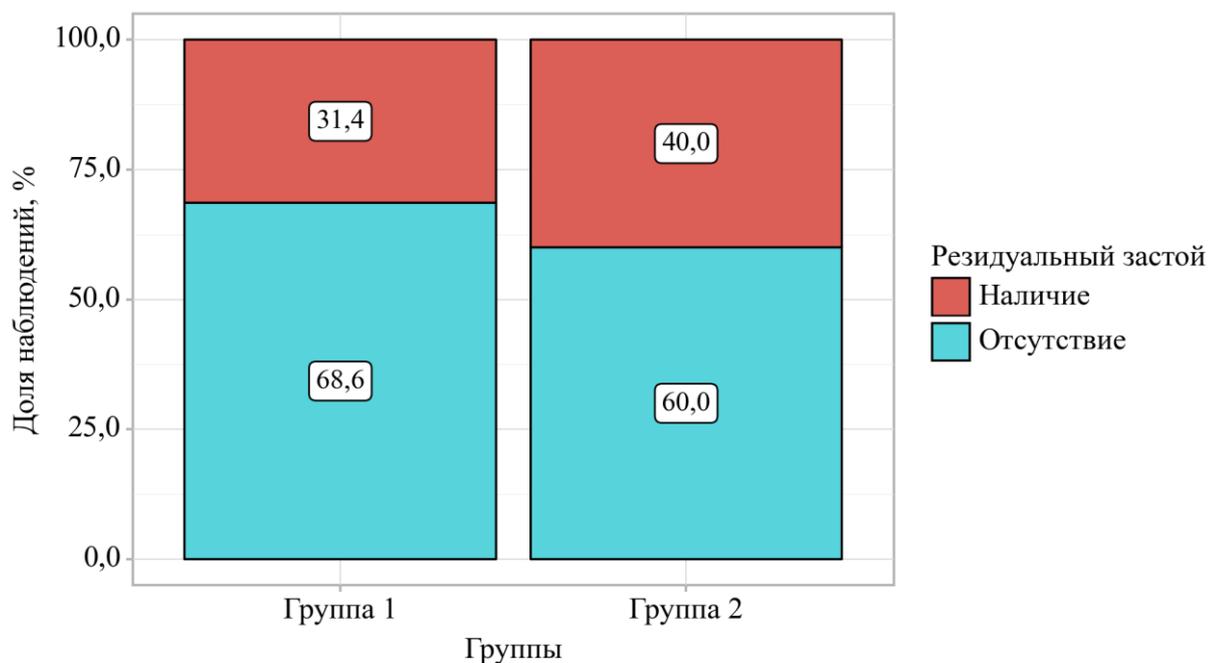


Рисунок 1 – Резидуальный застой к концу госпитализации в двух группах

При анализе других критериев успешного лечения ХСН следует отметить уровень NT-proBNP, который составил 2981 (1646-5345) пг/мл в исследуемой группе против 2440 (1684-4490) пг/мл в группе контроля. Статистически значимых различий по обоим показателям не достигнуто, преимуществ раннего назначения терапии иНГЛТ-2 на госпитальном этапе не отмечено. Длительность пребывания в стационаре в среднем составила 7-8 суток и была незначительно выше в группе иНГЛТ-2: 8 (7-9) суток против 7 (6-8) суток,  $p = 0,069$ . Таким образом, при сравнительном анализе двух групп не получено убедительных данных в пользу ранней терапии иНГЛТ-2 у больных ОДСН.

С целью определения группы больных, имеющих преимущества от ранней инициации терапии иНГЛТ-2 нами запланировано выделение группы высокого риска, для этого был выполнен анализ факторов риска неблагоприятного госпитального течения ХСН. Общее количество таких больных составило 50 человек (35,7 %). Проанализировано влияние исходных параметров, включая исходный уровень NT-proBNP на течение ХСН. Определены 4 предиктора неблагоприятного течения госпитального периода (таблица №2):

1. Наличие легочной гипертензии сопровождалось трехкратным увеличением вероятности резидуального застоя к концу госпитализации (52,6 % против 24,1 %; отношение шансов (ОШ) = 3,50, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,70 – 7,19,  $p < 0,001$ ).

2. Другим факторов риска неблагоприятного течения ХСН было снижение ФВ ЛЖ. Анализ исходных данных ФВ ЛЖ показал статистически значимые различия в двух группах в зависимости от течения госпитального периода (31,0 (25,0-40,0) % при неблагоприятном течении ХСН и 35,5 (32,0-40,0) % при благоприятном течении ХСН,  $p = 0,011$ ).

3. Среди наиболее значимых лабораторных предикторов неблагоприятного течения ХСН мы получили повышенный уровень азотистых оснований при поступлении, включая креатинин и мочевины. Учитывая высокую степень корреляции между ними с целью дальнейшего анализа нами был взят наиболее значимый – мочевина. Несмотря на достаточно умеренное повышение мочевины в целом различия между больными с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН оказались статистически значимыми ( $8,9 \pm 3,2$  ммоль/л при неблагоприятном течении ХСН и  $7,1 \pm 2,2$  ммоль/л при благоприятном течении ХСН,  $p < 0,001$ ).

4. Существенные различия также получены для значения NT-proBNP. В группе неблагоприятного течения ХСН исходный уровень NT-proBNP был существенно выше (10625 (7113-13392) пг/мл при неблагоприятном течении ХСН и 5342 (3964-7412) пг/мл при благоприятном течении ХСН,  $p < 0,001$ ). Уровень NT-proBNP продемонстрировал наиболее выраженные статистические различия

С помощью метода логистической регрессии выполнено определение скорректированного (независимого друг от друга) влияния указанных предикторов на течение госпитального периода, полученные результаты представлены в таблице №2

Таблица 2 – Взаимодействие предикторов неблагоприятного течения госпитального периода

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное*	
	ОШ; 95% ДИ	P	ОШ; 95% ДИ	P
Высокий уровень NT-proBNP (Шаг – 1000 пг/мл)	1,47; 1,28 – 1,69	< 0,001	1,60; 1,32 – 1,94	< 0,001
ФВ ЛЖ (Шаг – 1 %)	0,92; 0,87 – 0,97	0,001	0,91; 0,84 – 0,99	0,023
Мочевина (Шаг – 1 ммоль/л)	1,31; 1,13 – 1,51	< 0,001	1,44; 1,15 – 1,79	0,001
Легочная гипертензия	3,50; 1,13 – 1,51	0,001	8,01; 2,64 – 24,3	< 0,001

Дальнейшим шагом выполнено распределение баллов с учетом скорректированного влияния на риск неблагоприятного течения ХСН для каждого предиктора:

1. Увеличение уровня NT-proBNP – 1 балл на каждые 1000 пг/мл
2. Увеличение уровня мочевины – 1 балл на каждый 1 ммоль/л
3. Снижение ФВ ЛЖ – 1 балл на каждый 1 %
4. Наличие легочной гипертензии – 3 балла

Выполнен расчет суммы баллов по полученной шкале для всех исследуемых, медиана составила 21 (17-28) балл

С целью категоризации риска (низкий и высокий) выполнен анализ с определением отрезного значения высокого риска. Пороговое значение используемой шкалы в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 25. Неблагоприятное течение госпитального периода прогнозировалось при значении 25 и выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 76,0% и 84,4%, соответственно.

Таким образом, выделена группа высокого риска ( $n = 52$ ). Ранняя инициация терапии иНГЛТ-2 не сопровождалась лучшим течением госпитального периода. Доля больных высокого риска с неблагоприятным течением госпитального периода была сопоставима в обеих группах (76,9 % против 66,7 %,  $p = 0,544$ ) – рисунок №2.

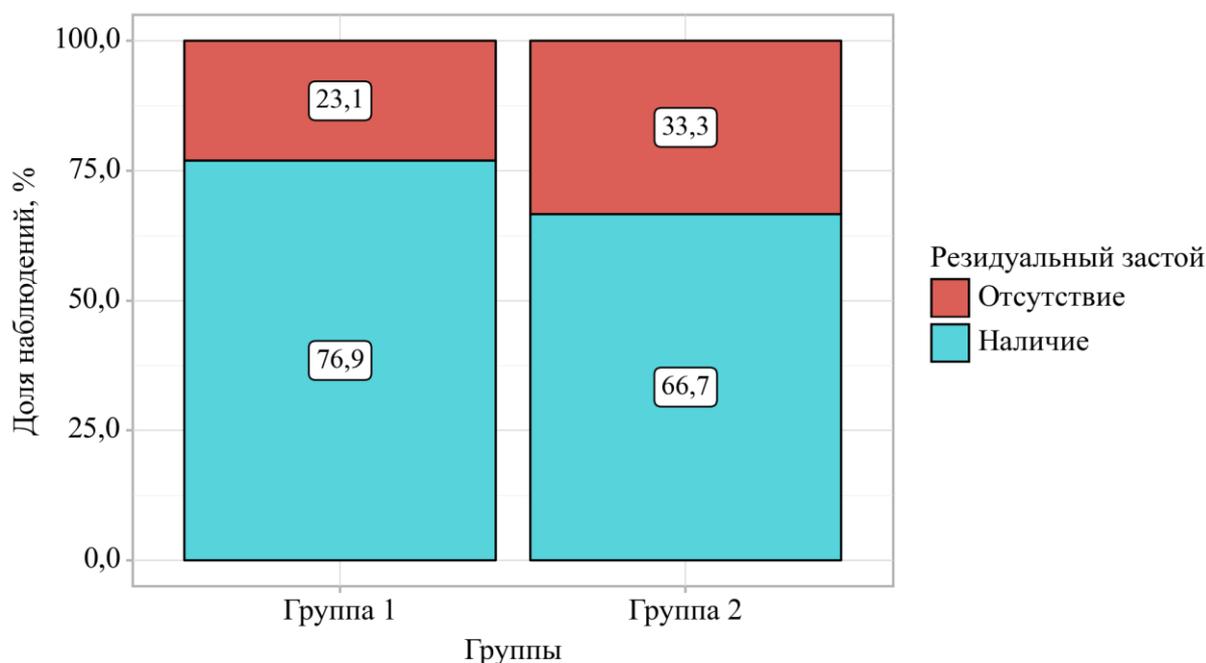


Рисунок 2 – Течение госпитального периода у больных высокого риска

В течение месяца после выписки зарегистрировано 5 летальных событий, из них 3 по кардиальным причинам (2 случая внезапной сердечной смерти, 1 случай интраоперационной летальности при операции коронарного шунтирования). Встречаемость летальных исходов в двух группах не различалась (2,9% против 4,3%;  $OR = 0,67$ ; 95 % ДИ 0,12 – 3,69,  $p = 1,0$ ). Другие конечные точки были оценены у выживших к моменту осмотра. Результаты представлены в таблице №3.

Таблица 3 – Клинические и лабораторные результаты в течение 1 месяца после выписки

Характеристика	Группа 1 ( $n=70$ )	Группа 2 ( $n=70$ )	P
Смерть, n (%)	2 (2,9)	3 (4,3)	1,0
Повторная госпитализация, n (%)	16 (23,5)	24 (36,4)	0,105

Комбинированный исход, n (%)	18 (25,7)	27 (38,6)	0,103
ФК по NYHA, n (%)			0,105
II, n (%)	53 (77,9)	41 (61,2)	
III, n (%)	13 (19,1)	23 (34,3)	
IV, n (%)	2 (2,9)	3 (4,5)	
Уровень NT-proBNP, Me (ИКР)	1972 (1434-3545)	2456 (1551-4284)	0,273

Осмотр через 3 месяца выполнен у всех пациентов, за исключением умерших. Результаты представлены в таблице №4. Всего количество летальных исходов к 3 месяцу наблюдения после выписки составило 8 случаев (5,7 %), все 3 «новых» случая летального исхода после первого месяца отнесены к внезапной сердечной смерти (пациенты без признаков жизни были обнаружены родственниками). При сравнительном анализе между групп статистически значимых различий не установлено (2,9 % против 8,6 %; ОР = 3,0, 95 % ДИ 0,63 – 14,4,  $p = 0,275$ ), несмотря на визуально выраженную разницу.

Таблица 4 – Клинические и лабораторные результаты в течение 3 месяцев после выписки

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	P
Смерть, n (%)	2 (2,9)	6 (8,6)	0,275
Повторная госпитализация, n (%)	18 (26,5)	37 (56,1)	< 0,001
Комбинированный исход, n (%)	20 (28,6)	41 (58,6)	< 0,001
ФК по NYHA, n (%)			0,088
II, n (%)	60 (88,2)	47 (73,4)	
III, n (%)	4 (5,9)	10 (15,6)	
IV, n (%)	4 (5,9)	7 (10,9)	
Уровень NT-proBNP, Me (ИКР)	1830	2080	0,071

	(1122-2064)	(1234-3560)	
--	-------------	-------------	--

Клинический статус исследуемых на момент осмотра через 3 месяца несколько различался – пациенты группы 2 чаще имели высокий ФК (III-IV), однако достоверных различий не достигнуто. Распределение больных обеих групп по ФК по NYHA представлено на рисунке №3. Схожие различия, близкие к статистически значимым получены при сравнительном анализе уровня NT-proBNP.

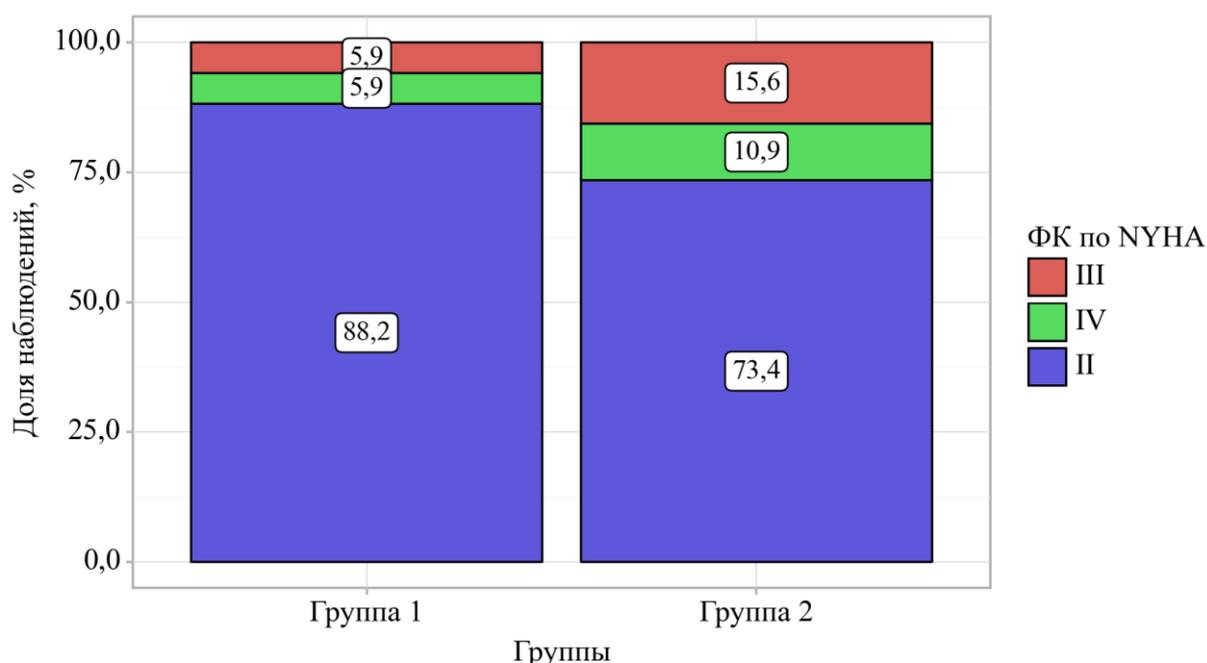


Рисунок 3 – Распределение больных по уровню ФК по NYHA к 3 месяцу после выписки.

Частота повторной госпитализации достигла 39,3 % для обеих групп. Сравнительный анализ показал, что ранняя инициация терапии дапаглифлозином уменьшает риск повторной госпитализации на 72% (26,5 % против 56,1 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,58,  $p < 0,001$ ) и комбинированной конечной точки на 72% (28,6 % против 58,6 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,57,  $p < 0,001$ ).

Полученный результат позволяет сделать вывод о том, что ранняя инициация терапии дапаглифлозином у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ снижает вероятность повторной госпитализации и смерти в течение 3 месяцев после выписки.

Одной из задач исследования было определение влияния ранней инициации терапии дапаглифлозином на уровень NT-proBNP и используемых доз петлевых диуретиков в течение 3 месяцев после выписки. Нами выполнен сравнительный анализ четырех последовательных значений уровня NT-proBNP и доз фуросемида в группах у выживших.

При серии сопоставимых значений NT-proBNP исходно к концу госпитализации и к 1 месяцу наблюдения между группами, обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня маркера при заключительной оценке через 3 месяца (1830 (1122-2064) пг/мл в группе 1 и 2080 (1234-3560) пг/мл в группе 2,  $p = 0,071$ ). Анализ динамики доз петлевых диуретиков показал, что к моменту осмотра через 3 месяца после выписки получены достоверные различия в используемых дозах петлевых диуретиков (60 (40-80) мг в группе 1 и 80 (40-80) мг в группе 2,  $p = 0,022$ ), на других этапах дозы петлевых диуретиков были сопоставимы.

Среди задач исследования мы планировали изучить селективную группу больных с ранней инициацией терапии дапаглифлозином и определить факторы риска неблагоприятных событий, включая повторную госпитализацию и смерть. На основании полученных результатов планировалось определение прогностической модели неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН. Для решения этой задачи нами была взята комбинированная конечная точка, количество исходов составило 20 (28,6 %). В качестве анализируемых факторов взяты исходные клинико-демографические параметры. Результат представлен в таблице №5.

Таблица 5 – Факторы риска развития ККТ.

Параметр	ОШ	95% ДИ	P
ИКМП	0,16	0,05 – 0,50	< 0,001
Мужской пол	6,68	0,81 – 54,9	0,047
Легочная гипертензия	2,33	0,80 – 6,77	0,115

Возраст (шаг – 1 год)	0,94	0,87 – 1,02	0,142
СД	0,46	0,15 – 1,40	0,169
НМК в анамнезе	2,88	0,64 – 12,9	0,213
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	0,61	0,19 – 1,96	0,403
ХОБЛ	2,67	0,35 – 20,4	0,572
ФП	0,89	0,31 – 2,52	0,819

Примечание: ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НМК – нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий

Среди всех изученных параметров, наиболее важную прогностическую роль продемонстрировали ишемическая кардиомиопатия, мужской пол и легочная гипертензия. Дополнительно изучен критерий неблагоприятного течения госпитального периода ХСН. Установлено, что наличие резидуального застоя к концу госпитализации в этой группе больных сопровождалось увеличением вероятности достижения ККТ в течение 3 месяцев наблюдения в 3,1 раз (ОШ = 3,17, 95 % ДИ 1,06 – 9,43,  $p = 0,034$ ).

С целью построения прогностической модели нами были взяты именно эти 4 признака. Выполнен многофакторный анализ с оценкой скорректированного значения отношения шансов (таблица №6)

Таблица 6 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития исхода

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	P	ОШ; 95% ДИ	p
Ишемическая КМП	6,42; 2,01 – 20,5	0,002	4,88; 1,43 – 16,6	0,011
Резидуальный застой	3,17; 1,06 – 9,42	0,038	2,87; 0,81 – 10,2	0,104
Мужской пол	6,68; 0,81 – 54,9	0,078	5,21; 0,52 – 52,2	0,160

Легочная гипертензия	2,33; 0,80 – 6,77	0,119	1,95; 0,56 – 6,78	0,292
----------------------	-------------------	-------	-------------------	-------

Примечание: КМП – кардиомиопатия

С целью построения прогностической модели (шкала риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН) для каждого из факторов риска с учетом его результаты были определены баллы: для ишемической кардиомиопатии – 3 балла, для мужского пола и резидуального застоя к концу госпитализации – 2 балла, для легочной гипертензии – 1 балл. Определена сумма баллов для каждого исследуемого (минимально 0 баллов, максимально 8 баллов). Выполнен ROC-анализ для прогностической шкалы с использованием указанных предикторов, площадь под ROC-кривой составила  $0,773 \pm 0,070$  с 95% ДИ: 0,635 – 0,911. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение шкалы риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4 балла. Достижение комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев после выписки на фоне ОМТ прогнозировалось при указанном значении по шкале выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,2 % и 74,0 %, соответственно. Определенным преимуществом модели является высокая негативная предсказательная ценность (88,1 %), свидетельствующая о благоприятном прогнозе с высокой вероятностью при значении менее 4 баллов по полученной шкале.

## ВЫВОДЫ

1. Ранняя инициация терапии дапаглифлозином у больных с ОДСН не оказывает существенного влияния на госпитальную летальность, течение сердечной недостаточности с достижением компенсации в течение госпитального периода (31,4 % против 40,0 %,  $p = 0,240$ ) и сроки госпитализации (8 (7-9) суток против 7 (6-8) суток,  $p = 0,069$ )

2. Увеличение уровня NT-proBNP и мочевины крови, уменьшение ФВ ЛЖ и наличие легочной гипертензии при поступлении являются независимыми предикторами резидуального застоя к концу госпитализации (неблагоприятного

течения) и формируют когорту больных высокого риска. Использование дапаглифлозина в этой группе больных не продемонстрировало улучшения госпитальных результатов (76,9 % против 66,7 %,  $p = 0,544$ )

3. Частота летального исхода (2,9 % против 4,3 %,  $p = 1,0$ ) и повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (23,5 % против 36,4 %,  $p = 0,105$ ), а также уровень NT-proBNP (1972 (1434-3545) пг/мл против 2456 (1551-4284) пг/мл,  $p = 0,273$ ) существенно не снижались на фоне ранней инициации терапии дапаглифлозином в течение 30 суток у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

4. Частота летального исхода (2,9 % против 8,6 %,  $p = 0,275$ ) была несколько ниже, установлены статистически значимые различия по встречаемости повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (26,5 % против 56,1 %,  $p < 0,001$ ) на фоне ранней инициации терапии дапаглифлозином в течение 90 суток у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. В то же время уровень NT-proBNP (1830 (1122-2064) пг/мл против 2080 (1234-3560) пг/мл,  $p = 0,071$ ) был сопоставим, однако отмечены существенные различия в используемой дозе фуросемида (60 (40-80) мг против 80 (40-80) мг,  $p = 0,022$ )

5. Ишемическая КМП (3 балла), резидуальный застой к концу госпитализации (2 балла), мужской пол (2 балла) и легочная гипертензия (1 балл) являются независимыми предикторами повторной госпитализации и смерти больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включая дапаглифлозин, эти факторы риска формируют прогностическую шкалу неблагоприятного прогноза ( $p < 0,001$ ). Ухудшение прогноза установлено при значении более 4 баллов по указанной шкале (чувствительность 72,2 %, специфичность 74,0 %); значение 0-3 балла позволяет прогнозировать благоприятный прогноз с высокой вероятностью (88,1 %)

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Терапия дапаглифлозином может быть начата у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ в течение первых 24 часов при стабильной гемодинамике вне

зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и при отсутствии острых сердечно-сосудистых событий, тяжелой дыхательной, почечной, печеночной недостаточности и острой инфекционной патологии с целью улучшения краткосрочного прогноза, снижения риска летальности и повторных госпитализаций, а также снижения потребности в петлевых диуретиках в течение 3 месяцев после выписки

2. Инициация терапии дапаглифлозином у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ в течение первых 24 часов не улучшает госпитальные результаты, однако определяет переносимость препарата на госпитальном этапе и представляется важным практическим шагом для оптимизации медикаментозного лечения больных с ХСН

3. В когорте больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ высокого риска неблагоприятного прогноза в постгоспитальном периоде следует уделить особое внимание титрации компонентов оптимальной медикаментозной терапии и определить приоритет при планировании имплантации сердечных устройств, улучшающих прогноз

## **СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Печатные работы:**

1. Омаров О.М. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: метаанализ крупных клинических исследований / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. №39 (11). С.50-58.
2. Омаров О.М. Ранние результаты терапии ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Г.Г. Арабидзе, О.М. Омаров, З.С. Шогенов, Е.А. Петрик // Медицинский вестник МВД. - 2024. №4 (СХХХI). С.57-61.

3. Омаров О.М. Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе, З.С. Шогенов, Е.А. Петрик // *Cardiosоматика* – 2024. №1 (15). С.31-40.
4. Омаров О.М. Ранние результаты терапии ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов 2024», Санкт-Петербург, - С. 304-305.
5. Омаров О.М. Госпитальные результаты терапии ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов 2024», Санкт-Петербург, - С. 284.
6. Омаров О.М. Терапия ИНГЛТ–2 при острой декомпенсации сердечной недостаточности: 1-месячные результаты / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе // Сборник тезисов «XIII международный форум кардиологов и терапевтов 2024», Москва, - С. 45.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуритического мозгового гормона

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

ББ – бета-блокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРАН – блокаторы рецепторов ангиотензина/неприлизина

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ОШ – отношение шансов

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ – фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса