

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АБДУЛЛАЕВ ОЛИМ АБДУРАХМОН УГЛИ

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор
Института клинической медицины, заведующий
кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1
Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский
Университет), заслуженный врач РФ

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	14
1.1 Мочегонная терапия в период декомпенсации кровообращения.....	16
1.2 Опыт применения иНГЛТ-2 в период декомпенсации кровообращения	19
1.3 Проблемы коррекции объема жидкости в период декомпенсации кровообращения	24
1.4 Заключение по обзору литературных данных.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1 Клиническая характеристика	36
2.2 Методы обследования пациентов	44
2.3 Статистический анализ.....	48
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
3.1 Динамика массы тела у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.....	50
3.2 Динамика диуреза у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.....	53
3.3 Динамика натрийуреза у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.....	56
3.4 Динамика количества внеклеточной жидкости у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.....	58
3.5 Динамика уровня NT-proBNP у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.	60
3.6 Динамика показателя фракции выброса левого желудочка у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.	61
3.7 Динамика уровня СДЛА у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.....	62

3.8 Динамика количества В-линий у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.	63
3.9 Взаимосвязь количества внеклеточной жидкости и уровня натрийуреза в течение 5-ти дней наблюдения.	64
3.10 Взаимосвязь уровня СДЛА и уровня натрийуреза в течение 5-ти дней наблюдения.	67
3.11 Сравнение эффективности дапаглифлозина и эмпаглифлозина у больных с декомпенсацией ХСН на фоне терапии комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения по основным показателям купирования отеочного синдрома.	67
3.12 Исходы стационарного этапа лечения декомпенсации хронической сердечной недостаточности.	74
3.13 Динамика состояния пациентов в постгоспитальный период.	75
3.14 Влияние комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» на функцию почек.	78
3.15 Заключение по результатам исследования.	85
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

В реальной клинической практике одной из ведущих причин госпитализации пациентов в терапевтические отделения стационаров является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первые месяцы после выписки смертность и риск повторной госпитализации остаются по-прежнему неприемлемо высокими и достигают 15% и 30%, соответственно. [1]]

Следует признать, что в отличие от терапии ХСН вне декомпенсации, для которого модифицирующий эффект квадротерапии считается эталонным методом терапии, в лечении декомпенсации не существует схем медикаментозной терапии, радикально улучшающих клинические исходы. Поэтому поиск новых подходов 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 [2)-10)] – и приводящая к снижению риска смерти или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности, – 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 [2)], 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 [4]. Вопрос применения дапаглифлозина изучается в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: DISTATE-АНФ [11] и DAPA АСТ HF-TIMI 68 [12]), – 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 ПРОБЛЕМЫ

Оптимизация медикаментозной терапии при декомпенсации ХСН у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и хронической болезнью почек (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

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

ЗАДАЧИ

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, 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.

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.

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 отеочного 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. Аprobация 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.).

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:

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 в перечень ВАК с 15.02.2023, категория K1)
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 K2)

Результаты работы были доложены диссертантом лично в виде устных докладов и вошли в сборники тезисов конгрессов:

1. Российский Национальный Конгресс Кардиологов (Казань, 2022)
2. 18-й Национальный Конгресс Терапевтов (Москва, 2023)
3. Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 2023)
4. Российский национальный конгресс кардиологов 2024: III Всероссийский конкурс Российского кардиологического общества на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках вузовских научно-исследовательских работ (Санкт-Петербург, 2024)

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.

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.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

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» (Акт внедрения в практику от 15.01.2024) и 1-го кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы» (Акт внедрения в практику от 04.03.2024).

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.20 Кардиология (медицинские науки): п.4 – Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда, п.5 – Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония, п.6 – Атеросклероз, п.13 – Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией, п.14 – Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данной специальности.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

По данным исследования ЭПОХА, в Российской Федерации ХСН диагностируется в 7-10% случаев обращения пациентов, при этом ее распространенность существенно зависит от принятых для отбора пациентов критериев постановки диагноза. [13, 14] Клинически выраженная СН встречается в 4,5% случаев постановки диагноза, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет. [1, 14]

С 2005 по 2017 г., по данным исследования ЭПОХА, число пациентов с СНсФВ увеличилось на 21,5 % и составило 53 % в популяции больных ХСН. Вместе с тем ХСН с ФВ < 40 % регистрируется только у 24 % пациентов. [13, 14] По результатам Регистра ОССН 2012 г., СНсФВ диагностирована у 47 % больных, СНнФВ – лишь у 26 % больных. [13, 14]

Декомпенсация ХСН являются основной причиной первичной и повторной госпитализации в России и в мире. [1, 13, 14]

У больных с ХСН в период декомпенсации применяются различные комбинации диуретиков с целью достижения эуволемического статуса, то есть купирования отечного синдрома и явлений перегрузки сердца избыточным объемом циркулирующей крови. [14]

Согласно клиническим рекомендациям [15], в клинической практике применяются следующие комбинации мочегонных препаратов:

- 1) петлевые или тиазидные диуретики + антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)
- 2) петлевые диуретики + тиазидные диуретики + АМКР
- 3) петлевые диуретики + тиазидные диуретики + АМКР + ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ)

По данным регистра ОРАКУЛ-РФ, 80% пациентов в период декомпенсации ХСН получали терапию петлевыми диуретиками (фуросемид, торасемид), 64% больных были назначены АМКР (спиронолактон), у 12% мочегонное лечение включало в себя тиазидные диуретики (хлоротиазид, метолазон), и только 7% получало комбинированную терапию (петлевой диуретик + тиазидный диуретик). [1, 14]

Согласно Павловскому регистру, при декомпенсации ХСН диуретики получали 85% пациентов. [14, 16] Среди назначенных мочегонных препаратов так же первое место занимали петлевые диуретики (доля фуросемида составляла 93%, однако торасемида – только 4%). В остальных 3% назначался тиазидный диуретик гидрохлоротиазид. [14, 17]

На данный момент основной стратегий применения диуретиков является концепция *quantum satis*, то есть назначение препаратов «столько, сколько нужно». Утвержденные клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» предлагают терапию диуретиками у пациентов с симптомами задержки жидкости начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса пациента не составит 0,5-1,0 кг ежедневно. [14, 15]

Однако в клинической практике с целью получения быстрого гарантированного диуретического ответа применялись «ударные» дозы диуретических препаратов. [14, 18]

Таким образом, на настоящий момент не существует единых стандартов мочегонной терапии у больных в период декомпенсации кровообращения. [19] Назначение и дозирование того или иного диуретика сводится к личным предпочтениям специалиста, основанным на теоретической базе его школы, и оснащенностью препаратами лечебного учреждения, куда был госпитализирован больной.

Ведущей проблемой в вопросе выбора мочегонной терапии в период декомпенсации ХСН становится оптимизация мочегонной терапии.

1.1 Мочегонная терапия в период декомпенсации кровообращения

Две тактики мочегонной терапии «лечение малыми дозами» и «лечение большими дозами» проверялась в исследовании DOSE [14, 20]. В данном исследовании между собой сравнивались эффективности режима дозирования петлевых диуретиков (болюсное и непрерывное капельное введение) и их титрование (введение «низких» и «высоких» доз). Было выяснено, что применение «высокой дозы» фуросемида (200 мг) приводило к увеличению диуреза и уменьшению выраженности одышки эффективнее по сравнению с «низкой дозой» (80 мг). Однако при такой интенсивной терапии у пациентов отмечались явления транзиторного ухудшения функции почек [14, 21].

Другим часто применяемым петлевым диуретиком, для лечения больных с декомпенсированной ХСН, является торасемид. Особенностью данного препарата в отличие от фуросемида является более длительный период полувыведения. Увеличение периода полувыведения обеспечивает более эффективный и пролонгированный диурез (за счет натрийуреза). Кроме того, этот факт фармакодинамики препарата снижает риск повреждения почечных канальцев на фоне длительной мочегонной терапии, что позволяет назначать торасемида пациентам с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации. [14, 22]

Эффективность торасемида и фуросемида при лечении СН сравнивалась в исследовании TRANSFORM-HF. Несмотря на свое пролонгированное действие, более низкий риск нежелательных реакций со стороны почек, на госпитальном этапе у больных с декомпенсированной СН торасемид не снижал риск смерти по любой причине по сравнению с фуросемидом. [14, 23]

Вне зависимости от механизма действия того или иного диуретика погрешности в приеме мочегонной терапии повышает риск развития декомпенсации СН и повторной госпитализации больного. Нерегулярный прием мочегонных (1 и менее раз в неделю) даже на фоне оптимальных хорошо подобранных доз базовой терапии СН (ингибиторы АПФ + β -блокаторы) приводит к увеличению риска повторной госпитализации на 33%. [14, 24-26]

По данным Felker GM комбинацию «петлевой диуретик + тиазидные или тиазидоподобные препараты» рекомендуется применять в том случае, если отечный синдром и явления застоя по двум кругам кровообращения сохраняются, несмотря на адекватные дозы петлевых диуретиков. [14, 27] Считается, что применение тиазидов совместно с петлевыми диуретиками способствует более эффективному удалению жидкости из организма больного с ХСН с устранением объемной перегрузки и застоя, даже у пациентов с нарушением функции почек, резистентных к монотерапии петлевыми диуретиками. [14, 28] Подобный эффект достигается благодаря блокировке нефрона тиазидами, т.е. за счет нарушения реабсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле.

Кроме того, различные препараты группы тиазидных диуретиков были оценены в сочетании с различными петлевыми диуретиками. Результаты комбинаций при терапии декомпенсированной ХСН были аналогичными – существенных различий не выявлено. Тем самым нет четких доказательств того, что какой-либо тиазид предпочтительнее в лечение. [14, 28]

Аналогично с исследованием DOSE, было проведено сравнение внутривенного и перорального применения тиазидов при лечении ХСН в период декомпенсации. Так внутривенный хлоротиазид не превосходил пероральный метолазон при добавлении к петлевым диуретикам согласно проспективному исследованию стратегий лечения резистентности к диуретикам. [14, 29]

Другой комбинацией мочегонной терапии для лечения декомпенсированной ХСН является «петлевой диуретик + АМКР». Антагонисты минералокортикоидных рецепторов действуют на кортикальный отдел собирательных трубочек, в результате чего снижают абсорбцию натрия и воды, тем самым увеличивая диурез. Однако по данным исследования ATHENA-HF (исследование высоких доз спиронолактона по сравнению с плацебо-терапией при ХСН) значительного увеличения диуреза и снижения массы тела у больных с декомпенсированной ХСН не наблюдалось. [14, 30] Можно предположить, что подобные результаты исследования связаны с фактом того, что всего 3%

отфильтрованного натрия реабсорбируется в собирательных трубочках, поэтому этот АМКР не оказывают заметного мочегонного действия.

В исследовании ADVOR оценивалась эффективность комбинации «петлевой диуретик + ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ)». Как следует из названия препаратов, ИКАГ блокируют фермент карбоангидразу в проксимальных почечных канальцах, что в свою очередь уменьшает образование ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия внутрь клеток и опосредованным диуретическим эффектом. По данным многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования добавление ацетазоламида к терапии петлевыми диуретиками у пациентов с декомпенсированной ХСН привело к более эффективному достижению эуволемического статуса (высокий кумулятивный диурез и натрийурез). При этом частота нежелательных явлений (гипокалиемии, гипотензии и др.) и транзиторного ухудшения функции почек была одинаковой в группе с ацетазоламидом и плацебо. [14, 31]

Еще одной комбинацией мочегонной терапии является добавление к стандартному лечению группы препаратов ваптанов – антагонистов рецепторов вазопрессина (акваретиков). Данные препараты рецепторно-опосредованно снижают количество аквапориновых каналов 2 типа в собирательных трубочках, тем самым снижают реабсорбцию воды. В ретроспективном исследовании комбинированной терапии акваретиков и диуретиков при декомпенсированной ХСН от 2017 г. оценивалась эффективность комбинации «петлевой диуретик (фуросемид) + тиазид (метолазон) + АМКР (спиронолактон) + акваретик (толваптан) + ИКАГ (ацетазоламид)». Ацетазоламид добавлялся в терапию СН при алкалозе (учитывался уровень бикарбоната в сыворотке был > 30 ммоль/л), а толваптан применялся, если сывороточный натрий был ниже 135 ммоль/л. Согласно результатам, подобная стратегия демонстрировала ускорение восстановления эуволемического статуса. [14, 32]

1.2 Опыт применения иНГЛТ-2 в период декомпенсации кровообращения

Особый интерес в вопросе лечения декомпенсации ХСН представляет новая группа препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. Данные препараты помимо гипогликемических свойств опосредованно обладают мочегонным эффектом за счет ингибирования обратного всасывания глюкозы. [14]

Целью первых инициированных исследований иНГЛТ-2 в качестве препаратов выбора для лечения СД 2 типа у больных ХСН стала оценка безопасности подобной терапии у коморбидных больных. В работе EMPA-REG OUTCOME, в которой рассматривался эмпаглифлозин в дозировке 10 и 25 мг/сут, выяснилось, что иНГЛТ-2 на 14% снижали риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда и инсульт), на 38% снижали риск сердечно-сосудистой смерти, на 32% снижали риск смерти от всех причин и на 35% снижали частоту госпитализации по поводу декомпенсации ХСН по сравнению с плацебо. [33]

В последующие работы, таких как CANVAS [34], DECLARE-TIMI 58 [35], VERTIS CV [36], в которых также изучалась безопасность иНГЛТ-2 с точки зрения сердечно-сосудистой системы, были включены как пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них, что позволяло оценить профилактические свойства иНГЛТ-2 в отношении развития кардиологической патологии у больных с СД 2 типа.

В исследовании CANVAS изучалась безопасность канаглифлозина. В отличие от эмпаглифлозина, данный препарат не влиял на уровень рисков сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Однако снижал риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. [34]

В DECLARE-TIMI 58 рассматривался дапаглифлозин, который также снижал риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и частоту

госпитализаций, без влияния на риски сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. [35]

Исследование VERTIS CV, в котором рассматривался эртуглифлозин, стало единственной работой, в которой не были получены достоверные данные об эффективности иНГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистых рисков. [36]

В мета-анализе Thomas A Zelniker и соавторов прием иНГЛТ-2 ассоциировался со снижением госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 31%, снижением комбинированного показателя смерть от сердечно-сосудистых событий + госпитализация по поводу СН на 23%. В большей степени все перечисленные положительные эффекты иНГЛТ-2 были связаны с приемом эмпаглифлозина. [37]

В данный момент иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) входят в клинические рекомендации Европейского кардиологического общества от 2023 г. как гипогликемические препараты, снижающие риск госпитализации по поводу СН и улучшающие прогноз у комобидных больных с СД 2. [38]

Так же, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом», иНГЛТ-2 являются препаратами 1-ой линии у пациентов с ХСН и СД 2 типа. [39]

Следующим этапом оценки эффективности иНГЛТ-2 в снижении рисков сердечно-сосудистых событий стало изучение данных препаратов в терапии ХСН у больных без СД 2 типа.

Первым подобным исследованием стало DAPA-HF, в которое были включены как больных с СД 2 типа, так и без него. В результатах работы было выяснено, что дапаглифлозин в дозировке 10 мг/сут на 26% снижал риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + госпитализация по поводу ХСН + обращение за неотложной помощью) и на 30% снижал частоту госпитализаций по поводу ХСН. [40]

В исследовании EMPEROR-Reduce так же приняли участия больные с СД 2 типа и без него. В работе изучалась эффективность эмпаглифлозина в дозе 10

мг/сут на комбинированную первичную конечную точку (время до 1-го случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) и вторичные конечные точки: время до регоспитализации и влияние на СКФ. На фоне терапии иНГЛТ-2 первичная конечная точка снизилась на 25%. Эмпаглифлозин в равной степени снижал риск регоспитализации по поводу СН у больных с СД 2 типа и без него: на 28% и 21% соответственно. [41]

Результаты DAPA-HF и EMPEROR-Reduce позволили иНГЛТ-2 занять вакантное место болезнь-модифицирующих препаратов в отношении ХСН и войти в комплексную терапию ХСН – квадратерапию.

Исследование EMPEROR-Preserved стало первой работой по изучению влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у больных с сохраненной фракцией выброса. Согласно результатам, эмпаглифлозин достоверно снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации на фоне СН у пациентов с сохраненной ФВ при наличии или отсутствии СД 2 типа на 21%, риск повторной госпитализации по причине СН на 27%. Таким образом эмпаглифлозин стал первым и единственным препаратом, улучшающим сердечно-сосудистые исходы, у больных всего спектра сердечной недостаточности, не зависимо от фракции выброса. [42]

В работе EMPEROR-Pooled, которая является анализом результатов EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, было дополнительно подтверждено, что уровень ФВ ЛЖ не влияет на эффективность эмпаглифлозина в снижении уровня сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. [43]

В исследовании DELIVER, по дизайну аналогичном EMPEROR-Preserved, изучалось влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у больных с сохраненной фракцией выброса. По данным результатов работы, дапаглифлозин также приводил к снижению риска наступления первичной конечной точки, то есть смерти от сердечно-сосудистых событий, госпитализации по поводу ХСН или обращения за неотложной помощью по поводу течения ХСН. [44]

В метаанализе Vaduganathan М. и соавторов проведен анализ работ SOLOIST-WHF (см. ниже), EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF и DELIVER, в которых оценивались влияния сотаглифлозина, эмпаглифлозина и дапаглифлозина у больных ХСН со сниженной, промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ на риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН. На фоне приема иНГЛТ-2 вне зависимости от фракции выброса снижается вероятность наступления первичной конечной точки на 23%. При этом ФВ ЛЖ < 40 (ХСН со сниженной ФВ) риск наступления смерти или регоспитализации снижался на 25%, при ФВ ЛЖ 41-49 (ХСН с умеренно сниженной ФВ) – на 22%, при ФВ ЛЖ 50-59 (ХСН с промежуточной ФВ) – на 21%, а при ФВ ЛЖ ≥ 60 (ХСН с сохраненной ФВ) – на 19%. [45]

Таким образом иНГЛТ-2 являются универсальными препаратами лечения ХСН вне зависимости от значений ФВ ЛЖ.

Последним этапом внедрения иНГЛТ-2 как препаратов улучшающих риски сердечно-сосудистых заболеваний стало изучение их эффективности в период декомпенсации ХСН.

В исследование SOLOIST-WHF сотаглифлозина были включены больные с СД 2 типа, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН. С результатами терапии сотаглифлозином, начатая до или сразу вскоре после выписки, снижалось количество сердечно-сосудистых смертей и количество регоспитализаций или обращений за неотложной помощью. [2]

В EMPAG-HF оценивалась эффективность и безопасность раннего назначения эмпаглифлозина у больных с декомпенсацией кровообращения. В результате ранее добавление иНГЛТ-2 к стандартной терапии петлевыми диуретиками декомпенсации ХСН не влияло на функцию почек у больных: не было различий в частоте снижения СКФ, развития ОПП по сравнению с плацебо. [3]

Исследование EMPA-RESPONSE-AHF показало, что пациенты, получавшие иНГЛТ-2 достоверно быстрее выходили из состояния декомпенсации ХСН и имели меньшее количество повторных госпитализаций. Эффект иНГЛТ-2 оценивался на примере эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение 30 дней. Критериями

эффективности стали: оценка одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), диуретический ответ, изменение NT-proBNP и продолжительность пребывания в стационаре, безопасность и клинические конечные точки (т.е. внутрибольничное ухудшение течения ХСН, повторная госпитализация по поводу ХСН или смерть через 60 дней по сравнению с плацебо). У пациентов с декомпенсированной ХСН лечение эмпаглифлозином не влияло на изменение одышки, диуретический ответ, уровень NT-proBNP и продолжительность пребывания в стационаре, но данная группа препаратов показала себя в качестве безопасного компонента в комбинированной мочегонной терапии, значительно повышающего диурез в первые 4 дня лечения декомпенсации ХСН. Эмпаглифлозин уменьшал риск ухудшения ХСН во время первичной госпитализации, снижал вероятность повторной госпитализации и смерти от прогрессирования ХСН в течение 60 дней. [7, 14]

Влияние иНГЛТ-2 на купирование отечного синдром при декомпенсации кровообращения изучалось в исследовании EMPULSE, согласно результатам которого применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут у пациентов, госпитализированных декомпенсации СН, приводит к более раннему, эффективному и устойчивому снижению выраженности отечного синдрома по сравнению с плацебо, что сопровождается клиническим улучшением на 90-й день постоянного приема препарата. [14, 46]

Эффективность дапаглифлозина при декомпенсации СН изучалась в работах DISTATE-AHF [11] и DAPA ACT HF-TIMI 68 [12].

Согласно предварительным результатам DISTATE-AHF дапаглифлозин потенцирует эффективность петлевых диуретиков при его добавлении к стандартной мочегонной терапии декомпенсации СН по сравнению с плацебо. Однако частота ухудшения течения декомпенсации во время первичной госпитализации и риск повторной госпитализации на фоне приема дапаглифлозина сопоставимы с плацебо. [47]

Исследование DAPA ACT HF-TIMI 68 находится в стадии набора пациентов. Предполагаемая дата окончания исследования 2024 г.

1.3 Проблемы коррекции объема жидкости в период декомпенсации кровообращения

Острое повреждение почек (ОПП) представляет собой серьезное осложнение декомпенсации ХСН. Частота ОПП или кардиоренального синдрома 1 типа, среди госпитализированных по поводу декомпенсации кровообращения варьируется от 9,6% до 43%. [48-50]

Согласно данным исследования Chen JJ и соавторов, общая частота ОПП на фоне декомпенсации кровообращения и ОПП после перенесенной декомпенсации ХСН составила 9% и 21,2% соответственно. Кроме того, развитие ОПП ассоциировалось с более высоким риском смерти от всех причин, серьезных неблагоприятных событий со стороны почек и госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение 5 лет наблюдения. [51]

Венозный застой, тяжелая гипоперфузия, электролитные нарушения, формирующиеся при декомпенсации кровообращения, являются безусловными факторами риска развития ОПП. Ухудшает ситуацию определенная нефротоксичность мочегонных препаратов.

Так в исследовании Chen Liu петлевые диуретики, а именно фуросемид и торасемид, являлись наиболее опасными препаратами с точки зрения риска возникновения ОПП: совокупно на долю петлевых диуретиков приходилось 21,80% случаев острого повреждения почек у больных вне зависимости от причины госпитализации. [52]

В исследовании Guan C. и соавторов, посвященном оценке риска возникновения ОПП у госпитализированных пациентов с явлениями застойной сердечной недостаточности и находящихся на терапии петлевыми диуретиками, было выявлено, что фуросемид является наиболее значимым фактором развития ОПП. При этом риск развития ОПП напрямую связан с повышением дозы фуросемида во время лечения. Согласно результатам, фуросемид в дозе 20 мг/сутки не увеличивал риск острого почечного повреждения, доза фуросемида более 20

мг/сутки, но менее 40 – умеренно увеличивала риск, а дозировка, превышающая 40 мг/сутки, значительно повышала риск ОПП. [53]

В работе Palazzuoli A. было продемонстрировано, что продолжительность инфузионной терапия петлевыми диуретиками в период госпитализации была связана с ухудшением скорости клубочковой фильтраций. Так у пациентов, находящихся на длительной непрерывной инфузионной терапии фуросемидом, увеличивался срок пребывания в стационаре за счет гипонатриемии и гиповолемии, несмотря на достоверно большее снижение уровня NT-proBNP и купирование застойных явлений. [54]

Эти данные подтверждаются в исследовании ROPA-DOP, в котором сравнивались стратегии непрерывной инфузии диуретиков и болюсного введения препаратов у больных с сохраненной ФВ ЛЖ, госпитализированных по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Так стратегия непрерывного инфузионного лечения была связана 36,2% развития ОПП, против прерывистого болюсного введения (непрерывная инфузия: 36,2% против 11,6% повреждения почек у больных с прерывистым болюсным введением. [56]

Однако, согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с острым повреждением почек, с целью контроля гиперволемии, в том числе при застойных явлениях на фоне декомпенсации кровообращения, рекомендовано использовать петлевые диуретики, при чем предпочтительно парентеральное введение фуросемида, а при резистентности к первоначальным дозам препарата допускается тактика эскалации дозы. [58]

Теоретически фуросемид может предотвратить развитие ОПП за счет снижения канальцевой натрия реабсорбции. В работе Guang-Ju Zhao и соавторов применение фуросемида было связано с повышением краткосрочной выживаемости и восстановлением функции почек у пациентов с ОПП в критическом состоянии. Фуросемид оказался эффективен у больных с ОПП 2-3 степени по уровню диуреза, но абсолютно не эффективен у пациентов с ОПП 2-3 стадии по уровню сывороточного креатинина и с хронической болезнью почек. [14, 55]

Основной группой препаратов, применяемой для лечения декомпенсации ХСН и купирования явлений застоя, являются петлевые диуретики. Однако даже при улучшении симптомов декомпенсации кровообращения на фоне адекватной терапии петлевыми диуретиками у 50% больных после выписки охраняются остаточные явления застоя по двум кругам кровообращения, что является предиктором повторных госпитализаций и повышает риск смерти от сердечно-сосудистых событий. [58]

Понятие резистентности к диуретикам не имеет единого общепринятого определения. Наиболее распространенным описанием этого явления является неспособность купирования отечного синдрома, несмотря на адекватные и возрастающие дозы диуретиков. [59] Около 20-50% больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, имеют резистентность к петлевым диуретикам при первоначальном введении препаратов. [60]

Перечисленные в разделе 1.2 стратегии, а именно повышение дозы петлевых диуретиков, применение сочетаний петлевых и тиазидных диуретиков, петлевых диуретиков и ингибиторов карбоангидразы, петлевых и калийсберегающих диуретиков, петлевых диуретиков и иНГЛТ-2 или комбинированная терапия всеми перечисленными группами препаратов, направлены на преодоление резистентности пациентов к диуретической терапии за счет последовательной блокады нефрона. Однако каждая из них имеет ряд негативных влияний.

Так фуросемид, который ингибирует котранспортер 2 типа Na-K-2Cl (NKCC2) в восходящем отделе петли Генле, в высоких дозах приводит к ухудшению функции почек, негативно влияет на баланс натрия и калия. Кроме того, длительное применение фуросемида в больших дозах приводит к гиповолемии, снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации вследствие активации тубулогломерулярной обратной связи и высвобождения ренина, особенно в условиях уже имеющейся ХБП. [58]

Подобно петлевым диуретикам, тиазиды вызывают гипокалиемию, гиперурикемию и метаболический алкалоз. Кроме того, тиазиды вызывают

гипергликемию. Все вышеперечисленное ограничивает применение тиазидов в период декомпенсации, тем более у коморбидных больных с СД 2 типа и больных с метаболическим синдромом. [61]

Ингибиторы карбоангидразы обладают ограниченной диуретической активностью, поскольку механизм действия препаратов сводится к ингибированию дистальной реабсорбции натрия. Ингибиторы карбоангидразы также могут вызывать гиповолемию и гипокалиемию. [62]

Другим побочным действием препаратов является гиперкальцийурия и алкалурия, а также гипоцитратурия, что приводит к образованию кальций-фосфатных камней у пациентов. [63]

Наиболее распространенный калийсберегающий диуретик спиронолактон является ингибитором стероидных гормонов, что приводит к антиандрогенным побочным эффектам: гинекомастия, дисменорея и импотенция. [64]

Кроме того, открытым остается вопрос поиска достоверных клинических маркеров для раннего выявления резистентности к диуретикам. Основным механизмом развития резистентности принято считать дистальную канальцевую реабсорбцию натрия. [65-66]

На фоне чрезмерной активации РААС в условиях развития декомпенсации ХСН стимулирует обратная реабсорбция натрия в моче, что делает показатель уровня натрийуреза наиболее точным и физиологичным маркером задержки жидкости в организме пациентов. Поскольку все диуретики стимулируют натрийурез, концентрация натрия в моче может служить прямым показателем чувствительности больных к диуретикам. Однако в настоящий момент не существует крупных рандомизированных исследований, направленных на поиск и формирование единых стандартов по диуретической терапии по уровню натрийуреза.

В норме экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна количеству натрия в организме, а колебания уровня натрия в организме незначительно вне зависимости от поступления его в организм.

Уровень натрийуреза определяется исключительно за счет клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, так как натрий не секретируется в канальцах. Известно, что фильтрация натрия напрямую зависит от среднего артериального давления (прямое влияние на клубочковую фильтрацию) и существует прямая зависимость между количеством натрия в организме, объемом внеклеточной жидкости и плазмы и АД. Эти факты делают процесс реабсорбции натрия в канальцах весомее, чем клубочковая фильтрация, в вопросе задержки натрия в организме: в канальцах реабсорбируется 99% натрия. [66]

Задержка натрия даже при сохранённой скорости клубочковой фильтрации сразу же приводит к задержке воды и увеличению объема плазмы, проявляясь со стороны сердечно-сосудистой системы в виде перегрузки объемом.

Впервые о связи системной задержки воды и уровнем экскреции натрия с мочой заявил Stauss, [68] связав лечение отеочного синдрома и застоя строгим ограничением соли в диете больного.

В 1966 году Stason впервые зафиксировал выраженный диуретический и натрийуретический эффект фуросемида. Однако по результатам его исследования натрийуретический ответ от применения одной и той же дозировки фуросемида 40 мг выражено варьировал от 0,5 до 10,5 г натрия в моче, что позднее найдет свое объяснение в снижении влияния петлевых диуретиков на диурез на фоне длительного приема препаратов. [69]

В работе Kevin Damman низкая экскреция натрия с мочой у больных с декомпенсацией СН в течение первых 6 часов после начала терапии петлевыми диуретиками была связана с более низким диурезом в первый день госпитализации, а сам низкий натрийурез был независимым предиктором неблагоприятных исходов. [70]

Эффективность устранения отеочного синдрома при декомпенсации ХСН и реакция на диуретическую терапию оценивается по динамике основных симптомов декомпенсации кровообращения: масса тела, диурез в перерасчете на дозу фуросемида, изменение жизненно важных показателей в условиях отделения

интенсивной терапии и прочее. Однако подобные маркеры требуют длительного наблюдения и откладывают интенсификацию терапии, хотя ее усиление может потребоваться незамедлительно.

Поэтому коррекция терапии согласно уровню экскреции натрия с мочой является крайне перспективной, особенно в условиях «прикроватного» измерения натрийуреза.

Однако имеются лишь ограниченные данные об экскреции натрия с мочой у больных при декомпенсации сердечной недостаточности.

В исследовании Martens P при развитии декомпенсации ХСН и госпитализации уже заведомо ниже нормальной экскреции натрия с мочой для конкретного больного. [71] Поэтому практически невозможно предугадать целевой уровень натрийуреза у каждого пациента, если не ведется амбулаторный контроль и фиксация данного показателя до декомпенсации.

Измерение натрийуреза, как надежного и легко доступного маркера для оценки ответа на лечение диуретиками у пациентов с сердечной недостаточностью, обсуждается уже давно. В том же исследовании Martens P и соавторов уровень натрия в моче при ХСН рассматривался как фактор развития декомпенсации кровообращения: у пациентов, нуждающихся в госпитализации по поводу СН, наблюдается хронически более низкая концентрация натрия в моче, которая еще больше снижается непосредственно перед декомпенсацией. [71]

В исследовании Luk A обсуждалось раннее измерение концентрации натрия в моче на фоне начала диуретической терапии при декомпенсации ХСН с целью определения факторов высокого риска неблагоприятного исхода у госпитализированных больных. Так, согласно результатам, оценка натрийуреза в разовой порции мочи после первоначального внутривенного введения петлевых диуретиков может облегчить сортировку пациентов с декомпенсацией ХСН и выделить больных с повышенным риском нежелательных явлений и длительной госпитализации. Пациенты, госпитализированные по поводу декомпенсации с низкой концентрацией натрия в моче (≤ 60 ммоль/л) после первого внутривенного

введения диуретиков, имеют повышенный риск неполного купирования отечного синдрома и нежелательных явлений по сравнению с пациентами с натрийурезом более 60. [72]

В исследовании PUSH-AHF путем оценки натрийуреза сразу после начала терапии петлевыми диуретиками выявлялись пациенты с недостаточным ответом на диуретическую терапию, требующие ранней интенсификации терапии. Согласно предварительно опубликованным данным, терапия под контролем натрийуреза улучшала уровень экскреции натрия в моче по сравнению с обычным лечением, однако не улучшила клинические результаты. Сами авторы подчеркивают, что результаты исследования позволяют предположить, что терапия под контролем натрийуреза может стать первым шагом на пути к персонализированному лечению декомпенсации ХСН. [73-74]

Согласно последующему анализу исследования IMPROVE-HF в работе de la Espriella R, [75] пациенты с натрийурезом ≤ 50 ммоль/л в течение первых 24 часов имели более высокую дозировку назначенных петлевых диуретиков. Анализ смертности показал, что увеличение экскреции натрия в моче на 20 ммоль/л приводило к снижению смертности на 25%. Анализ повторных госпитализаций продемонстрировал, что увеличение экскреции натрия в моче на 20 ммоль/л приводило к снижению числа повторных госпитализаций на 8%. Пациенты со сниженным/неизменным натрийурезом продемонстрировали тенденцию к более высокому уровню смертности. Число госпитализаций оказалось статистически неотличим в обеих группах. [75-76]

Наиболее выраженным влиянием на уровень экскреции натрия с мочой обладают две группы препаратов – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и иНГЛТ-2.

Прямое сравнение этих двух групп препаратов было проведено в исследовании Peng-Juan Ji и соавторов. Согласно результатам, АРНИ продемонстрировали наибольшую способность снижать частоту сердечно-сосудистых смертей (ССС) у пациентов с сердечной недостаточностью со

сниженной ФВ, а иНГЛТ-2 снижали риски ССС у больных с сохраненной фракцией выброса. При этом иНГЛТ-2 оказывали наименьшее повреждение почек у пациентов со сниженной фракцией выброса. Непереносимость этих препаратов была сопоставима. [77]

В работе Ming-Lung Tsai и соавторов лечение иНГЛТ-2 по сравнению с АРНИ у больных с сахарным диабетом 2 типа было связано с более значимым снижением риска сердечно-сосудистых событий и большей сохранностью функции почек, тем самым делая приоритетность использования иНГЛТ-2 у этих больных. [78]

В исследовании EMPEROR-Preserved также были подтверждены нефропротективные эффекты эмпаглифлозина у больных с сохраненной фракцией выброса как при наличии сахарного диабета 2 типа, так и без него. Влияние препарата было оценено в двух подгруппах: у больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В обеих подгруппах было отмечено достоверное замедление снижения СКФ по сравнению с плацебо. [42]

В анализе 41 лечение эмпаглифлозином ассоциировалось со снижением частоты возникновения макроальбуминурии у больных с СН, увеличением частоты ремиссии альбуминурии до устойчивой нормо- или микроальбуминурии (реверсии макроальбуминурии). [43]

1.4 Заключение по обзору литературных данных

Формирование универсальной стратегии мочегонной терапии у больных с декомпенсацией кровообращения является первостепенной проблемой в современной кардиологии. Долгое время единственным классом препаратов, способным эффективно бороться с задержкой жидкости при декомпенсации сердечной недостаточности, были диуретики, в особенности петлевые.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 представляют собой важное терапевтическое достижение. Результаты клинических исследований по изучению влияния иНГЛТ-2 на течение ХСН и на исходы декомпенсации СН позволили внедрить в клиническую практику терапии сердечной недостаточности новый класс препаратов, улучшающий прогнозы у данной группы больных. Ингибиторы НГЛТ-2 продемонстрировали свою эффективность у пациентов, страдающих СН вне зависимости от уровня ФВ ЛЖ, за счет снижения рисков смерти от сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций. Помимо этого, иНГЛТ-2 показали свою безопасность за счет нефропротективных свойств: на фоне приема препаратов отмечено влияние на функцию почек в условиях декомпенсации кровообращения за счет повышения СКФ и снижения выраженности альбуминурии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является проспективным, одноцентровым, рандомизированным, контролируемым в двух параллельных группах.

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

Исследование начиналось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ №4, бывшая Павловская больница), после закрытия которой в последующем проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ, бывшая ГКБ №36).

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

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) признаки декомпенсации кровообращения
- 2) наличие ХСН в анамнезе не менее 5 лет
- 3) компенсированный СД 2 типа
- 4) желание участвовать в исследовании (подпись добровольного информированного согласия).

Критерии невключения в исследование:

- 1) наличие в анамнезе онкологических заболеваний
- 2) наличие на момент поступления острого коронарного синдрома, кардиогенного шока и цирроза печени (класса В и С по Child – Pugh).

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
- 2) нежелательные и побочные реакции на иНГЛТ-2.

Пациентов, отвечающих критериям включения, в момент поступления в стационар рандомизировали в группу традиционной терапии декомпенсации кровообращения (контрольная группа) и группу комбинированной терапии – традиционная терапия декомпенсации кровообращения + иНГЛТ-2 (основная группа) – в соотношении 1:1 в соответствии с порядковыми четными и нечетными числами.

Рандомизированные в основную группу больные распределялись на подгруппы в соотношении 2:1:

- Д – лечение дапаглифлозином,
- Э – лечение эмпаглифлозином.

Таким образом, 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. (*Схема 1*)

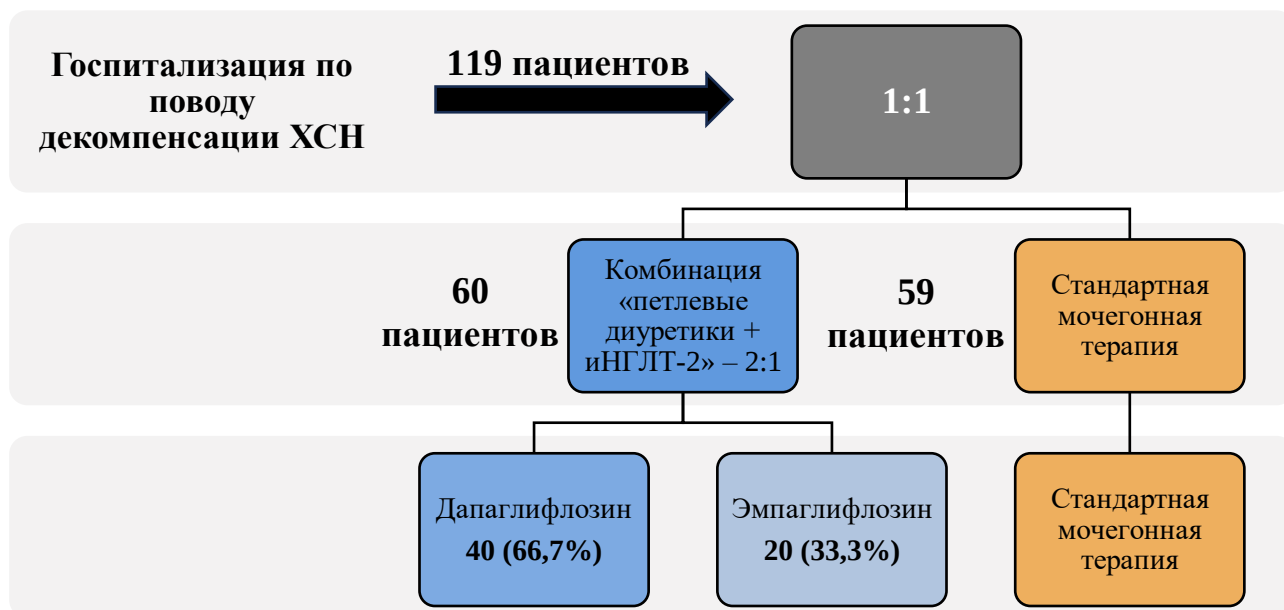


Схема 1: Рандомизация больных по группам наблюдения.

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

Исследование было одобрено:

- локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
- локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница №4 ДЗМ»
- локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

Все пациенты, отобранные для исследования, дали письменное информированное согласие.

2.1 Клиническая характеристика

Клиническая характеристика пациентов представлена в *Таблице 1*. [19]

Таблица 1: Клиническая характеристика больных. [19]

параметры	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
Общие данные			
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
Средняя продолжительность ХСН (лет)	6,86 ± 1,19	6,98 ± 1,08	0,55
NYHA III или IV (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
СД 2 типа (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Отечный синдром (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Этиология ХСН			
ОИМ в анамнезе (n, %)	51 (85,00%)	46 (77,97%)	0,99
Гипертоническая болезнь (n, %)	56 (93,34%)	53 (89,83%)	0,69

Объективные данные при поступлении			
Масса тела при поступлении (кг)	85,82 ± 16,77	86,00 ± 17,58	0,71
ФВ ЛЖ при поступлении (%)	37,78 ± 8,29	36,93 ± 8,38	0,52
NT-proBNP при поступлении (пг/мл)	1 443,22 ± 699,52	1 457,07 ± 628,88	0,69
Натрийурез 1-е сутки (мкмоль/л)	102,82 ± 18,69	102,08 ± 12,18	0,20
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

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ОИМ – острый инфаркт миокарда в анамнезе; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI модификация 2011 г.). [19]

Основными причинами развития ХСН у больных, включенных в исследование, являлись артериальная гипертензия и перенесенный инфаркт миокарда. [19]

Лечение до госпитализации представлено в *Таблице 2*. [19]

**Таблица 2: Терапия, получаемая больными
до госпитализации. больных. [19]**

препараты	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
Диуретики (суточная доза)			
Фуросемид 20 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Фуросемид 40 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,30
Фуросемид 60 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 5 мг (n, %)	8 (13,3%)	7 (11,8%)	0,24
Торасемид 10 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 15 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Спиронолактон 25 мг (n, %)	14 (23,4%)	11 (18,7%)	0,63
ИК (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Гидрохлоротиазид 50 мг (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
Терапию не получали (n, %)	31 (51,6%)	35 (59,3%)	0,84

Антигипертензивная терапия (суточная доза)			
иАПФ 25% от макс дозы (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
иАПФ 50% от макс дозы (n, %)	10 (16,6%)	4 (6,8%)	0,70
иАПФ 75% от макс дозы (n, %)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	0,57
иАПФ 100% от макс дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
БРА 25% от макс дозы (n, %)	3 (5%)	1 (1,7%)	0,11
БРА 50% от макс дозы (n, %)	10 (16,6%)	10 (16,9%)	0,40
БРА 75% от макс дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
БРА 100% от макс дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
ББ 25% от макс дозы (n, %)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	0,86
ББ 50% от макс дозы (n, %)	26 (43,4%)	20 (33,9%)	0,60
ББ 75% от макс дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
ББ 100% от макс дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
АРНИ (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
Терапию не получали (n, %)	26 (43,4%)	39 (66,1%)	0,56

Гипогликемическая терапия			
Бигуаниды (n, %)	24 (40%)	18 (30,5%)	0,11
ПСМ (n, %)	9 (15%)	9 (15,3%)	0,40
Инсулин (n, %)	5 (8,4%)	1 (1,7%)	0,68
Комбинированная терапия 1 (n, %)	8 (13,4%)	13 (22%)	0,25
Комбинированная терапия 2 (n, %)	4 (6,6%)	1 (1,7%)	0,37
иНГЛТ2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Терапию не получали (n, %)	10 (16,6%)	17 (28,8%)	0,60

ИК – ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид); иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРНИ – ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил и валсартан 160 мг); ББ – бетаблокаторы; бигуаниды – монотерапия метформином; ПСМ – монотерапия одним из производных сульфонилмочевины: гликлазид, глиметирид, глибенкламид; инсулин – монотерапия аналогами человеческого инсулина; комбинированная терапия 1 – терапия 2 и более синтетическими гипогликемическими препаратами разных групп; комбинированная терапия 2 – терапия 1 и более синтетическими гипогликемическим препаратом и инсулином; иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. [19]

Обращает на себя внимание низкая частота назначения диуретиков у больных с ХСН на амбулаторном этапе при наличии отеочного синдрома у 100% пациентов: в основной группе не получали диуретики 31 пациент (51,6%), в контрольной – 35 (59,3%). [19]

После госпитализации в отделение интенсивной терапии больным, не получавшим амбулаторно мочегонную терапию, назначались внутривенно петлевые диуретики в стартовой дозе фуросемида 40 мг/сут. [19]

Пациентов, принимавших на догоспитальном этапе мочегонную терапию, также переводили на внутривенное введение петлевых диуретиков (схема 2), при этом стартовая доза рассчитывалась по формуле [19]:

(доза амбулаторного диуретика с перерасчетом на фуросемид) × два

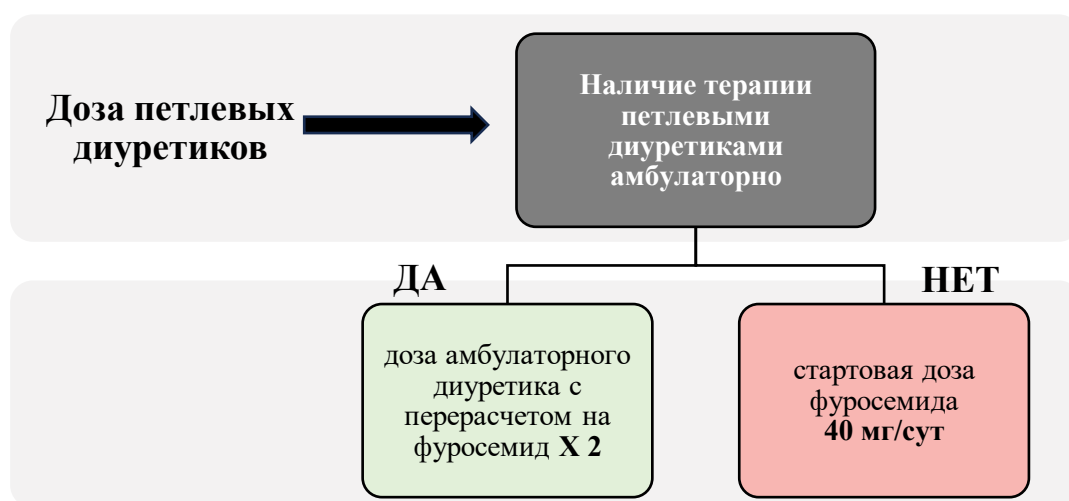


Схема 2: Выбор стартовой дозы петлевых диуретиков. [19]

В основной группе в дополнение к стандартной мочегонной терапии добавлялись иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин 10 мг/сут) перорально. [19]

Стартовая доза внутривенных петлевых диуретиков в обеих группах составила $44 \pm 12,1$ мг/сут (Таблица 3). [19]

Таблица 3: Стартовая суточная доза мочегонной терапия. [19]

препараты	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
Фуросемид 40 мг (n, %)	54 (90%)	53 (89,8%)	0,30
Фуросемид 80 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,40
Среднее доза фуросемида мг	44 ± 12,1	44 ± 12,1	—
иНГЛТ2 – дапаглифлозин 10 мг (n, %)	40 (66,7%)	0 (0%)	—
иНГЛТ2 – эмпаглифлозин 10 мг (n, %)	20 (33,3%)	0 (0%)	—

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. [19]

При неудовлетворительной динамике отечного синдрома доза петлевых диуретиков удваивалась: на 2-е сутки в основной группе средняя доза фуросемида составляла $61,34 \pm 29,88$ мг/сут (доза увеличена у 23, 8,4% больных) vs в контрольной – $55,59 \pm 23,51$ мг/сут (доза увеличена у 16, 27,1%), на 3-е сутки в основной – $54,67 \pm 23,25$ (доза увеличена у 5, 13,4%, снижена у 8, 13,3%) vs в контрольной – $57,63 \pm 23,81$ (доза увеличена у 4, 6,8%, снижена у 6, 10,2%), на 4-е сутки в основной – $48,0 \pm 16,14$ (доза снижена у 9, 15%) vs в контрольной – $52,88 \pm 22,82$ (доза снижена у 7, 11,8%), на 5-е сутки в основной – $47,34 \pm 15,61$ (доза не изменялась) vs в контрольной – $47,46 \pm 15,71$ (доза снижена у 6 (10,2%) больных). (Рисунок 1) [19]

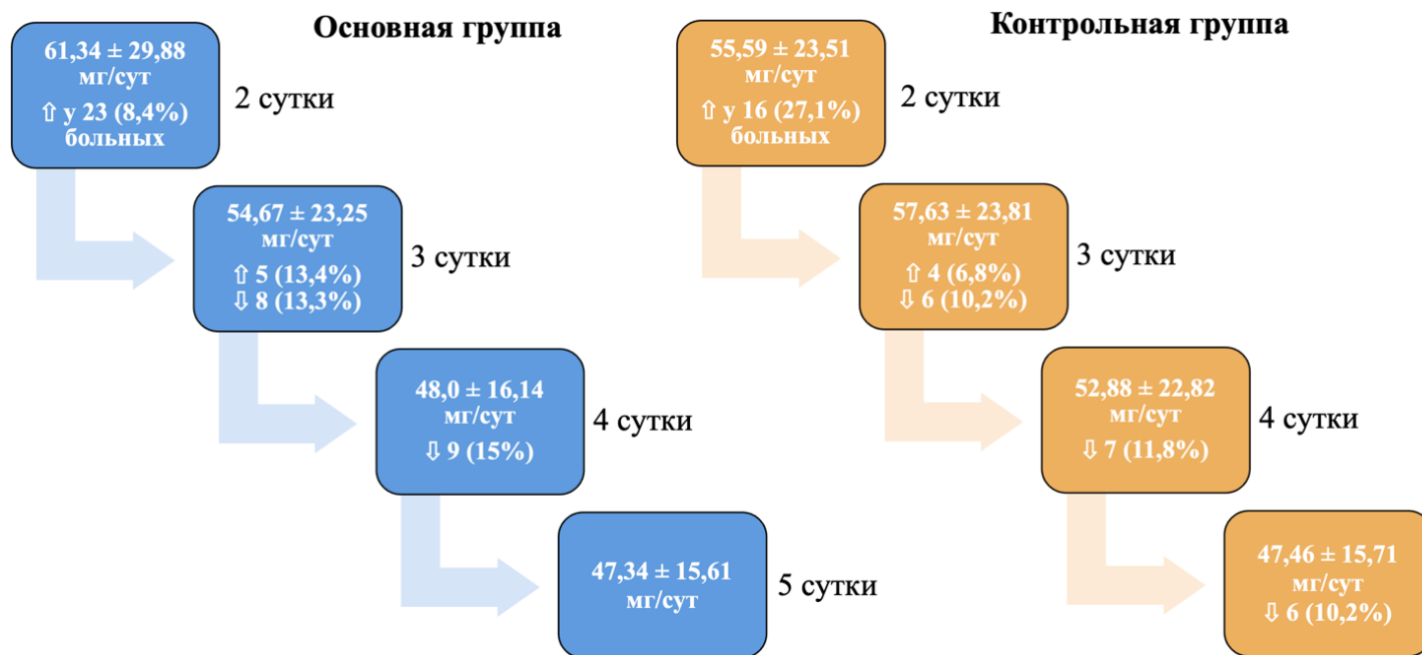


Рисунок 1: Динамика средней суточной дозы фуросемида в группах в течение 5 дней наблюдения. [19]

На рисунке демонстрируется изменение средней суточной дозы фуросемида на в основной группе (синим цветом) и контрольной группе (оранжевым цветом). Стрелками, направленными вверх, обозначено количество пациентов, у которых на текущие сутки наблюдения доза петлевых диуретиков была увеличена. Стрелками, направленными вниз, обозначено количество пациентов, у которых на текущие сутки наблюдения доза фуросемида была снижена. [19]

2.2 Методы обследования пациентов

После рандомизации у больного определялись: масса тела, фракция выброса левого желудочка методом эхокардиографии сердца (ЭХО-КГ) по Симпсону, В-линии методом ультразвукового исследования (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). [19]

Через 24 часа после рандомизации и начала терапии определились уровень диуреза и натрийуреза в суточной моче, альбумин-креатининовое соотношение (АКС) при помощи тест-полосок. [19]

В дальнейшем масса тела и объем выделенной мочи определялись ежедневно в течение 5 дней. [19]

На 5 сутки наблюдения повторно оценивались фракция выброса левого желудочка методом ЭХО-КГ по Симпсону, В-линии методом УЗИ 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, натрийурез в суточной моче, альбумин-креатининовое соотношение при помощи тест-полосок). [19]

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. [19]

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 Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы. [19]

Для всех больных применялась стандартная методика проведения клинического анализа крови, биохимического исследования крови.

Сбор мочи в условиях отделения интенсивной терапии осуществлялся при помощи мочевого катетера Фолея, установленного в условиях отделения (36 больных, 30,25%), и при помощи мочеприемника с мужской или женской насадкой Утка (83 больных, 69,75%).

В профильном кардиологическом отделении сбор мочи также осуществлялся при помощи мочеприемника с мужской или женской насадкой Утка.

Сбор мочи начинался с момента госпитализации в отделение интенсивной терапии. Полными сутками сбора мочи считалось время следующего дня, аналогичное времени, когда был начат сбор материала в предыдущие сутки.

Весь биоматериал одного пациента собиралась в одну специальную емкость из медицинского пластика, которая хранилась в холодильнике при температуре $+4 - +8^{\circ}\text{C}$ в течение всего времени сбора. После завершения сбора мочи содержимое емкости точно измерялось в миллилитрах, обязательно перемешивалось и сразу же отливалось в стерильный контейнер, который направлялся на определение суточного натрийуреза в лабораторию на 1-е и 5-е сутки исследования с указанием суточного объема мочи, роста и массы пациента.

Уровень натрия в моче определяется потенциометрическим методом с применением ионоселективных электродов в условиях полной автоматизации процесса при помощи модулей-анализаторов и реактивов. При этом референсные значения суточного натрийуреза зависят от модуля-анализатора и реактивов (Architect-C16000 (США), Beckman Coulter AU- 5800 (США), Roche Cobas 8000 ISE (Германия) и т.д.). Так в крупных коммерческих лабораториях нижняя граница уровня натрия в моче колеблется от 40 до 130 ммоль/сут, а верхняя – от 220 до 260 ммоль/сут. [19]

Альбумин-креатининовое соотношение определялось при помощи одноразовых диагностических тестовых полосок МикроальбуФАН (MicroAlbu PHAN (Чехия), Lachema). Метод определения основан на принципе изменения цвета кислотно-основного индикатора под влиянием белков (белковая ошибка индикатора). Выявление креатинина основано на реакции с 3,5-динитробензойной кислотой в щелочной среде (реакция Бенедикта). Для проведения анализа использовалась свежая, утренняя, хорошо перемешанная порция мочи. Тест-полоска опускалась в чистый контейнер с биоматериалом на 3 секунды, после чего выкладывалась на чистую бумажную салфетку. Время тестирования 60 секунд. После изменения цвета индикаторов альбумина и креатинина цвета на тест-полосках сравнивались с индикаторной шкалой на тубе МикроальбуФАНа.

Диапазон измерений альбумина – не менее 0,01-5,0 г/л.

Шкала для альбумина:

0,01/10	0,03/30	0,08/80	0,15/150	0,3/300	1/1000	5/5000
г/л, мг/дл	г/л, мг/дл	г/л, мг/дл	г/л, мг/дл	г/л, мг/дл	г/л, мг/дл	г/л, мг/дл

Диапазон измерений креатинина – не менее 0,9-26,5 ммоль/л.

Шкала для креатинина:

0,9/0,1	2,2/0,25	8,8/1	17,7/2	26,5/3
ммоль/л, г/л	ммоль/л, г/л	ммоль/л, г/л	ммоль/л, г/л	ммоль/л, г/л

Альбумин/креатининового соотношения определялось по формуле:

$$\frac{\text{Альбумин/Креатинин}}{(\text{мг/ммоль})} = \frac{\text{Альбумин (г/л)} \times 1000}{\text{Креатинин (ммоль/л)}} = \frac{\text{Альбумин (мг/л)}}{\text{Креатинин (ммоль/л)}}$$

$$\frac{\text{Альбумин/Креатинин}}{(\text{мг/г})} = \frac{\text{Альбумин (г/л)} \times 1000}{\text{Креатинин (г/л)}} = \frac{\text{Альбумин (мг/л)}}{\text{Креатинин (г/л)}}$$

Категории альбуминурии присуждались согласно классификации Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) от 2012 [64]. (Таблица 4)

Таблица 4: Категории альбуминурии в классификации ХБП по KDIGO от 2012.

Категория	СЭА (мг/сут)	АКС		Описание
		мг/ммоль	мг/л	
A1	< 30	< 3	< 30	нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	умеренно повышенная*
A3	> 300	> 30	> 300	значительно повышенная**

СЭА – скорость экскреции альбумина; АКС – альбумин/креатининовое соотношение; * – относительно уровня, характерного для взрослого молодого возраста; ** – включая нефротический синдром.

Определение острого повреждения почек (ОПП) – проводилась в соответствии с рекомендациями KDIGO от 2012 г. [79]

Динамика почасового диуреза (отношение диуреза к массе тела в течение 24 часов) оценивалась по критериям AKIN: стадия 1 соответствовала объему суточной мочи менее 2 мл/кг/ч за более чем 24 ч, стадия 2 – менее 1 мл/кг/ч, стадия 3 – менее 0,3 мл/кг/ч. [79]

Динамика прироста креатинина оценивалась по критериям RIFLE: класс риск (R) выставлялся пациентам при увеличении уровня креатинина в 1,5 раза по сравнению с 1 днем наблюдения, класс 1 (повреждение) – при повышении в 2 раза, класс F (недостаточность) – при повышении в 3. [79]

ЭХО-КГ выполняло при помощи портативной системы ультразвуковой визуализации General Electric (Logiq e, Тайвань, Китай) у постели больного в положении лежа. Для анализа использовался показатель фракции выброса левого желудочка, определенная по методу Симпсона.

Количество В-линий определялось методом УЗИ по G. Volpicelli при помощи портативной системы ультразвуковой визуализации General Electric (Logiq e, Тайвань, Китай) у постели больного в положении лежа в межреберных промежутках по передней поверхности тела.

Определение количества интерстициальной жидкости у больных производилось методом биоимпедансометрии аппаратом «ABC-02 «МЕДАСС» (Россия). [19] Перед началом процедуры биоимпедансного исследования в базу данных аппарата вносились данные возраста, пола, роста, массы, величины окружности талии и бедер каждого пациента. Электроды прибора, согласно инструкции, прикреплялись на кисть и стопу доминантной стороны тела (для правой – правая, для левой – левая), при этом измерительные (черные) электроды устанавливались в проекции лучезапястного и голеностопного суставов, а токовые (красные) – дистальнее измерительных на расстоянии 2-3 см. Исследование проводилось в положении лежа на спине. Первое измерение проводилось до приема диуретиков. Для анализа использовался показатель «Внеклеточная жидкость, кг», отражающий наиболее мобильный компонент жидких фракций организма – межклеточную жидкость и плазму крови.

2.3 Статистический анализ

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.). [19]

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). [19]

Достоверными считались различия данных в основной и контрольной группах, уровень значимости которых (коэффициент P-value) не превышал 0,05. [19]

Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые в последствии проверялись с помощью теста χ^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. [79]

Графические модели полученных результатов составлены при помощи диаграмм «ящик с усами» (boxplot) с целью наиболее наглядного отражения нормальности распределения, нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений выборки, а также отображения выбросов. [19]

Оценка корреляции производилась при помощи критерия коэффициента корреляции Спирмена (r), графические модели полученных данных составлены при помощи диаграммы рассеяния. [19]

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). [19]

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Динамика массы тела у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Ежедневное снижение массы тела в каждой группе было статистически значимым по сравнению с предшествующим днем. Так в основной группе снижение массы тела ко 2-му дню составило $0,37 \pm 0,15$ кг ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $0,37 \pm 0,19$ кг ($p < 0,001$). К 3-му в основной группе масса уменьшилась на $0,41 \pm 0,15$ кг ($p < 0,001$), в контрольной – на $0,41 \pm 0,18$ кг ($p < 0,001$). На 4-ый день наблюдения в основной группе масса тела также снизилась на $0,41 \pm 0,15$ кг ($p < 0,001$), в контрольной – на $0,39 \pm 0,18$ кг ($p < 0,001$). В 5-й день исследования потеря массы в основной группе составила $0,40 \pm 0,25$ кг ($p < 0,001$), а в контрольной – $0,41 \pm 0,30$ кг ($p < 0,001$). (Таблица 5 и 6). [19]

Таблица 5: Динамика массы тела в течение 5 дней в основной группе.

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Масса (кг)	85,82 ± 16,77	85,45 ± 16,71	85,04 ± 16,67	84,63 ± 16,66	84,23 ± 16,65
Снижение массы (кг)	—	$0,37 \pm 0,15$	$0,41 \pm 0,15$	$0,41 \pm 0,15$	$0,40 \pm 0,25$
p	—	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

**Таблица 6: Динамика массы тела в течение 5 дней
в контрольной группе.**

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Масса (кг)	86,00 ± 17,58	85,63 ± 17,48	85,22 ± 17,4	84,82 ± 17,37	84,42 ± 17,39
Снижение массы (кг)	—	0,37 ± 0,19	0,41 ± 0,18	0,39 ± 0,18	0,41 ± 0,30
р	—	р < 0,001	р < 0,001	р < 0,001	р < 0,001

Однако за весь период наблюдения между группами нет статистически достоверного различия динамики массы тела (Таблица 7, Рисунок 2). [19]

**Таблица 7: Сравнение динамики массы тела
в течение 5 дней исследования в группах.**

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	р
1 сутки	85,82 ± 16,77 кг	86,00 ± 17,58 кг	0,71
2 сутки	85,45 ± 16,71 кг	85,63 ± 17,48 кг	0,71
3 сутки	85,04 ± 16,67 кг	85,22 ± 17,43 кг	0,71
4 сутки	84,63 ± 16,66 кг	84,82 ± 17,37 кг	0,70
5 сутки	84,23 ± 16,65 кг	84,42 ± 17,39 кг	0,70

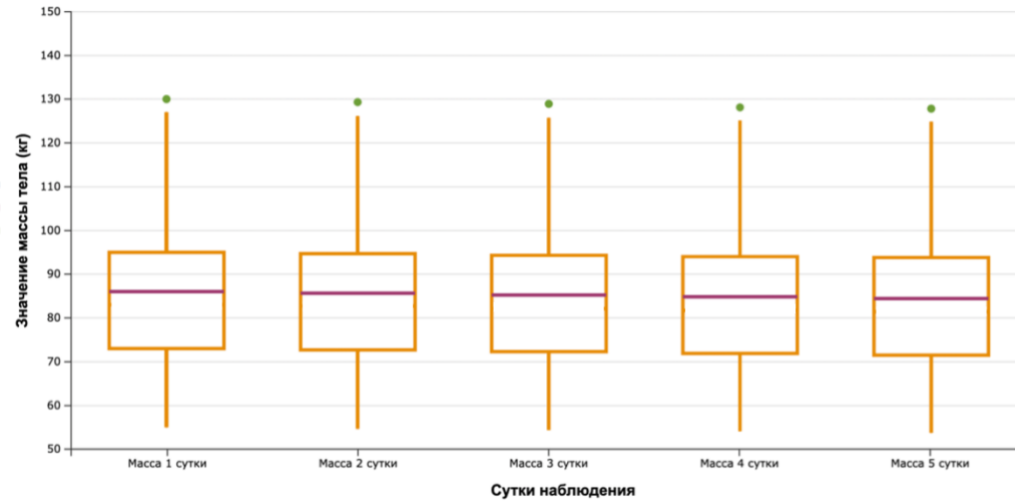
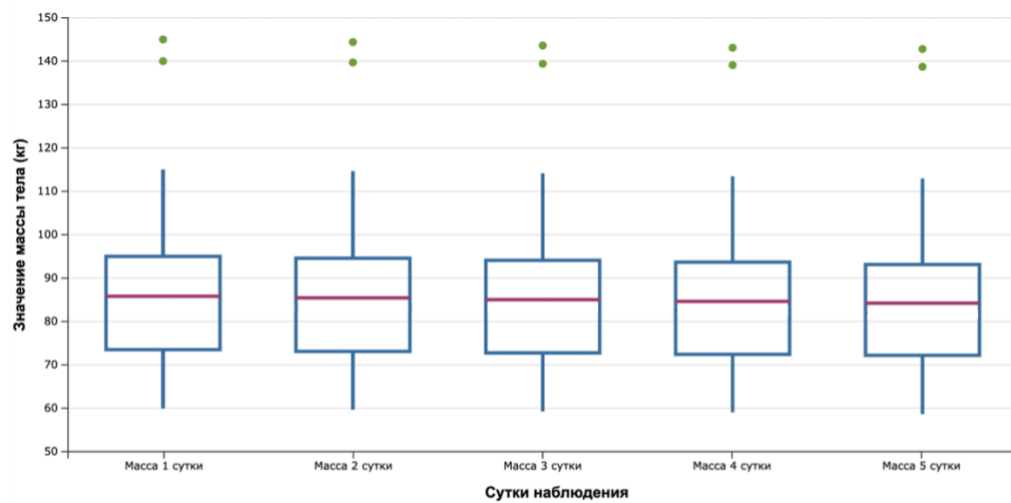


Рисунок 2: Динамика массы тела в основной и контрольной группах в течение 5 дней наблюдения.

Данные, представленные на рисунке, демонстрирующие ежедневную динамику массы тела на фоне приема комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ2» (синий график) и традиционного лечения (оранжевый график).

3.2 Динамика диуреза у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Ежедневное нарастание диуреза в каждой группе было статистически значимым по сравнению с предшествующим днем. [19]

Так в основной группе на 2-ой день средняя прибавка в объеме суточной мочи составила $555,58 \pm 141,38$ мл/сут ($p < 0,001$), на 3-й день – $553,34 \pm 162,81$ мл/сут ($p < 0,001$), на 4-ый – $487,34 \pm 136,12$ мл/сут ($p < 0,001$), на 5-ый – $403,00 \pm 151,84$ мл/сут ($p < 0,001$). (Таблица 8). [19]

Таблица 8: Динамика диуреза в течение 5 дней в основной группе.

	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Диурез (мл/сут)	1 342,83 ± 159,74	1 895,17 ± 249,95	2 382,50 ± 246,29	2 785,50 ± 282,38
Повышение диуреза (мл/сут)	555,58 ± 141,38	553,34 ± 162,81	487,34 ± 136,12	403,00 ± 151,84
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

В контрольной группе суточный прирост диуреза составил на 2-ой день $469,07 \pm 157,54$ мл/сут ($p < 0,001$), на 3-й – $473,61 \pm 171,33$ мл/сут ($p < 0,001$), на 4-й – $401,05 \pm 124,65$ мл/сут ($p < 0,001$), на 5-й – $333,56 \pm 137,50$ мл/сут ($p < 0,001$). (Таблица 9). [19]

**Таблица 9: Динамика диуреза в течение 5 дней
в контрольной группе.**

	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Диурез (мл/сут)	1 250,17 ± 134,53	1 723,78 ± 252,49	2 124,83 ± 286,44	2 458,39 ± 273,36
Повышение диуреза (мл/сут)	469,07 ± 157,54	473,61 ± 171,33	401,05 ± 124,65	333,56 ± 137,50
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Начиная со 2-ых суток, в основной группе, получавшей комбинированную мочегонную терапию, уровень диуреза статистически значимо превалировал над уровнем диуреза в контрольной группе (Таблица 10, Рисунок 3). [19]

**Таблица 10: Сравнение динамики диуреза в течение 5 дней исследования
в группах. [19]**

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
2 сутки	1 342,83 ± 159,74 мл/сут	1 250,17 ± 134,53 мл/сут	0,001
3 сутки	1 895,17 ± 249,95 мл/сут	1 723,78 ± 252,49 мл/сут	0,004
4 сутки	2 382,50 ± 246,29 мл/сут	2 124,83 ± 286,44 мл/сут	0,000002
5 сутки	2 785,50 ± 282,38 мл/сут	2 458,39 ± 273,36 мл/сут	< 0,001

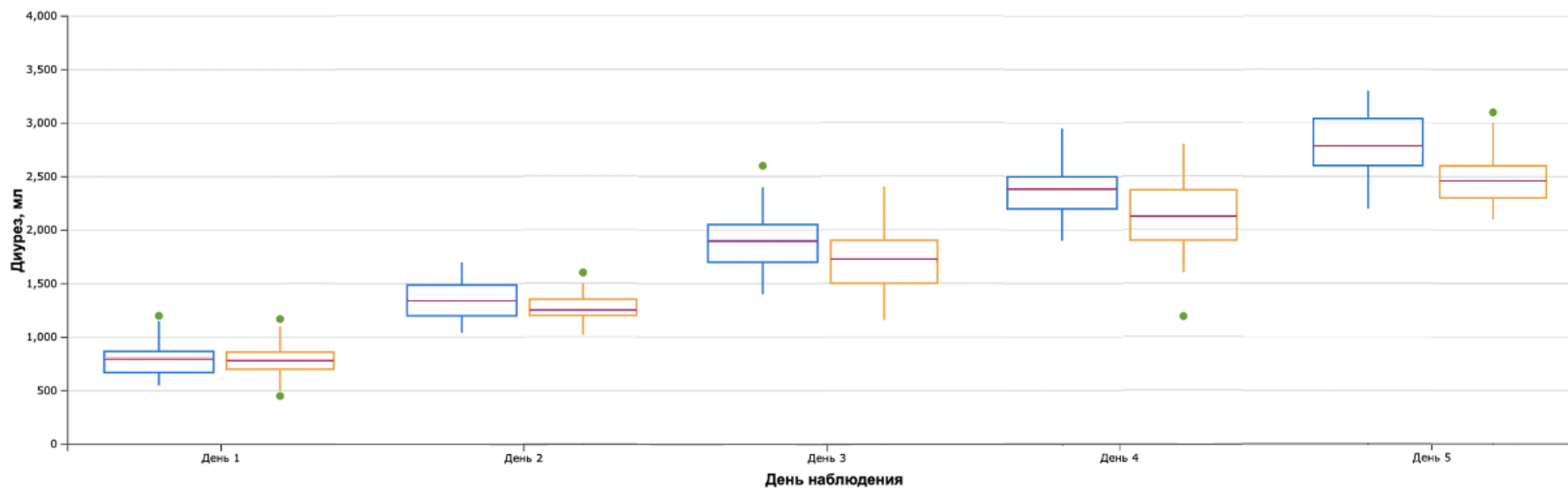


Рисунок 3: Динамика диуреза в основной и контрольной группах в течение 5 дней наблюдения. [19]

Данные, представленные на рисунке, демонстрирующие ежедневную динамику диуреза на фоне комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ2» (синий цвет) и традиционного лечения (оранжевый цвет). Начиная со 2-го дня, прирост диуреза на фоне иНГЛТ-2 достоверно выше, чем на фоне приема петлевых диуретиков. [19]

3.3 Динамика натрийуреза у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Определенная в 1 сутки наблюдения суточная экскреция натрия с мочой статистически не отличалась в основной ($102,82 \pm 18,69$ ммоль/сут) и контрольной ($102,08 \pm 12,18$ ммоль/сут) группах ($p = 0,2026$). [19]

На фоне мочегонной терапии на 5-ый день наблюдения отмечается статистически достоверный прирост натрийуреза в обеих группах: так в основной он составил $213,92 \pm 14,69$ ммоль/сут ($+ 111,1 \pm 10,54$ ммоль/сут, $p < 0,001$), в контрольной – $177,61 \pm 17,31$ ммоль/сут ($+ 75,53 \pm 15,01$ ммоль/сут, $p < 0,001$). [19]

Сравнение двух групп на 5-е сутки исследования выявило достоверно больший прирост натрийуреза в основной группе, по сравнению с контрольной ($p < 0,001$). (Таблица 11, Рисунок 4)

Таблица 11: Сравнение динамики натрийуреза в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
Натрийурез 1 сутки (ммоль/сут)	$102,82 \pm 18,69$	$102,08 \pm 12,18$	0,2026
Повышение натрийуреза (ммоль/сут)	$111,1 \pm 10,54$	$177,61 \pm 17,31$	—
Натрийурез 5 сутки (ммоль/сут)	$213,92 \pm 14,69$	$75,53 \pm 15,01$	$< 0,001$
p	$<0,001$	$<0,001$	—

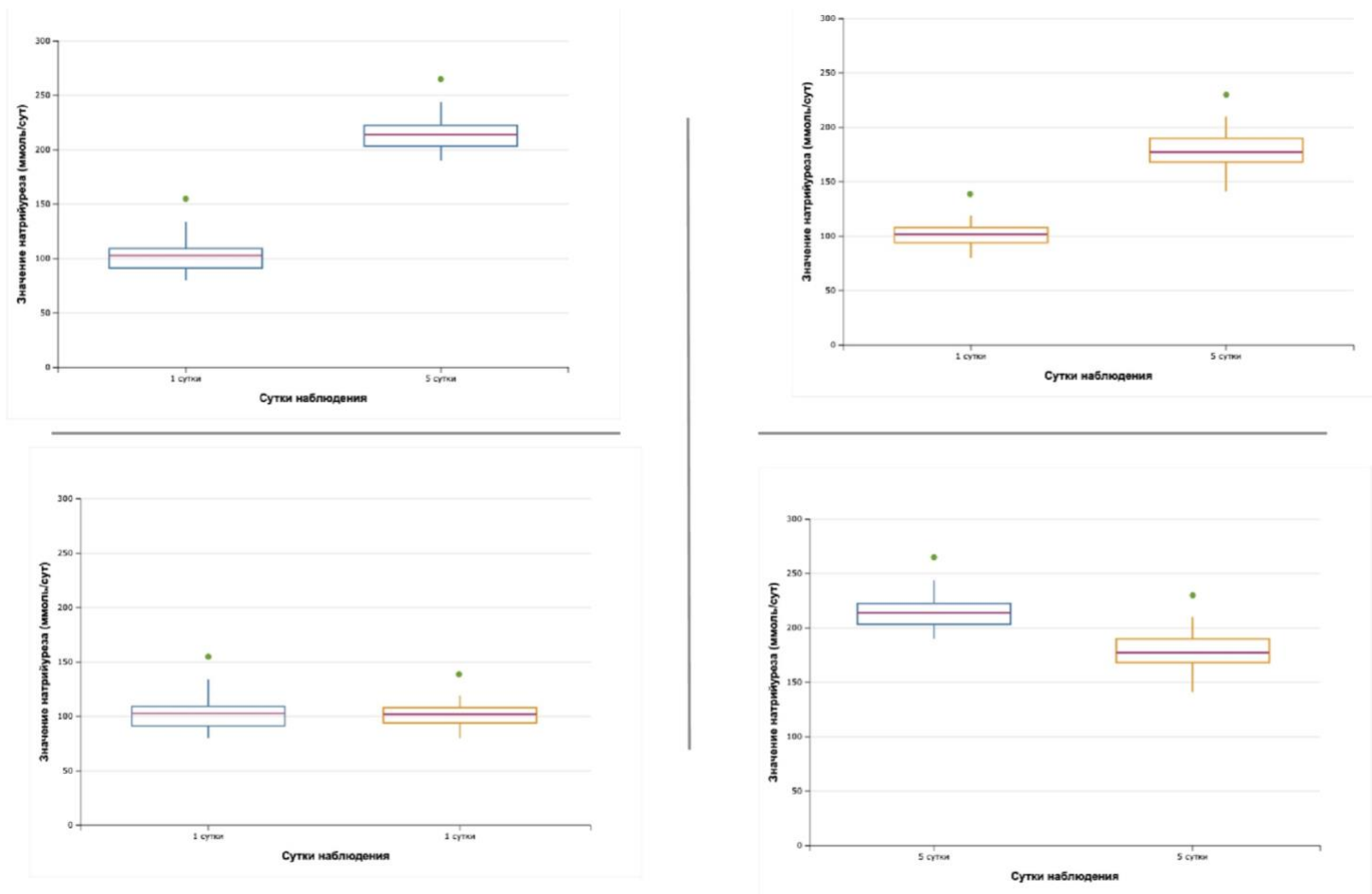


Рисунок 4: Динамика натрийуреза в основной и контрольной группах в течение 5 дней наблюдения. [19]

Данные, представленные на рисунке, демонстрирующие динамику натрийуреза на фоне комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ2» (синий цвет) и традиционного лечения (оранжевый цвет). На 5-е сутки исследования: на фоне приема иНГЛТ-2 уровень показателя статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. [19]

3.4 Динамика количества внеклеточной жидкости у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Количество внеклеточной жидкости (ВЖ), определенное методом биоимпедансметрии, не отличалась на 1 сутки в обеих группах: $25,89 \pm 6,54$ кг в основной группе и $25,08 \pm 5,18$ кг в контрольной ($p = 0,46$). [19]

На 5-й день наблюдения уровень внеклеточной жидкости достоверно снижился в обеих группах: в основной – $20,40 \pm 5,18$ кг (уменьшение на $5,48 \pm 2,19$ кг, $p < 0,001$), в контрольной – $22,16 \pm 4,96$ кг (уменьшение на $2,92 \pm 0,73$ кг, $p < 0,001$). Однако снижение количества внеклеточной жидкости достоверно выше в основной группе, по сравнению с контрольной ($p = 0,02$). (Таблица 12, Рисунок 5) [19]

Таблица 12: Сравнение динамики количества внеклеточной жидкости в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
ВЖ на 1 сутки (кг)	$25,89 \pm 6,54$	$25,08 \pm 5,18$	0,46
Снижение количества ВЖ (кг)	$5,48 \pm 2,19$	$2,92 \pm 0,73$	—
ВЖ на 5 сутки (кг)	$20,40 \pm 5,18$	$22,16 \pm 4,96$	0,02
p	$< 0,001$	$< 0,001$	—

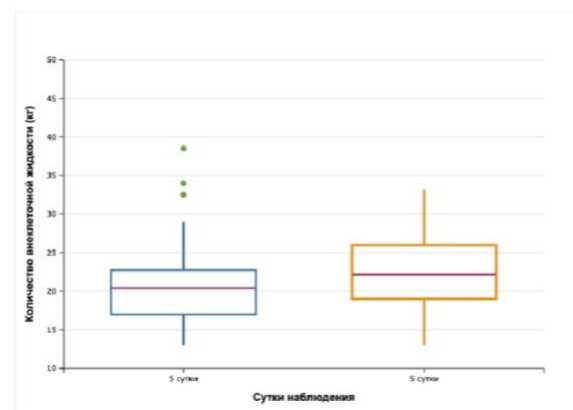
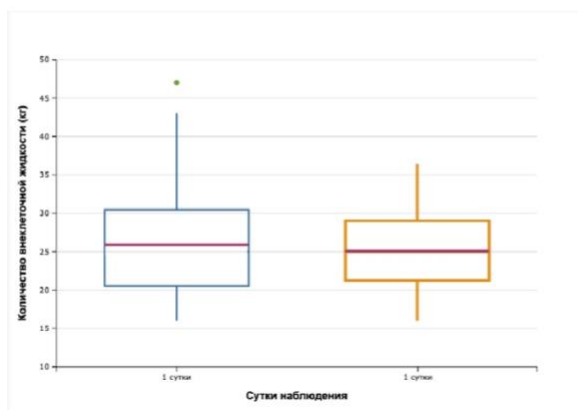
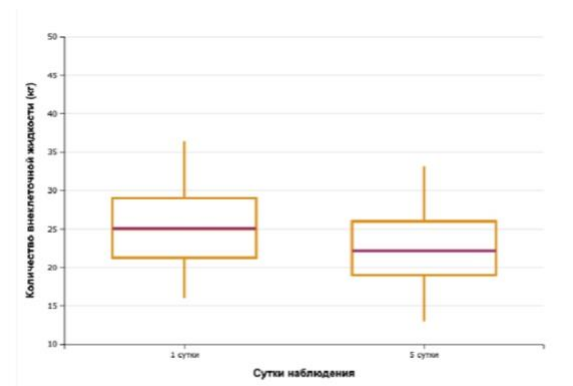
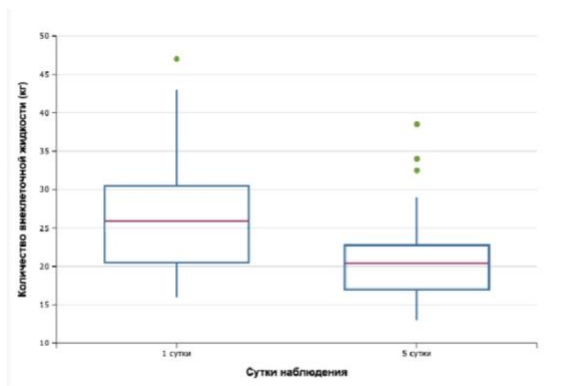


Рисунок 5: Динамика количества внеклеточной жидкости в основной и контрольной группах в течение 5 дней наблюдения. [19]

Данные, представленные на рисунке, демонстрирующие динамику количества внеклеточной жидкости на фоне комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ2» (синий цвет) и традиционного лечения (оранжевый цвет). На 5-е сутки исследования: на фоне приема иНГЛТ-2 уровень показателя статистически достоверно выше, чем в контрольной группе.

[19]

3.5 Динамика уровня NT-proBNP у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Уровень NT-proBNP в 1 день наблюдения в обеих группах не имел статистических различий: в основной группе – $1\,443,22 \pm 699,52$ пг/мл, в контрольной – $1\,457,07 \pm 628,88$ пг/мл ($p = 0,69$). [19]

При повторном определении маркера на 5 день исследования в обеих группах отмечено достоверное снижение показателя: в основной группе уровень NT-proBNP составил $1\,350,32 \pm 694,23$ пг/мл (снижение на $92,9 \pm 52,89$ пг/мл, $p < 0,001$), в контрольной – $1\,365,02 \pm 625,41$ пг/мл (снижение на $92,05 \pm 59,51$, $p < 0,001$). Однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,71$). (Таблица 13) [19]

Таблица 13: Сравнение динамики уровня NT-proBNP в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
NT-proBNP на 1 сутки (пг/мл)	$1\,443,22 \pm 699,52$	$1\,457,07 \pm 628,88$	0,69
Снижение NT-proBNP (пг/мл)	$92,9 \pm 52,89$	$92,05 \pm 59,51$	—
NT-proBNP на 5 сутки (пг/мл)	$1\,350,32 \pm 694,23$	$1\,365,02 \pm 625,41$	0,71
p	$< 0,001$	$< 0,001$	—

3.6 Динамика показателя фракции выброса левого желудочка у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Аналогичные результаты получены по данным фракции выброса левого желудочка. В 1-ый день исследования между группами нет статистически достоверной разницы: ФВ ЛЖ в основной группе составляла $37,78 \pm 8,29$, а в контрольной – $36,93 \pm 8,38$ ($p = 0,52$). [19]

Увеличение ФВ ЛЖ на 5-ый день исследования зафиксировано в обеих группах: так в основной группе ФВ составляла $41,24 \pm 8,38$ (увеличение на $3,45 \pm 0,99$, $p < 0,001$), а в контрольной – $39,78 \pm 8,32$ (увеличение на $2,85 \pm 0,78$, $p < 0,001$). [19]

Статистически достоверной разницы между группами на 5-й день исследования получено не было ($p = 0,26$). (Таблица 14) [19]

Таблица 14: Сравнение динамики уровня фракции выброса левого желудочка в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
ФВ ЛЖ на 1 сутки	$37,78 \pm 8,29$	$36,93 \pm 8,38$	0,52
Повышение ФВ ЛЖ	$3,45 \pm 0,99$	$2,85 \pm 0,78$	—
ФВ ЛЖ на 5 сутки	$41,24 \pm 8,38$	$39,78 \pm 8,32$	0,26
p	$< 0,001$	$< 0,001$	—

3.7 Динамика уровня СДЛА у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

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 исследования уровень СДЛА достоверно уменьшился как в основной группе на $6,92 \pm 4,87$ мм рт ст и составил $39,78 \pm 14,87$ мм рт ст ($p < 0,001$), так и в контрольной группе на $2,83 \pm 2,42$ мм рт ст и составил $43,17 \pm 18,94$ мм рт ст ($p < 0,001$).

Достоверных различий между группами на 5-ый день исследования получено не было ($p = 0,40$). (Таблица 15)

Таблица 15: Сравнение динамики уровня СДЛА в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
СДЛА на 1 сутки (мм рт ст)	$46,7 \pm 18,33$	$46,00 \pm 20,13$	0,64
Снижение СДЛА (мм рт ст)	$6,92 \pm 4,87$	$2,83 \pm 2,42$	—
СДЛА на 5 сутки (мм рт ст)	$39,78 \pm 14,87$	$43,17 \pm 18,94$	0,40
p	$< 0,001$	$< 0,001$	—

3.8 Динамика количества В-линий у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения.

Количество В-линий на 1-е сутки наблюдения в основной группе ($2,57 \pm 0,49$) и в контрольной группе ($2,63 \pm 0,49$) не имело достоверных отличий ($p = 0,44$). [19]

К 5-му дню исследования также не было зафиксировано различий между группами: в основной группе количество В-линий составило $1,72 \pm 0,69$, в контрольной – $1,89 \pm 0,78$ ($p = 0,20$). [19]

При этом снижение количества В-линий к 5-му дню исследования было достоверным в обеих группах ($p < 0,001$). (Таблица 16) [19]

Таблица 16: Сравнение динамики количества В-линий в течение 5 дней исследования в группах.

день наблюдения	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p
Количество В-линии на 1 сутки	$2,57 \pm 0,49$	$2,63 \pm 0,49$	0,44
Количество В-линии на 5 сутки	$1,72 \pm 0,69$	$1,89 \pm 0,78$	0,20
p	$< 0,001$	$< 0,001$	—

3.9 Взаимосвязь количества внеклеточной жидкости и уровня натрийуреза в течение 5-ти дней наблюдения.

По данным коэффициента ранговой корреляции Спирмена, зависимость количества внеклеточной жидкости от натрийуреза на 1-ые сутки наблюдения среди всех пациентов, находившихся под наблюдением, была незначительная ($r = 0,0219$, $p = 0,814$). [19]

Однако на 5-й день исследования на фоне стимулированного мочегонной терапией натрийуреза выявлена значительная, отрицательная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($r = -0,217$, $p = 0,018$). Таким образом было выявлено, что чем больше уровень натрийуреза, тем ниже количество внеклеточной в организме больного. (Рисунок 6) [19]

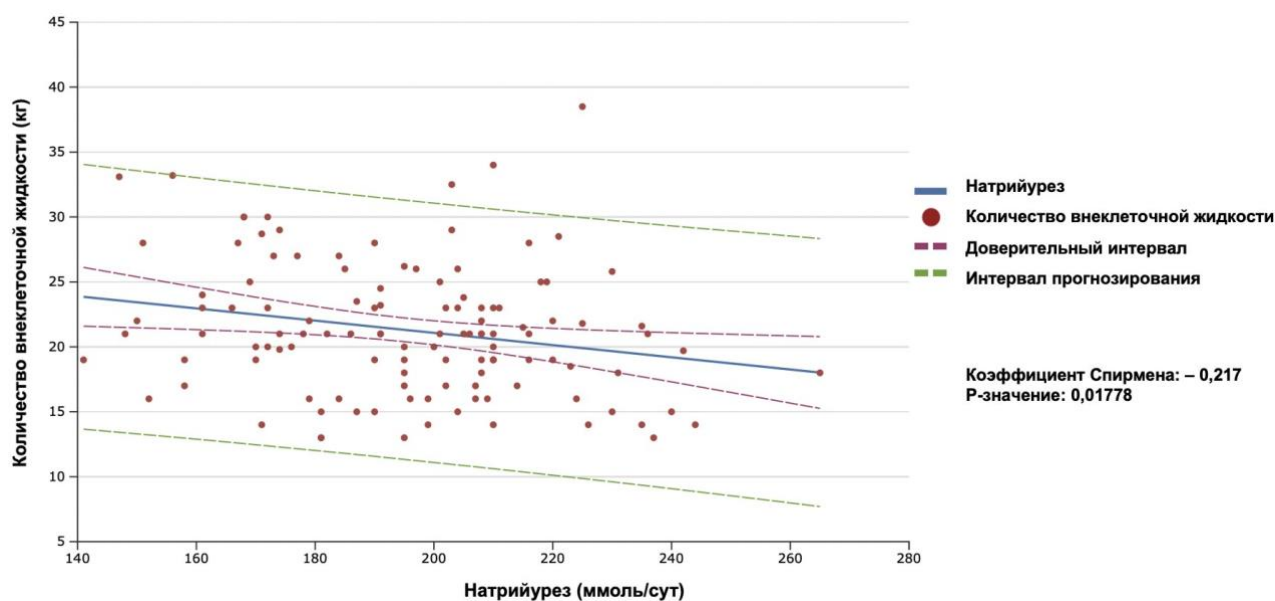


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния зависимости количества внеклеточной жидкости от уровня натрийуреза на 5 сутки исследования. [19]

Данные, представленные на рисунке, демонстрируют наличие обратной зависимости количества внеклеточной жидкости от количества экскретируемого натрия с мочой. [19]

При вычислении коэффициента ранговой корреляции Спирмена на 5-е сутки наблюдения для каждой группы по отдельности, было выявлено, что в основной группе существует значительная отрицательная связь между натрийурезом и количеством внеклеточной жидкости ($r = -0,334$, $p = 0,009$). (Рисунок 7) Однако в контрольной группе связь между натрийурезом и количеством внеклеточной жидкости на 5-е сутки незначительная ($r = -0,0863$, $p = 0,516$). (Рисунок 8, Таблица 17)

Таблица 17: Сравнение корреляции количества внеклеточной жидкости от натрийуреза в общей популяции больных и по группам наблюдения.

	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)	p
119 больных, принявших участие в исследовании	- 0,217	0,018
Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	- 0,334	0,009
Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	- 0,0863	0,516

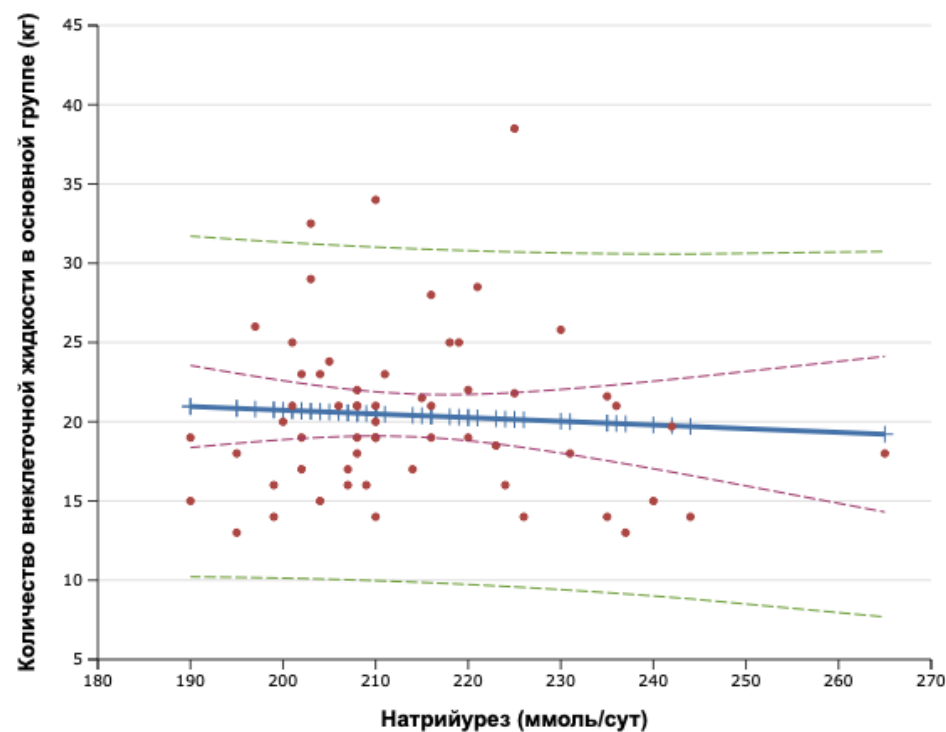


Рисунок 7. Диаграмма рассеяния зависимости количества внеклеточной жидкости от уровня натрийуреза на 5 сутки в основной группе

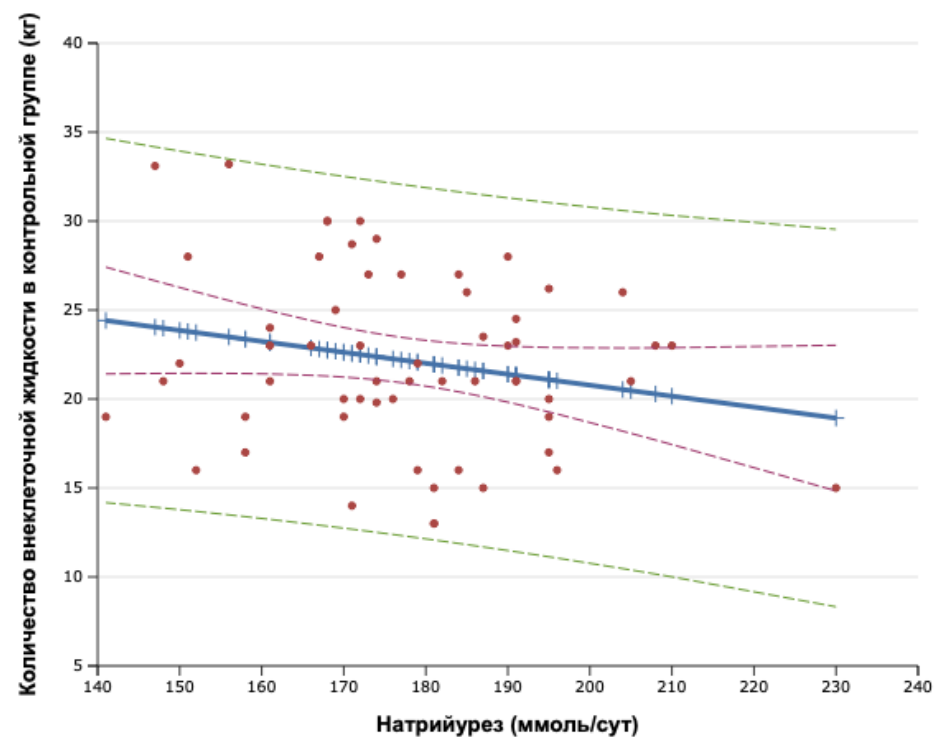


Рисунок 8. Диаграмма рассеяния зависимости количества внеклеточной жидкости от уровня натрийуреза на 5 сутки в контрольной группе

3.10 Взаимосвязь уровня СДЛА и уровня натрийуреза в течение 5-ти дней наблюдения

За весь период не выявлено достоверной взаимосвязи между уровнем СДЛА и уровнем натрийуреза как в общей популяции больных, находившихся под наблюдением, так и по группам. (Таблица 18)

Таблица 18: Сравнение корреляции уровня СДЛА от натрийуреза в общей популяции больных и по группам наблюдения.

	Коэффициент Спирмена (r) 1 сутки	Р 1 сутки	Коэффициент Спирмена (r) 5 сутки	Р 5 сутки
119 больных, принявших участие в исследовании	0,099	0,28	– 0,015	0,87
Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	0,144	0,27	0,115	0,38
Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	0,062	0,64	– 0,016	0,90

3.11 Сравнение эффективности дапаглифлозина и эмпаглифлозина у больных с декомпенсацией ХСН на фоне терапии комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» в течение 5-ти дней наблюдения по основным показателям купирования отечного синдрома.

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 ($p < 0,001$). (Таблица 19)

Таблица 19: Динамика массы тела в течение 5 дней в подгруппе дапаглифлозина.

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Масса (кг)	85,85 ± 17,88	85,49 ± 17,84	85,08 ± 17,80	84,68 ± 17,78	84,28 ± 17,78
Снижение массы (кг)	—	0,36 ± 0,14	0,41 ± 0,16	0,40 ± 0,15	0,39 ± 0,28
p	—	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 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 ($p = 0,000093$). (Таблица 20)

Таблица 20: Динамика массы тела в течение 5 дней в подгруппе эмпаглифлозина.

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Масса (кг)	85,75 ± 14,73	85,38 ± 14,63	84,96 ± 14,59	84,54 ± 14,58	84,13 ± 14,56
Снижение массы (кг)	—	0,38 ± 0,16	0,42 ± 0,09	0,42 ± 0,15	0,42 ± 0,18
p	—	0,00013	0,000083	0,000089	0,000093

Однако за все время наблюдение значительной разницы между подгруппами нет. (Таблица 21)

Таблица 21: Динамика массы тела в течение 5 на фоне приема дапа- и эмпаглифлозина.

день наблюдения	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	p
1 сутки	85,85 ± 17,88 кг	85,75 ± 14,73 кг	0,62
2 сутки	85,49 ± 17,84 кг	85,38 ± 14,63 кг	0,63
3 сутки	85,07 ± 17,80 кг	84,96 ± 14,59 кг	0,60
4 сутки	84,68 ± 17,78 кг	84,54 ± 14,58 кг	0,62
5 сутки	84,28 ± 17,78 кг	84,13 ± 14,56 кг	0,62

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 ± 132,33 мл/сут ($p < 0,001$), на 3-й день – 553,00 ± 176,68 мл/сут ($p < 0,001$), на 4-ый – 490,75 ± 144,23 мл/сут ($p < 0,001$), на 5-ый – 404,25 ± 154,17 мл/сут ($p < 0,001$). (Таблица 22)

Таблица 22: Динамика диуреза в течение 5 дней в подгруппе дапаглифлозина.

	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Диурез (мл/сут)	1315,00 ± 157,02	1868,00 ± 261,42	2358,75 ± 260,89	2763,00 ± 302,06
Повышение диуреза (мл/сут)	527,00 ± 132,33	553,00 ± 176,68	490,75 ± 144,23	404,25 ± 154,17
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 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 ($p = 0,000093$). (Таблица 23)

Таблица 23: Динамика диуреза в течение 5 дней в подгруппе эмпаглифлозина.

	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
Диурез (мл/сут)	$1398,50 \pm 154,04$	$1949,50 \pm 221,49$	$2430,00 \pm 212,38$	$2830,50 \pm 239,02$
Повышение диуреза (мл/сут)	$611,75 \pm 145,39$	$551,00 \pm 135,02$	$480,50 \pm 121,50$	$400,50 \pm 150,98$
p	0,000095	0,000092	0,000091	0,000093

За весь 5-тидневный период наблюдения статистических различий между подгруппами не получено. (Таблица 24)

Таблица 24: Динамика диуреза в течение 5 на фоне приема дапа- и эмпаглифлозина.

день наблюдения	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	p
2 сутки	1315,00 ± 157,02 мл/сут	1398,51 ± 154,04 мл/сут	0,06
3 сутки	1868,00 ± 261,42 мл/сут	1949,50 ± 221,49 мл/сут	0,14
4 сутки	2358,75 ± 260,89 мл/сут	2430,00 ± 212,38 мл/сут	0,35
5 сутки	2763,00 ± 302,06 мл/сут	2830,50 ± 239,02 мл/сут	0,39

На 1-е сутки наблюдения уровень натрийуреза в подгруппе Д составлял 104,90 ± 19,39 ммоль/сут, в подгруппе Э – 101,78 ± 18,48 ммоль/сут (p = 0,59). [19]

На 5-е сутки в обеих подгруппах уровень экскреции натрия с мочой был достоверно выше по сравнению с первым наблюдением (Д – p < 0,001, Э – p = 0,00009), при этом значимых различий между препаратами не наблюдалось. (Таблица 25) [19]

Таблица 25: Уровень натрийуреза в подгруппах иНГЛТ-2. [19]

	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	р
Натрийурез на 1 сутки (ммоль/сут)	104,90 ± 19,39	101,78 ± 18,48	0,59
Повышение натрийуреза (ммоль/сут)	108,25 ± 13,56	112,52 ± 8,50	—
Натрийурез на 5 сутки (ммоль/сут)	213,15 ± 15,43	214,30 ± 14,49	0,72
р	< 0,001	0,00009	—

На 1-е сутки количество внеклеточной жидкости в подгруппе Д составлял 25,38 ± 5,71 кг, в подгруппе Э – 26,14 ± 6,97 кг (р = 0,67). [19]

На 5-е сутки в обеих подгруппах количество внеклеточной жидкости достоверно снизилось (р < 0,001) без значимой разницы между препаратами. (Таблица 26) [19]

Таблица 26: Количество внеклеточной жидкости в подгруппах иНГЛТ-2.

	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	р
ВЖ на 1 сутки (кг)	25,38 ± 5,71	26,14 ± 6,97	0,67
Снижение количества ВЖ (кг)	5,05 ± 1,46	5,69 ± 2,47	—
ВЖ на 5 сутки (кг)	20,33 ± 4,64	20,44 ± 5,48	0,80
р	< 0,001	< 0,001	—

Аналогичные результаты получены по данным ФВ ЛЖ: к 5-му дню наблюдения в подгруппе Д увеличилась на $3,55 \pm 0,93$, в подгруппе Э – на $3,25 \pm 1,12$ ($p = 0,19$). (Таблица 27) [19]

Таблица 27: Уровень ФВ ЛЖ в подгруппах иНГЛТ-2.

	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	p
ФВ ЛЖ на 1 сутки	$38,73 \pm 7,87$	$35,90 \pm 8,96$	0,24
Повышение ФВ ЛЖ	$3,55 \pm 0,93$	$3,25 \pm 1,12$	—
ФВ ЛЖ на 5 сутки	$42,28 \pm 7,94$	$29,15 \pm 9,05$	0,19
p	0,00007	< 0,001	—

На 5-й день исследования уровень NT-proBNP в подгруппе Д снизился на $93,38 \pm 58,13$ пг/мл, а подгруппе Э – на $91,95 \pm 41,83$ пг/мл. (Таблица 28) [19]

Таблица 28: Уровень NT-proBNP в подгруппах иНГЛТ-2.

	Подгруппа Д – пациенты принимавшие дапаглифлозин	Подгруппа Э – пациенты принимавшие эмпаглифлозин	p
NT-proBNP на 1 сутки (пг/мл)	$1384,35 \pm 639,96$	$1560,95 \pm 810,53$	0,67
Снижение NT-proBNP (пг/мл)	$93,37 \pm 58,13$	$91,95 \pm 41,83$	—
NT-proBNP на 5 сутки (пг/мл)	$1290,98 \pm 633,18$	$1469,00 \pm 807,10$	0,80
p	< 0,001	0,00009	—

3.12 Исходы стационарного этапа лечения декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

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. При расчете отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) OR равен 1,389, а 95% ДИ 0,5–3,6, из чего следует, что шанс развития застойной пневмонии в основной группе, принимавшей иНГЛТ-2, не превышает такой в контрольной группе. [19]

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 за первые 5 суток исследования было 9 случаев смертельного исхода, из них 7 – фатальные аритмии и аритмогенный шок, 2 – ВТЭО. При расчете отношения шансов смерти с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) OR равен 0,855, а 95% ДИ 0,3–2,3, OR для развития фатальных аритмий и аритмогенного шока – 0,825, а 95% ДИ 0,3–2,6, OR для ВТЭО – 0,983, а 95% ДИ 0,1–7,2, что также говорит об отсутствии различий в вероятности наступления смерти в обеих группах. [19]

Средний срок пребывания в стационаре в основной группе составил $9,6 \pm 3,7$ койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии – $3,1 \pm 1,4$ койко-дня, в профильном кардиологическом отделении – $6,5 \pm 3,1$), в контрольной группе – $9,5 \pm 5,8$ койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии – $2,4 \pm 1,5$ койко-дня, в профильном кардиологическом отделении – $7,2 \pm 3,4$). (Таблица 29) [19]

Таблица 29: Сравнение количества пневмоний, смертей, сроков пребывания в стационаре в течение 30 дней исследования в группах. [19]

	Основная группа – петлевые диуретики + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	p	OR	95% ДИ
Пневмонии (n, %)	12 (20%)	9 (15,3%)	0,86	1,389	0,5–3,6
Смерть (n)	8: ➤ фатальные аритмии и аритмогенный шок – 6 ➤ ТГВ – 2	9: ➤ фатальные аритмии и аритмогенный шок – 7 ➤ ТГВ – 2	0,79	0,855 0,825 0,983	0,3–2,3 0,3–2,6 0,1–7,2
Средний срок пребывания в стационаре	9,6 ± 3,7 койко-дней	9,5 ± 5,8 койко-дней	0,71	—	—
Средний срок пребывания в отделении интенсивной терапии	3,1 ± 1,4 койко-дней	2,4 ± 1,5 койко-дней	0,70	—	—
Средний срок пребывания в отделении кардиологии	6,5 ± 3,1 койко-дней	7,2 ± 3,4 койко-дней	0,70	—	—

3.13 Динамика состояния пациентов в постгоспитальный период.

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. [19]

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 в постгоспитальном периоде в рамках моего исследования. [19]

По результатам исследования, комбинированная конечная точка регоспитализация + смерть 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. [19]

Моя работа задумывалась как 2-х этапное наблюдение, первый этап которого включал бы в себя наблюдение больных в течение 5 дней в условиях стационара, а второй – отдаленные результаты на 30 и 60 дни от включения пациентов в исследование. 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. [19]

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 (*Рисунок 9*).

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

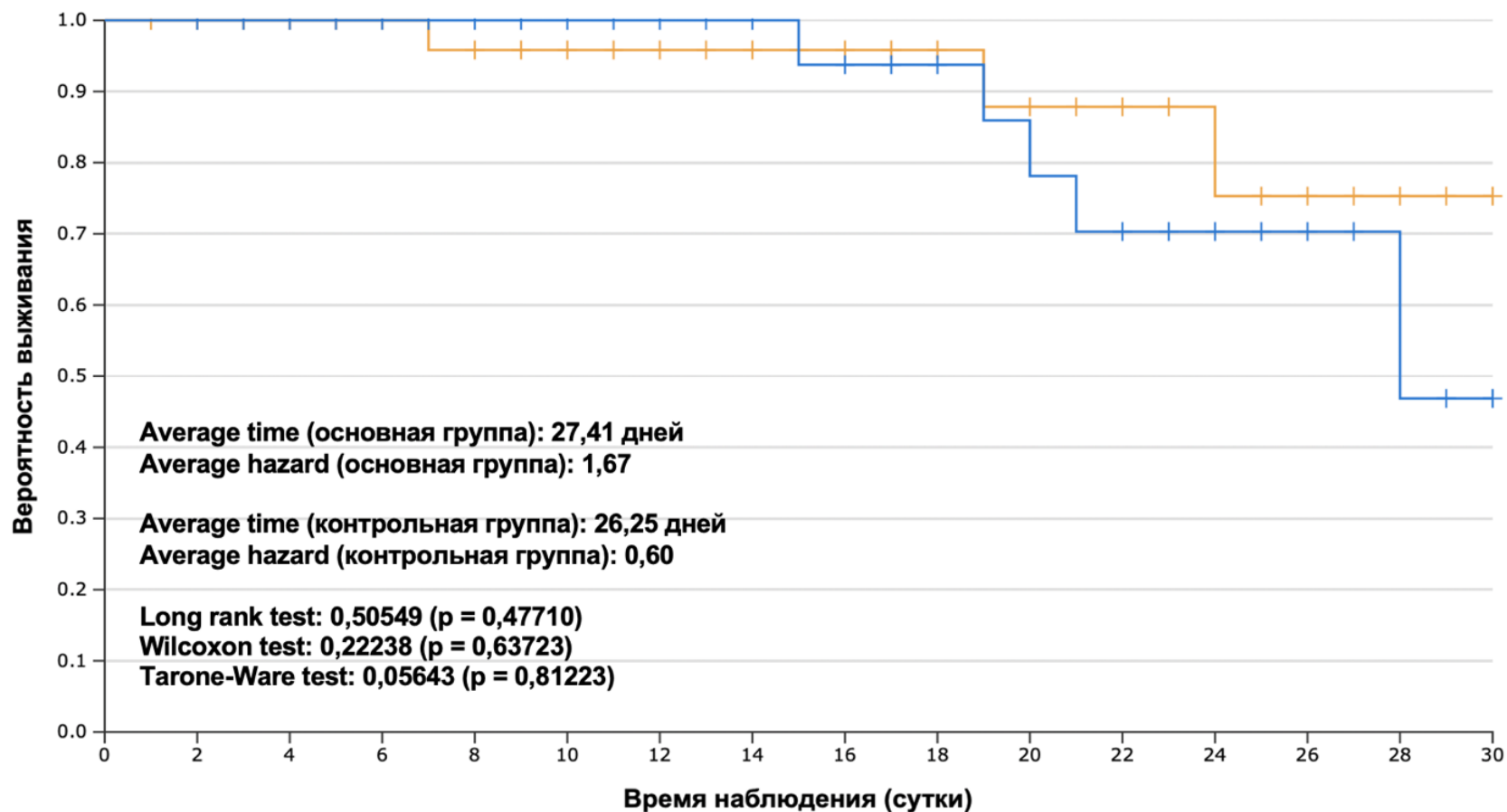


Рисунок 10. Анализ выживания Каплана-Майера в основной и контрольной группах.

На рисунке представлено графическое отображение анализа выживания Каплана-Майера, где синяя линия – основная группа, оранжевая – контрольная группа. Согласно всем 3 критериям распределения выживаемость в основной и контрольной группах достоверно не отличается.

3.14 Влияние комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» на функцию почек.

При оценке посуточной динамики диуреза в основной и контрольной группах к концу 1-х суток наблюдения ОПП по AKIN в основной группе было зафиксировано у 2 (2,4%) пациентов, в контрольной группе – у 4 (6,8%). [79]

На 2 сутки в основной группе ОПП было зафиксировано у 13 (21,7%) больных, в контрольной – у 12 (20,3%). [79]

К концу 3-х суток наблюдения ОПП в основной группе отмечалось у 18 (30,0%) пациентов, а в контрольной – у 21 (35,6%). [79]

На 4 день наблюдение ОПП в основной группе было выявлено у 15 (25,0%) больных, в контрольной – 22 (37,3%). [79]

На 5-е сутки ОПП в основной группе сохранялось у 8 (13,3%) пациентов, а в контрольной – у 27 (45,8%). [79]

При расчете отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) на каждый день наблюдения шанс развития ОПП в основной и контрольной группах был одинаковым в течение первых 4-х суток наблюдения, однако к концу 5-х суток, шанс развития ОПП в контрольной группе становится достоверно больше, по сравнению с основной. (Таблица 30) [79]

Таблица 30. Частота выявления ОПП в группах по AKIN в течение 5 дней наблюдения. [79]

	Основная группа (петлевые диуретики + иНГЛТ-2)	Контрольная группа (петлевые диуретики)	OR 95% ДИ	Р
1 сутки	нет ОПП – 58 (96,6) есть ОПП – 2 (2,4%), из них: 1 стадия – 2 (100,0%) 2 стадия – 0 3 стадия – 0	нет ОПП – 55 (93,2%) есть ОПП – 4 (6,8%), из них: 1 стадия – 3 (75,0%) 2 стадия – 1 (25,0%) 3 стадия – 0	2,11 0,37 – 11,98	0,30
2 сутки	нет ОПП – 47 (78,3%) есть ОПП – 13 (21,7%), из них: 1 стадия – 8 (61,5%) 2 стадия – 5 (38,5%) 3 стадия – 0	нет ОПП – 47 (79,7%) есть ОПП – 12 (20,3%), из них: 1 стадия – 5 (41,7%) 2 стадия – 7 (58,3%) 3 стадия – 0	0,92 0,38 – 2,23	0,85
3 сутки	нет ОПП – 42 (70,0%) есть ОПП – 18 (30,0%), из них: 1 стадия – 16 (88,8%) 2 стадия – 1 (5,6) 3 стадия – 1 (5,6)	нет ОПП – 38 (64,4%) есть ОПП – 21 (35,6%), из них: 1 стадия – 12 (57,1%) 2 стадия – 6 (28,6%) 3 стадия – 3 (14,3%)	1,29 0,59 – 2,78	0,13
4 сутки	нет ОПП – 45 (75,0%) есть ОПП – 15 (25,0%), из них: 1 стадия – 13 (86,7%) 2 стадия – 2 (13,3%) 3 стадия – 0	нет ОПП – 37 (62,7%) есть ОПП – 22 (37,3%), из них: 1 стадия – 13 (59,1%) 2 стадия – 9 (40,9%) 3 стадия – 0	1,78 0,81 – 3,92	0,04
5 сутки	нет ОПП – 52 (86,7%) есть ОПП – 8 (13,3%), из них: 1 стадия – 7 (87,5%) 2 стадия – 1 (12,5%) 3 стадия – 0	нет ОПП – 32 (54,2%) есть ОПП – 27 (45,8%), из них: 1 стадия – 19 (70,4%) 2 стадия – 8 (29,6%) 3 стадия – 0	5,48 2,22 – 13,54	< 0,001

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа; ОПП – острое почечное повреждение. [79]

На 5 сутки в основной группе, где применялась комбинация петлевых диуретиков и иНГЛТ-2, отсутствие острого повреждения почек (ОПП) по критериям RIFLE было зафиксировано у 43 пациентов (71,6%), в то время как наличие ОПП наблюдалось у 17 пациентов (28,4%). Из этих 17 пациентов 15 (88,2%) находились на стадии риска (R), 1 (5,9%) на стадии повреждения (I), и 1 (5,9%) на стадии недостаточности (F). (Таблица 31) [79]

В контрольной группе, где использовались только петлевые диуретики, отсутствие ОПП по критериям RIFLE наблюдалось у 30 пациентов (50,8%), тогда как наличие ОПП было выявлено у 29 пациентов (49,2%). Среди этих 29 пациентов 22 (75,9%) находились на стадии риска (R), 6 (20,7%) на стадии повреждения (I), и 1 (3,4%) на стадии недостаточности (F). (Таблица 31) [79]

Данные результаты показывают, что комбинированное использование петлевых диуретиков и иНГЛТ-2 связано с меньшей частотой возникновения ОПП по сравнению с применением только петлевых диуретиков (OR 2,45, 95% ДИ (1,45–5,22)). (Таблица 31) [79]

Таблица 31. Частота выявления ОПП в группах по RIFLE в течение 5 дней наблюдения.

	Основная группа (петлевые диуретики + иНГЛТ-2)	Контрольная группа (петлевые диуретики)	OR	95% ДИ
Наличие ОПП по RIFLE	17 (28,4%)	29 (49,2%)	2,45	1,45– 5,22
Стадия риска (R)	15 (88,2%)	22 (75,9%)		
Стадия повреждения (I)	1 (5,9%)	6 (20,7%)		
Стадия недостаточности (F)	1 (5,9%)	1 (3,4%)		

На 5-ые сутки наблюдения были сравнены риски ОПП критерии RIFLE и AKIN в двух группах пациентов. Частота выявления ОПП в основной группе составила 28,4% (17 пациентов) по критерию RIFLE, тогда как по критерию AKIN этот показатель был значительно ниже – 13,3% (8 пациентов). Отсутствие ОПП было зафиксировано у 71,6% (43 пациентов) по критерию RIFLE и у 86,7% (52 пациентов) по критерию AKIN. Разница в частоте выявления ОПП между двумя критериями была статистически значимой ($p < 0,05$ при критическом значении $\chi^2 = 3,84$). (Таблица 32) [79]

В контрольной группе на 5-ые сутки частота выявления ОПП не показала значимых различий при использовании критериев RIFLE и AKIN. По критерию RIFLE ОПП было выявлено у 50,8% (29 пациентов), а по критерию AKIN – у 45,8% (27 пациентов). Отсутствие ОПП было зафиксировано у 49,2% (30 пациентов) по критерию RIFLE и у 54,2% (32 пациентов) по критерию AKIN. Разница в частоте выявления ОПП между двумя критериями не была статистически значимой ($p > 0,05$ при критическом значении $\chi^2 = 3,84$). (Таблица 32) [79]

Таблица 32. Сравнение частота выявления ОПП в группах по критериям AKIN и RIFLE

Основная группа (петлевые диуретики + иНГЛТ-2)	AKIN	RIFLE	p
Наличие ОПП	8 (13,3%)	17 (28,4%)	< 0,05 при критич. значении $\chi^2 = 3,84$
Отсутствие ОПП	52 (86,7%)	43 (71,6%)	
Контрольная группа (петлевые диуретики)	AKIN	RIFLE	p
Наличие ОПП	27 (45,8%)	29 (50,8%)	> 0,05 при критич. значении $\chi^2 = 3,84$
Отсутствие ОПП	32 (54,2%)	30 (49,2%)	

Полученные результаты показывают, что в основной группе использование критерия RIFLE выявляло ОПП чаще, чем критерий AKIN, что может указывать на большую чувствительность определения ОПП при оценке к изменениям уровня креатинина плазмы. В контрольной группе различия между критериями не наблюдались, что предполагает одинаковую чувствительность обоих критериев. [79]

Расчет чувствительности и специфичности показал, что в основной группе (петлевые диуретики + иНГЛТ-2) критерий RIFLE показал чувствительность 68% и специфичность 45%, в то время как критерий AKIN продемонстрировал чувствительность 32% и специфичность 55%. В контрольной группе (только петлевые диуретики) чувствительность и специфичность критерия RIFLE составили 52% и 48% соответственно, а критерия AKIN – 48% и 52%. Эти данные указывают на большую чувствительность критерия RIFLE в основной группе, тогда как критерий AKIN обладает несколько большей специфичностью. [79]

Однако стоит отметить, что в данном случае сравнивались степень снижения диуреза и нарастание креатинина на 5 сутки, при этом мы не сравнивалось нарастание уровня креатинина по AKIN через 48 часов от момента поступления пациента. Таким образом большая чувствительность RIFLE может быть обусловлена тем, что в условиях диуретической терапии нарастание креатинина, имеет преимущества перед оценкой темпа диуреза для диагностики ОПП. [79]

На 5-ый день наблюдения в обеих группах экскреция натрия достоверно увеличилась по сравнению с первым днем, однако в основной группе, был отмечен больший прирост натрийуреза по сравнению с контрольной группой, получавшей только петлевые диуретики. Прирост натрийуреза в основной группе составил $111,1 \pm 10,54$ ммоль/сут ($p < 0,001$), в контрольной – $75,53 \pm 15,01$ ммоль/сут ($p < 0,001$),), медианный прирост по всей группе составил $93,46 \pm 22,03$ ммоль/сут. В связи с этим прирост натрийуреза к 5-ому дню наблюдения разделился на два типа: с низким приростом натрийуреза ($\leq 90,0$ ммоль/сут) и с высоким приростом натрийуреза ($> 90,0$ ммоль/сут). Группу с низким приростом натрийуреза составило 59 (49,6%) пациентов, из которых 7 (11,9%) больных из

основной группы и 52 (88,1%) из контрольной. Количество случаев ОПП по RIFLE в подгруппе с низким увеличением экскреции натрия составило 34 (57,6%). В группе с высоким приростом натрийуреза оказалось 60 (50,4%) больных, из которых 53 (88,3%) из основной группы и 7 (11,7%) из контрольной. Частота ОПП по RIFLE в данной подгруппе составила 12 (20,0%) случаев. (Таблица 33) [79]

У пациентов с низким приростом натрийуреза ($\leq 90,0$ ммоль/сут) к пятому 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. (Таблица 33) [79]

Таблица 33. Сравнение частота выявления ОПП в группах по критериям AKIN и RIFLE

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

К 5-му дню исследования уровень СКФ увеличился в основной группе на $4,44 \pm 13,19$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,013$) по сравнению с контрольной, прирост в которой составил $0,60 \pm 11,14$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,679$). При этом в основной группе достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации было отмечено у 39 (65,0%) пациентов, снижение – у 15 (25,0%), а у 6 (10,0%) пациентов СКФ в течение 5-ти дней наблюдения не изменилась. В контрольной

группе СКФ выросла у 28 (47,5%) пациентов, снизилась у 26 (44,0%) и осталась без изменений у 5 (8,5%) больных, OR 0,42; 95% ДИ (0,19–0,93). Таким образом, риск ухудшения скорости клубочковой фильтрации почти в 2 раза выше в контрольной группе, получавшей петлевые диуретики, по сравнению с основной, принимавшей в дополнение к петлевым диуретикам иНГЛТ-2. (Таблица 34) [79]

Таблица 34. Сравнение динамики СКФ в группах на 5 день наблюдения

	Основная группа (петлевые диуретики + иНГЛТ-2)	Контрольная группа (петлевые диуретики)	OR	95% ДИ
Прирост СКФ	4,44 ± 13,19 мл/мин/1,73 м2 p = 0,013	0,60 ± 11,14 мл/мин/1,73 м2 p = 0,679	0,42	0,19–0,93
Увеличение СКФ (n, %)	39 (65,0%)	28 (47,5%)		
Снижение СКФ (n, %)	15 (25,0%)	26 (44,0%)		
СКФ без изменений (n, %)	6 (10,0%)	5 (8,5%) больных		

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. (Таблица 35) [79]

Таблица 35: Сравнение динамики АКС в течение 5 дней исследования в группах.

	Основная группа – терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ2	Контрольная группа – терапия петлевыми диуретиками	р
АКС на 1 сутки	1,64 ± 0,80	1,56 ± 0,73	0,71
АКС на 5 сутки	1,58 ± 0,74	1,72 ± 0,82	0,37
р	0,5059	0,0048	—

3.15 Заключение по результатам исследования.

В основной группе на фоне терапии комбинацией «иНГЛТ-2 + петлевые диуретики» на 5 сутки наблюдения отмечены достоверно больший диурез и натрийурез, большее снижение уровня внеклеточной жидкости по сравнению с контрольной группой. [19]

Динамика массы тела, уровня NT-proBNP, фракции выброса левого желудочка, СДЛА, количества В-линий не отличалась в обеих группах. [19]

На 5-е сутки наблюдения выявлена отрицательная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости у всех пациентов, принимавших участие в исследовании. При в основной группе существует значительная отрицательная связь между натрийурезом и количеством внеклеточной жидкости, а в контрольной группе связь между натрийурезом и количеством внеклеточной жидкости несущественная. [19]

За весь период наблюдения не выявлено достоверной взаимосвязи уровня СДЛА и уровня натрийуреза как в общей популяции больных, принявших участие в исследовании, так и по группам. [19]

Эффективность дапаглифлозина в коррекции отеочного синдрома, оцененная по уровням массы тела, диуреза, натрийуреза, количеству внеклеточной жидкости, ФВ ЛЖ, NT-proBNP, на 5 сутки лечения идентична эффективности эмпаглифлозина. [19]

Вероятность развития застойной пневмонии в основной группе, принимавшей иНГЛТ-2, не превышает такой в контрольной группе. Вероятность смерти в период госпитализации от всех причин также не отличалась в обеих группах. Средний срок пребывания в стационаре, а также в отделении интенсивной терапии и профильном кардиологическом отделении были сопоставимы в основной и контрольных группах. [19]

По результатам исследования, комбинированная конечная точка регоспитализация + смерть не имела достоверных различий в группах. [19]

У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу декомпенсации ХСН, на фоне проводимой комбинированной терапии петлевыми диуретиками и иНГЛТ-2 декомпенсации кровообращения достоверно снижается шанс развития ОПП по критериям AKIN и RIFLE. [79]

У пациентов данной группы при верификации ОПП выявлены различия в чувствительности и специфичности критериев AKIN и RIFLE, что подчеркивает необходимость одномоментного использования обоих критериев для диагностики ОПП в реальной клинической практики. [79]

На фоне назначения иНГЛТ-2 снижается риск ухудшения скорости клубочковой фильтрации и степень нарастания альбуминурии, а высокий прирост натрийуреза (более 90,0 ммоль/сут) ассоциируется с меньшим риском возникновения ОПП, что делает комбинированное применение иНГЛТ-2 и петлевых диуретиков при лечении декомпенсации ХСН оптимальной стратегией лечения за счет нефропротективных свойств препаратов данной группы. [79]

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа стали многообещающим классом препаратов для терапии хронической сердечной недостаточности. Однако их специфические эффекты у пациентов с декомпенсацией ХСН, осложненными СД 2 типа и ХБП, требуют дальнейшего изучения. В данном проспективном одноцентровом рандомизированном контролируемом в двух параллельных группах исследовании оценивалась эффективность иНГЛТ-2 у данной когорты больных. [19]

В наблюдаемых группах ежедневное снижение массы тела на фоне комбинированной мочегонной терапии с иНГЛТ-2 и традиционной диуретической терапии декомпенсации ХСН было статистически достоверно. [19] Однако разницы между наблюдаемыми группами в динамике массы тела получено не было. [19] Согласно результатам клинических исследований EMPA-REG METSU, EMPA-REG PIO, EMPA-REG MONO, EMPA-REG MDI [79-85], прием эмпаглифлозина больными с СД 2 типа на прямую связан со снижением массы тела. Однако в данных работах влияние эмпаглифлозина на массу тела оценивалось у больных вне декомпенсации кровообращения и в течение длительного срока, начиная от 12 недель приема препарата.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME [33], в котором оценивалось влияние эмпаглифлозина на исходы СН у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, достоверное снижение массы тела на фоне приема иНГЛТ-2 у больных, исходно имевших СН, наступало, начиная с 28 недели наблюдения, а больных без СН – с 12 недели.

Также, согласно результатам EMPAG-HF, у пациентов в группе эмпаглифлозина не было выявлено существенной разницы в снижении массы

тела по сравнению с пациентами в группе плацебо в течение 5 дней наблюдения. [3, 19]

По данным EMPA-RESPONSE-AHF, в течение первых 4 дней наблюдения также не было получено существенных различий в изменении массы тела между пациентами, принимавшими эмпаглифлозином и плацебо. [7, 19]

Согласно результатам EMPULSE [46], пациенты, получавшие эмпаглифлозин, имели значительно большую потерю массы тела, чем пациенты в группе плацебо, на 15-й день исследования. Устойчивое снижение массы на фоне приема эмпаглифлозина сохранялось на 30-й и 90-й дни наблюдения.

В исследовании DEFINE-HF [86] у пациентов, принимавших дапаглифлозин, на 6 и 12 неделях наблюдения наблюдалось умеренное снижение массы тела, однако это снижение не было статистически значимым по сравнению с плацебо, как и по моим результатам.

Согласно результатам моего наблюдения, на фоне приема иНГЛТ-2 в течение 5 дней наблюдения был отмечен более выраженный прирост диуреза, по сравнению с контрольной группой. Статистически достоверная разница между группами была выявлена, начиная со 2-го дня исследования.

По данным исследования EMPAG-HF [3], аналогично моим результатам, за 5 дней наблюдения диурез был выше в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. У пациентов в группе эмпаглифлозина наблюдалось увеличение диуреза на 25% по сравнению с больными в группе плацебо. При этом динамика диуреза и эффективность петлевых диуретиков не зависели от применения мочегонных препаратов до госпитализации по поводу декомпенсации.

По результатам EMPA-RESPONSE-AHF [7], уже в 1-ый день наблюдения диурез на фоне приема эмпаглифлозина был значительно выше по сравнению с плацебо. Статистически достоверная разница в динамике диуреза в обеих группах сохранялась и на 4-й день наблюдения.

Динамика диуреза и снижения массы тела на фоне мочегонной терапии при декомпенсации кровообращения являются повсеместно используемыми и

доступными маркерами для оценки эффективности диуретиков при застойных явлениях, поскольку взаимосвязь между диурезом и массой тела должна отражаться в виде согласованной корреляции. Однако в условиях клинических испытаний диуретиков выявляется значительное расхождение между потерей жидкости с мочой и динамикой массы тела во время лечения декомпенсации сердечной недостаточности. [19, 27, 87]. Так в исследовании DOSE независимо от дозы и способа введения диуретика конечные точки (одной из которых была масса тела) не имели статистического различия. [19, 20] Такие же результаты получены в работе ESCAPE [88] и при анализе последовательных карт пациентов с первичным диагнозом застойной сердечной недостаточности, которые были госпитализированы в отделение кардиологии и внутренней медицины в больнице Пенсильванского университета (Penn Cohort) [89]: во всех когортах больных была выявлена склонность к большей потере жидкости с мочой, чем к потере массы, смещение в сторону выраженного увеличения диуреза при умеренном снижении массы тела.

Динамика массы тела и диуреза на фоне диуретической терапии характеризуют исключительно изменения общего количества воды в организме, а основанной причиной развития декомпенсации кровообращения и задержки жидкости является увеличение внеклеточного объема за счет накопления натрия. [90] Считается, что примерно 5-10% от общего количества натрия в организме человека находится внутри клеток, 25% – в костной ткани в виде солей фосфорных кислот и не участвуют в активном ионном обмене, а около 65% натрия в организме находится во внеклеточном пуле, т.е. в плазме и интерстиции. [91] В интерстициальном пуле натрий связывается с гликозаминогликанами. [89] При этом одна молекула гликозаминогликана может связываться большим количеством катионов натрия, тем самым интерстиций может накапливать большое количество жидкости. Дренаж интерстициальной жидкости происходит при помощи лимфатических капилляров. При выраженном повышении концентрации натрия во внеклеточном пуле и его депонировании в интерстиции произойдет изменение конфигурации гликозаминогликанов, что в свою очередь

приведет к расширению и стазу лимфатических капилляров, нарушению оттока интерстициальной жидкости. [91]

Согласно работе Jens Titze натрийуретическая регуляция гомеостаза и объема внеклеточной жидкости включает в себя подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической иннервации почки, что в свою очередь и приводит к увеличению экскреции натрия с мочой и объема мочи. Воздействие диуретиков на уровень натрийуреза и потеря воды, вызванная на этом фоне, влияет именно на внеклеточный пул жидкости, увеличенный при декомпенсации ХСН. [19, 93]

Повышение суточного диуреза, обусловленное применением иНГЛТ-2, потенцирует клиренс безэлектролитной жидкости, в первую очередь, из интерстициального пространства существенно в большем объёме, чем жидкости из сосудистого пространства, что приводит к быстрому уменьшению застойных явлений. [19]

Согласно результатам моей работы, на 5-е сутки наблюдения в основной группе, принимавшей иНГЛТ-2, уровень экскреции натрия с мочой был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой. Согласно исследованию Matthew Griffin и соавторов [94], эмпаглифлозин вызывает выраженное повышение уровня экскреции натрия с мочой, особенно в сочетании с петлевыми диуретиками, по сравнению с плацебо. Так на фоне монотерапии ХСН эмпаглифлозином отмечался умеренный натрийуретический эффект, который сохранялся на 14-й день наблюдения. При лечении ХСН эмпаглифлозином в сочетании с петлевым диуретиком буметанидом отмечалось выраженное повышение натрийуреза за счет синергического действия препаратов. При этом течение натрийуретический эффект также не ослабевал после 14 дней, как и на монотерапии эмпаглифлозином.

При острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН концентрация натрия в моче ниже, чем при компенсированном течении ХСН, что может обладать самостоятельным прогностическим потенциалом, отражая тяжесть декомпенсации. Очевидно, что влияние на прогноз обусловлено

различием в выраженности натрийуреза, динамика же натрийуреза носит строго индивидуальный характер и, можно предполагать, что именно *индивидуальные показатели натрийуреза* у конкретного пациента уже в 1-ые сутки лечения будут обладать прогностической ролью. Исследование этого вопроса, бесспорно важно и может стать предметом последующих работ. [19]

Длительное введение петлевых диуретиков может способствовать метаболическому алкалозу и усилению бикарбонатурии, усилению активации нейрогормональных систем, что влечет за собой усиление ретенции натрия и влияет на натрийурез, что, в свою очередь, затрудняет использование абсолютных значений натрийуреза в качестве маркера тяжести состояния. [19]

Чтобы правильно трактовать разовый уровень натрия в моче необходимо проанализировать дозу и класс мочегонного препарата, а также $T_{\max}$ конкретного препарата или комбинации препаратов, уровень потребления натрия с пищей и объём выпитой жидкости. [19]

Остается неясным, какой именно уровень натрийуреза следует считать референсным. Так в исследовании Pieter Martens натрийурез на популяционном уровне был достаточно стабильной величиной, однако уровень экскреции натрия с мочой имел значительные колебания у конкретных пациентов (индивидуальные различия) и с повышенным риском госпитализации и/или смерти ассоциировался уровень натрия в разовой порции мочи равный 73 ммоль/л. [19, 71]

В работе Luk A [72] пациенты с натрийурезом ≤ 60 ммоль/л имели более низкое артериальное давление при поступлении, более высокие риски неблагоприятных первичных исходов, более высокую частоту ухудшение функции почек, более высокую продолжительность пребывания в стационаре.

Референсные значения нормальных показателей натрийуреза в суточной моче не имеют четкой регламентации и отражения в современных российских клинических рекомендациях. Уровень натрия в моче определяется потенциометрическим методом с применением ионоселективных электродов в условиях полной автоматизации процесса (тем самым исключается погрешность

со стороны исследователя). Однако существует множество различных модулей-анализаторов (Architect-C16000 (США), Beckman Coulter AU- 5800 (США), Roche Cobas 8000 ISE (Германия) и т.д.) и реактивов, от применения которых и будут зависеть минимальное и максимальное пороговые значения натрийуреза. Так в крупных коммерческих лабораториях нижняя граница уровня натрия в моче колеблется от 40 до 130 ммоль/сут, а верхняя – от 220 до 260 ммоль/сут. [19]

Достоверно большее снижение количества внеклеточной жидкости, определенной методом биоимпедансометрии, полученное на фоне терапии иНГЛТ2 в моем исследовании согласуется с работой Karen M Hallow и соавторов. [95] По результатам математической модели дапаглифлозин по сравнению с петлевыми диуретиками в 2 раза большее снижение объема интерстициальной жидкости, тем самым в большей степени купируя застойные явления на фоне декомпенсации ХСН без влияния на уровень артериального давления в сторону гипотонии и перфузию.

Снижение уровня натрия в интерстициальном пуле на фоне приема иНГЛТ-2 было подтверждено с помощью магнитно-резонансной томографии ($^{23}\text{Na-MRI}$). [96, 97] У больных с СД 2 типа на фоне приема дапаглифлозина было выявлено значительное снижение содержания натрия в тканях кожи через 6 недель терапии.

Таким образом, именно уменьшение внеклеточного объема жидкости, коррелирующее с величиной натрийуреза, и предопределяет быстрое и выраженное положительное влияние на течение декомпенсации ХСН. [19]

Так, согласно результатам EMPULSE, прием эмпаглифлозина ассоциировался со улучшением баллов по результатам опросника кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-TSS) за 90 дней наблюдения, то есть приводил к раннему, эффективному и устойчивому купированию отечного синдрома по сравнению с плацебо. [46]

Аналогичные результаты были получены в исследовании DEFINE-HF [86, 99] и PRESERVED-HF Trials [98, 99], в которых дапаглифлозин приводил к

улучшению как общего балла симптомов по KCCQ (KCCQ-TS), так и общего показателя по KCCQ-CS. Кроме того прием дапаглифлозина улучшал показатель физической активности пациентов.

Ингибиторы НГЛТ-2 индуцируют осмотический диурез, достоверно увеличивают натрийурез и достоверно уменьшают объем интерстициальной жидкости, что приводит к снижению преднагрузки на сердце. По результатам моего исследования применение иНГЛТ-2 приводит к достоверному снижению уровня NT-proBNP к 5-му дню исследования по сравнению с исходным. Однако снижение не достигает достоверных различий в сравнении со стандартной мочегонной терапией в контрольной группе. [19]

По данным EMPAG-HF в группе эмпаглифлозина на 5-й день наблюдения было получено более выраженное снижение NT-proBNP по сравнению с плацебо. [3, 19]

Однако в работе EMPA-RESPONSE-AHF к 4-му дню исследования показатель NT-proBNP существенно не отличался между эмпаглифлозином и плацебо, как и в моем исследовании. [7, 19]

По данным EMPULSE [46], на фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось значительное снижение NT-proBNP на 15-й и 30-й дни наблюдения по сравнению с плацебо. В дальнейшем, к 90-м дню исследования статистически достоверная разница между группами не сохранялась.

В работе EMPA-HEART CardioLink-6 применение эмпаглифлозина в течение 6 месяцев наблюдения не оказало влияния на уровень NT-proBNP в крови по сравнению с плацебо. [100]

В исследовании DEFINE-HF на фоне приема дапаглифлозина не было выявлено значительной разницы в уровне NT-proBNP через 6 и 12 недель приема препарата по сравнению с плацебо. [86]

По-видимому, такие отличия в результатах динамики NT-proBNP связаны исходным уровнем фракции выброса левого желудочка у пациентов и фенотипом СН. Так в исследовании EMPAG-HF приняли участия пациенты с СН со сниженной и промежуточной ФВ [3], в EMPULSE – преимущественно с

промежуточным значением ФВ ЛЖ [46], в EMPA-HEART CardioLink-6 – пациенты с сохраненной фракцией выброса [100], а в EMPA-RESPONSE-AHF [7], DEFINE-HF [86] и моем исследовании – со сниженной фракцией выброса. Таким образом можно предположить, что ранее (прием препарата менее 1-ой неделе) и отсроченное (прием препарата более 2-х недель) выраженное снижение уровня NT-proBNP на фоне приема иНГЛТ-2 ожидается у пациентов с промежуточной ФВ.

По результатам моего исследования на 5-ый день наблюдения отмечен прирост ФВ ЛЖ в обеих группах, однако достоверной разницы между группами нет. На мой взгляд, подобный результат связан с небольшим интервалом наблюдения за динамикой ФВ ЛЖ. [19]

Так в исследовании EMPA-TROPISM [101], в котором оценивалось влияние эмпаглифлозина на функцию и объемы левого желудочка у больных с СД 2 типа и ХСН со сниженной фракцией выброса, более выраженное увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо было выявлено только через 6 месяцев от начала терапии иНГЛТ-2. Помимо этого, согласно результатам работы, прием эмпаглифлозина ассоциировался с достоверным снижением конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, массы и сферичности левого желудочка.

В исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 по результатам МРТ сердца у пациентов с сохранённой фракцией выброса через 6 месяцев от начала приема эмпаглифлозина не было выявлено значительного снижения конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка, массы миокарда ЛЖ. Аналогично, не зафиксировано выраженное изменение ФВ ЛЖ на фоне приема иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо. [100]

Определенную ясность в динамику эхокардиографических показателей у больных со сниженной фракцией выброса на фоне приема дапаглифлозина и эмпаглифлозина должны внести результаты исследования DISCOVERSGLT2i, целью которого является оценка эхокардиографических изменений (в том числе

ФВ ЛЖ) у 300 пациентов с ХСН после декомпенсации через 6 месяцев терапии иНГЛТ-2. [19, 102]

По результатам моей работы к 5-му дню исследования в обеих группах было зафиксировано значительное снижение уровня СДЛА, однако достоверных различий между группами не было. Кроме того, не выявлено взаимосвязи уровня СДЛА и уровня натрийуреза как в общей популяции больных, принявших участие в исследовании, так и по группам. Так же, как и с динамикой уровня ФВ ЛЖ, 5-дневного наблюдения недостаточно, чтобы зафиксировать статистически достоверное снижение давления в легочной артерии у больных на фоне приема иНГЛТ-2. [19]

Согласно данным EMBRACE-HF [103], на фоне терапии эмпаглифлозином у пациентов с сердечной недостаточностью значительно снижался уровень диастолического давления в легочной артерии во временном промежутке между 8 и 12 неделями наблюдения по сравнению с плацебо. В этом же интервале отмечено согласованное снижение систолического давления и среднего давления в легочной артерии. При этом снижение давления в легочной артерии было более выражено у пациентов со сниженной ФВ, по сравнению с больными с сохраненной ФВ ЛЖ, а также у пациентов с СД 2 типа по сравнению с больными без него. [19]

Согласно результатам работы Chiara Cogliati и соавторов, значение количества В-линий при выписке является прогностическим маркером регоспитализации и смерти через 100 дней у пациентов с ХСН: в среднем увеличение количества В-линий на 1 балл было связано с увеличением риска повторной госпитализации и смерти примерно на 24%. [19, 104]

По моим результатам в течение 5 дней наблюдения на фоне диуретической терапии количество В-линий достоверно снизилось в обеих группах. Однако эффект на фоне терапии иНГЛТ-2 не отличался от стандартной мочегонной терапии. [19]

В исследовании LUS-HF подбор дозы диуретиков на амбулаторном этапе у больных после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН

производился на основании результатов УЗИ легких (количества В-линий). Лечение диуретиками под контролем УЗИ в этом исследовании уменьшило количество декомпенсаций и улучшило общее состояние у пациентов с ХСН. Однако в LUS-HF количество В-линии оценивалось длительное время, по сравнению с моей работой: через 14, 30, 90 и 180 дней после выписки. [19, 105]

Согласно моим данным, на фоне терапии иНГЛТ-2 к 5-му дню исследования в основной группе на фоне приема иНГЛТ-2 отмечен прирост показателя СКФ по сравнению с контрольной. При этом снижение СКФ в основной группе отмечено у 15 больных, а в контрольной у 26, а шанс возникновения ухудшения СКФ на фоне лечения диуретиками был почти в 2 раза выше в контрольной группе, по сравнению с основной. [19]

По данным Matthew Griffin и соавторов прием эмпаглифлозина у больных с сердечной недостаточностью был безопасен со стороны секреторной функции почек. Динамика расчетной СКФ по креатинину, цистатинину С, 6-тичасовой клиренс креатинина в течение 14 дней наблюдения не отличался от показателей в группе плацебо. [94]

В исследовании EMPAG-HF эмпаглифлозин также продемонстрировал себя как безопасный для почек препарат, не влиявший расчетную скорость клубочковой фильтрации на проницаемость капсулы нефрона (отсутствие повышения показателя общего белка мочи) по сравнению с плацебо. [3]

По данным анализа DAPA-HF, направленного на оценку влияния дапаглифлозина на функцию почек, дапаглифлозин замедлял скорость снижения СКФ. Функция почек со временем снижалась как в группе плацебо, так и в группе дапаглифлозина, однако после 14-го дня наблюдения скорость снижения СКФ была более резкой в группе плацебо, чем в группе дапаглифлозина. [106]

Согласно систематическому обзору George L Bakris и Mark Molitch [107], альбуминурия сама по себе и ее увеличение является маркером повышения риска сердечно-сосудистых событий, особенно у больных с сахарным диабетом. По моим результатам в контрольной группе на 5-й день наблюдения отмечено

нарастание показателя альбумин-креатининового соотношения по сравнению с основной, принимавшей дапаглифлозин или эмпаглифлозин.

Ингибиторы НГЛТ-2 стимулируют экскрецию натрия в проксимальных канальцах нефрона, что в свою очередь через юктагломерулярный аппарат активирует тубулогломерулярную обратную связь и снижает давление в клубочке. [108, 109, 110] Именно эти внутрипочечные гемодинамические эффекты связаны со снижением альбуминурии на фоне приема иНГЛТ-2. [111] Так в работе Anthony H Barnett и соавторов у пациентов, страдавших ХБП 2 и 3 стадии, принимавших эмпаглифлозин, к 52-ой неделе исследования выявлено улучшение показателя альбумин-креатининового соотношения. [112]

При сравнении подгрупп пациентов, принимавших дапаглифлозин и эмпаглифлозин, по динамике показателей массы тела, диуреза, натрийуреза, количества внеклеточной жидкости, ФВ ЛЖ, NT-proBNP результаты двух представителей иНГЛТ-2 были абсолютно сопоставимы. Аналогичные данные получены по данным двух метаанализов [10, 45], в которых сравнивались результаты исследований EMPAG-HF, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF и DELIVER и др. Согласно результатам анализа, иНГЛТ-2 дапаглифлозин и эмпаглифлозин снижают риск смерти от сердечно-сосудистых событий и риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов со всеми фенотипами сердечной недостаточностью при условии наличия СД 2 типа и без него.

Согласно моим данным, прием иНГЛТ-2 не влиял на количество койко-дней, проведенных в стационаре по поводу декомпенсации кровообращения, что пересекается с данными EMPA-RESPONSE-AHF, где лечение больных с декомпенсацией ХСН эмпаглифлозином не влияло на продолжительности пребывания в стационаре. [7]

По данным EMPA-REG OUTCOME [33], DECLARE-TIMI 58 [35], DAPA-HF [40], EMPEROR-Reduce [41], EMPEROR-Preserved [42], EMPAG-HF [3], EMPA-RESPONSE-AHF [7], EMPULSE [46] прием иНГЛТ-2 ассоциировался снижением риска сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации по

сравнению с плацебо. Однако по моим данным шанс смерти от сердечно-сосудистых событий не отличался в группе, принимавшей иНГЛТ-2, и в контрольной группе, а комбинированная конечная точка «регоспитализация + смерть» также не имела достоверных различий в группах. Причиной таких различий следует считать эпидемиологическую ситуацию в стране и мире на момент набора пациентов в исследование. Поиск пациентов осуществлялся в период с января 2020 г. по март 2023, во время пандемии COVID-19. Изначально планировалось 2-хэтапное наблюдение, первый этап которого включал наблюдение больных в течение 5 дней в условиях стационара (период декомпенсации), а второй – отдаленные результаты на 30 и 60 дни от включения пациентов в исследование (период компенсации). Однако в течение первых 30 дней больше половины повторных госпитализаций были связаны не с декомпенсацией ХСН, а с COVID-19. Поэтому мои результаты по оценке риска сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации следует считать ориентировочными и не репрезентативными на общую популяцию больных с ХСН на фоне СД 2 типа и ХБП. [19]

При декомпенсации кровообращения формируется выраженная задержка жидкости, тяжелая периферическая гипоперфузия и электролитные нарушения, которые в первую очередь влияют на фильтрационную функцию почки. Регуляция гомеостаза и объема внеклеточной жидкости посредством изменения натрийуреза приводит к увеличению экскреции натрия и объема мочи [93]. На фоне применения петлевых диуретиков (фуросемида) отмечается выраженный диуретический и натрийуретический эффект [69, 70]. Однако на фоне приема фуросемида натрийуретический ответ имеет не устойчивый и вариабельный характер [69, 70]. Низкая экскреция натрия с мочой у пациентов с декомпенсацией ХСН связана с более низким диурезом, а сам низкий натрийурез является независимым фактором неблагоприятных исходов при декомпенсации [70].

Механизм действия иНГЛТ-2 заключается в блокировке реабсорбции глюкозы и натрия в почечных канальцах, что приводит к еще большей

стимуляции натрийуреза, по сравнению с монотерапией петлевыми диуретиками, и осмотическому диурезу [94]. Кроме того, на фоне иНГЛТ-2 по сравнению петлевыми диуретиками натрийуретический эффект сохраняется длительное время (более 14 дней) [94].

Пролонгированное повышение натрийуреза на фоне приема иНГЛТ-2 снижает объем циркулирующей жидкости и снижает преднагрузку на сердце, улучшает системную и почечную гемодинамику, в частности, снижая риск острого почечного повреждения [6, 35].

Согласно результатам ряда исследований [73,74], диуретическая терапия под контролем натрийуреза улучшала уровень экскреции натрия по сравнению с традиционным лечением. При терапии под контролем натрийуреза наблюдался значительно больший диурез на 24 и 48 часы, чем при традиционной терапии, в которой отсутствует постоянный мониторинг натрийуреза. В исследовании EASY-HF [114], где доза петлевых диуретиков корректировалась на основании данных измерения натрия в моче у постели больного, значительное увеличение натрийуреза и диуреза было достигнуто уже через 48 часов от начала наблюдения без увеличения частоты нежелательных явлений.

Одним из ключевых выводов моего исследования является снижение риска развития ОПП у пациентов, принимающих иНГЛТ-2 с первых часов госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Согласно полученным нами данным, комбинация петлевых диуретиков и иНГЛТ-2 связано с меньшей частотой возникновения ОПП по сравнению с монотерапией петлевыми диуретиками.

Это согласуется с данными исследований DECLARE-TIMI 58 [33] и EMPA-REG OUTCOME [33], где по данным которых на фоне приема дапаглифлозина и эмпаглифлозина соответственно процент пациентов с ОПП был ниже в группе, принимавшей иНГЛТ-2, чем в группе плацебо.

Снижение риска развития ОПП на фоне приема иНГЛТ-2 наиболее вероятно связано с постоянным повышением натрийуреза, снижением

артериального давления, нормализацией канальцево-клубочковой обратной связи [33, 35, 94, 115].

Для снижения риска летальных исходов, крайне важно как можно раньше диагностировать развитие ОПП у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Для этого допускается использование как критериев RIFLE, так и критериев AKIN. [116] Исследования показывают, что ОПП, диагностированное по критериям RIFLE и AKIN, ассоциируется с одинаковой летальностью. Однако, критерии RIFLE не выявляют 9% случаев ОПП, диагностированных по AKIN, а критерии AKIN не диагностируют 26,9% случаев ОПП по RIFLE [116, 117].

Результаты моего исследования также указывают на различия в чувствительности и специфичности критериев RIFLE и AKIN при оценке ОПП. В основной группе критерии RIFLE имели большую чувствительность, а критерии AKIN – специфичность.

Согласно результатам мета-анализа Xiong J и соавт. [115], частота выявления ОПП по критериям RIFLE и AKIN различаются у пациентов отделений интенсивной терапии, однако прогноз летальности во время госпитализации у обоих критериев одинаковый.

В исследования EMPA-kidney [119] и DAPA-CKD [120] применение иНГЛТ-2 ассоциировалось со снижением риска понижения СКФ, потребности в заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин. В связи с этим перспективным представляется применение комбинации диуретической терапии под контролем натрийуреза и раннего назначения иНГЛТ-2. Согласно моим данным, у пациентов с низким приростом натрийуреза ($\leq 90,0$ ммоль/сут) к 5-му дню наблюдения был выявлен повышенный риск развития ОПП, по сравнению с пациентами с уровнем экскреции натрия более 90 ммоль/сут. [79]

Согласно моим данным, на фоне терапии иНГЛТ-2 к 5-му дню исследования в основной группе на фоне приема иНГЛТ-2 отмечен прирост показателя СКФ по сравнению с контрольной. При этом снижение СКФ в основной группе отмечено у 15 больных, а в контрольной у 26, а шанс ухудшения

СКФ на фоне лечения диуретиками был почти в 2 раза выше в контрольной группе, по сравнению с основной. [79]

По данным исследования Empire HF Renal [121], эмпаглифлозин уменьшал расчетный внеклеточный объем, расчетный объем плазмы, за счет чего оказывал положительное влияние на уровень СКФ. На фоне приема эмпаглифлозина в исследование EMPEROR-Reduced было показано замедление темпа снижения СКФ [41]. Аналогичные результаты были показаны в исследовании DAPA-HF, где дапаглифлозин также замедлял снижения СКФ [40].

Таким образом иНГЛТ-2, а именно дапаглифлозин и эмпаглифлозин, продемонстрировали свою эффективность в положительной динамике уровня маркеров застойных явлений при декомпенсации ХСН, а именно диуреза, натрийуреза, уровня внеклеточной жидкости по сравнению с контрольной группой.

Применение иНГЛТ-2 у больных ХБП является безопасным со стороны функции почек, поскольку прием дапаглифлозина и эмпаглифлозина ассоциируется с более низким риском ОПП по критериям RIFLE и AKIN, более низкой вероятностью ухудшения почечной функции по данным расчетной СКФ по сравнению с монотерапией петлевыми диуретиками.

Ограничения исследования.

Исследование имеет следующие ограничения:

- 1) *Ограниченное количество пациентов, находившихся под наблюдением.* Это ограничивает обобщаемость результатов и может влиять на статистическую мощность исследования.
- 2) *Способ контроля пациентов:* (прием препаратов, количество и причины регоспитализации и/или смерти) исключительно в ходе телефонного контакта
- 3) *Способ контроля натрийуреза.* В рамках исследования проводилась оценка исключительно суточной экскреции натрия с мочой, что не позволяет учитывать вариативность натрийуреза в течение суток и возможные кратковременные изменения, связанные с состоянием пациента. Отсутствие оценки прикроватного натрийуреза также ограничивает полноту полученных данных.
- 4) *Способ оценки острой почечной недостаточности.* Согласно протоколу исследования, ОПП по критериям RIFLE оценивалась на основании данных нарастания уровня креатинина на пятые сутки, тогда как оценка по критериям AKIN проводилась на основе уровня снижения темпа диуреза. В рамках исследования не проводилось сравнение нарастания уровня креатинина по критериям AKIN через 48 часов от момента поступления пациента, что могло бы предоставить дополнительные важные данные для более точного определения ОПП.
- 5) *Условия проведения исследования.* Исследование проводилось в условиях продолжающейся пандемии COVID-19

Исследование следует считать пилотным, результаты которого можно использовать при расчете мощности последующих проспективных исследований.

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 – $2\,124,83 \pm 286,44$ 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 и снижения риска развития ОПП 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 верификации ОПП выявлены различия в чувствительности и специфичности критериев AKIN и RIFLE, что подчеркивает необходимость одномоментного использования обоих критериев для диагностики ОПП в клинической практике.

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 СОКРАЩЕНИЙ

- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
- АКС – альбумин-креатининовое соотношение
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВЖ – внеклеточная жидкость
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы
- иНГЛТ-2 – ингибиторс натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- ОПП – острое повреждение почек
- СД 2 – сахарный диабет 2 типа
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ССС – сердечно-сосудистые смерти
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЭХО-КГ – эхокардиография
-
- KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire,
- NKCC2 – Na-K-2Cl котранспортер 2 типа
- NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Арутюнов А. Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – №. 5. – С. 12-21.
- 2) Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, Lewis JB, Riddle MC, Voors AA, Metra M, Lund LH, Komajda M, Testani JM, Wilcox CS, Ponikowski P, Lopes RD, Verma S, Lapuerta P, Pitt B; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):117-128.
- 3) Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, von Haehling S, Schumacher U, Möbius-Winkler S, Busch M. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). Circulation. 2022 Jul 26;146(4):289-298.
- 4) Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, Dyachuk I, Tarasenko S, Poltavskaya M, Mesitskaya D, Bogdanova A, Ananicheva N, Kuzub A. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. Open Heart. 2022 May;9(1):e001936.
- 5) Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, Ferreira JP, Nassif ME, Psotka MA, Tromp J, Borleffs CJW, Ma C, Comin-Colet J, Fu M, Janssens SP, Kiss RG, Mentz RJ, Sakata Y, Schirmer H, Schou M, Schulze PC, Spinarova L, Volterrani M, Wranicz JK, Zeymer U, Zieroth S, Brueckmann M, Blatchford JP, Salsali A, Ponikowski P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med. 2022 Mar;28(3):568-574.
- 6) Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, Kikuchi A, Kawai T, Seo M, Abe M, Nakamura J, Yamamoto K, Kayama K,

- Kawahira M, Tanabe K, Fujikawa K, Hata M, Fujita Y, Umayahara Y, Taniuchi S, Sanada S, Shintani A, Fukunami M. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2021 Mar;14(3):e007048.
- 7) Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, van Eck JWM, Heerspink HJL, Voors AA. 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). *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):713-722.
 - 8) Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, López-Sampalo A, Ricci M, Jiménez-Navarro M, López-Carmona MD, Bernal-López MR, Barbancho MA, Lara JP, Gómez-Huelgas R. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Mar;70(3):862-871.
 - 9) López-Vilella R, Trenado VD, Cervera BG, Sánchez-Lázaro I, Bonet LA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce cardiovascular events in acute heart failure. A real-world analysis. *Eur J Intern Med*. 2022 Oct;104:128-130.
 - 10) Patoulas D, Fragakis N, Rizzo M. The Therapeutic Role of SGLT-2 Inhibitors in Acute Heart Failure: From Pathophysiologic Mechanisms to Clinical Evidence with Pooled Analysis of Relevant Studies across Safety and Efficacy Endpoints of Interest. *Life (Basel)*. 2022 Dec 8;12(12):2062.
 - 11) Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure (DICTATE-AHF) [ClinicalTrials.gov: NCT04298229](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04298229)
 - 12) Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure - Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68) [ClinicalTrials.gov: NCT04363697](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04363697)
 - 13) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А.,

- Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14.
- 14) Абдуллаев О. А., Арутюнов А. Г., Верещак Д. П., Тавлуева Е. В., Коник В. А., Былова Н. А., Пузенко Д. В., Гасанян Э. А., Арутюнов Г. П. Комбинированная мочегонная терапия в период декомпенсации сердечной недостаточности // Лечебное дело. 2023. №1.
- 15) Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_HSN.pdf
- 16) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения // Журнал Сердечная недостаточность. 2014. Т. 15, № 2. С. 67-75.
- 17) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2016;88(1):29-34.
- 18) Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? Circ Heart Fail. 2009 Jan;2(1):56-62.
- 19) 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.

- 20) Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797-805.
- 21) Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, O'Connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Wang Y, Young JB, Krumholz HM. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):331-8.
- 22) Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г., и др. Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН // *ПМЖ*. 2016. № 9. С. 555–559.
- 23) Eisenstein EL, Sapp S, Harding T, Harrington A, Velazquez EJ, Mentz RJ, Greene SJ, Sachdev V, Kim DY, Anstrom KJ. Ascertaining Death Events in a Pragmatic Clinical Trial: Insights From the TRANSFORM-HF Trial. *J Card Fail*. 2022 Oct;28(10):1563-1567.
- 24) Arutynov GP. Diuretic administration in fluid retention syndrome. *EJIM*. 2014;01(01):62-65.
- 25) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):29-34.
- 26) Мареев В.Ю., Гарганеева А.А., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Глезер

М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Кужелева Е.А., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Чесникова А.И. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Кардиология. 2020; 60(12):13-47.

- 27) Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Mar 17;75(10):1178-1195.
- 28) Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010 Nov 2;56(19):1527-34.
- 29) Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. JACC Heart Fail. 2020 Mar;8(3):157-168.
- 30) Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, Mann DL, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, Redfield MM, Tang WHW, Whellan DJ, Shah M, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E; 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. JAMA Cardiol. 2017 Sep 1;2(9):950-958.
- 31) Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S, Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Droogne W, Ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1185-1195.

- 32) Goyfman M, Zamudio P, Jang K, Chee J, Miranda C, Butler J, Wadhwa NK. Combined aquaretic and diuretic therapy in acute heart failure. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:129-134
- 33) Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, Sambeviski S, Kaspers S, Pfarr E, George JT, Zinman B. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation.* 2019 Mar 12;139(11):1384-1395.
- 34) Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Li Q, Jardine M, Oh R, Heerspink HL, Perkovic V. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Nov;30(11):2229-2242.
- 35) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
- 36) Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
- 37) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):31-39.

- 38) Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140.
- 39) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Гомова И.С., Григорян О.Р., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мельникова О.Г., Михина М.С., Мичурова М.С., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148.
- 40) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- 41) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C,

- Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- 42) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
- 43) Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Brueckmann M, Steubl D, Schueler E, Anker SD, Packer M. Association of Empagliflozin Treatment With Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol*. 2022 Nov 1;7(11):1148-1159.
- 44) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierier J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

- 45) Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.
- 46) Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, Tromp J, Ferreira JP, Nassif ME, Psotka MA, Brueckmann M, Salsali A, Blatchford JP, Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023 Jan 1;44(1):41-50.
- 47) Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Iii ATM, Davidson BT, Fowler M, Lindsell CJ, Jr FEH, Jenkins CA, Kampe C, Miller KF, Stubblefield WB, Lindenfeld J. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021 Feb;232:116-124. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.
- 48) Damman K, Jaarsma T, Voors AA, Navis G, Hillege HL, van Veldhuisen DJ; COACH investigators. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):847-54.
- 49) Breidthardt T, Socrates T, Noveanu M, Klima T, Heinisch C, Reichlin T, Potocki M, Nowak A, Tschung C, Arenja N, Bingisser R, Mueller C. Effect and clinical prediction of worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Mar 1;107(5):730-5.
- 50) Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, Anker SD, Anand I, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz N, Maisel A, Mankad S, McCullough P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ponikowski P, Shaw A, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Zanco P, Ronco C; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1406-16.

- 51) Chen JJ, Lee TH, Kuo G, Yen CL, Chen SW, Chu PH, Fan PC, Chien-Chia Wu V, Chang CH. Acute Kidney Disease After Acute Decompensated Heart Failure. *Kidney Int Rep.* 2022 Jan 3;7(3):526-536.
- 52) Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, Tong R, Dong M, Ge W, Wang J, Yang H, Wang C, Xia P, Zhao L, Shen S, Xie J, Xu Y, Ma P, Li H, Lu S, Ding Y, Jiang L, Lin Y, Wang M, Qiu F, Feng W, Yang L. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis (Basel).* 2021 Mar;7(2):143-155.
- 53) Guan C, Li C, Xu L, Che L, Wang Y, Yang C, Zhang N, Liu Z, Zhao L, Zhou B, Man X, Luan H, Xu Y. Hospitalized patients received furosemide undergoing acute kidney injury: the risk and prediction tool. *Eur J Med Res.* 2023 Sep 2;28(1):312.
- 54) Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS, Gilleman M, Nuti R, McCullough PA, Ronco C. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: a prospective randomized trial. *Crit Care.* 2014 Jun 28;18(3):R134.
- 55) Sharma K, Vaishnav J, Kalathiya R, Hu JR, Miller J, Shah N, Hill T, Sharp M, Tsao A, Alexander KM, Gupta R, Montemayor K, Kovell L, Chasler JE, Lee YJ, Fine DM, Kass DA, Weiss RG, Thiemann DR, Ndumele CE, Schulman SP, Russell SD; Osler Medical Housestaff. Randomized Evaluation of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients With Acute Heart Failure and Dopamine: The ROPA-DOP Trial. *JACC Heart Fail.* 2018 Oct;6(10):859-870.
- 56) Ассоциация нефрологов Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации 2020: 2020.142 с.
- 57) Zhao GJ, Xu C, Ying JC, Lü WB, Hong GL, Li MF, Wu B, Yao YM, Lu ZQ. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2020 Mar 4;24(1):75.
- 58) Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 May 1;310(10):F958-71.

- 59) Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019 Apr;16(2):57-66.
- 60) Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J* 2014;35:1284–93.
- 61) Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jan;69(1):136-142.
- 62) Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022 Aug;80(2):264-276.
- 63) Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018 Feb;78(2):163-201.
- 64) Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. *Drug Dev Res.* 2021 May;82(3):341-363.
- 65) Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2017; 28:3414–3424.
- 66) Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure. *European journal of heart failure* 2017; 19:1014–1022.
- 67) Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Г.П. Современный взгляд на обмен натрия // Клиническая нефрология – 2018. – №. 1. – С. 62-73
- 68) Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium; a kinetic concept of sodium excretion. *AMA Arch Intern Med.* 1958 Oct;102(4):527-36.
- 69) Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide. A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation.* 1966 Nov;34(5):910-20.
- 70) Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, Krikken JA, van Deursen VM, Krijnen HK, Hofman M, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van der Meer P.

- Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1438-1447.
- 71) Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, Damman K, Degryse N, Nijst P, Reynders C, Penders J, Tang WHW, Testani J, Mullens W. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019 May;7(5):404-414.
 - 72) Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E, Shah SP, Lindenfeld J, Stevenson L, Lakdawala NK. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J*. 2018 Sep;203:95-100.
 - 73) Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Coster JE, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Damman K. Natriuresis-guided therapy in acute heart failure: rationale and design of the Pragmatic Urinary Sodium-based treatment algoritHm in Acute Heart Failure (PUSH-AHF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Feb;24(2):385-392.
 - 74) Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Postmus D, Coster JE, Nieuwland W, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Damman K. Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med*. 2023 Oct;29(10):2625-2632.
 - 75) de la Espriella R, Núñez E, Llàcer P, García-Blas S, Ventura S, Núñez JM, Sánchez R, Fácila L, Vaquer JM, Bodí V, Santas E, Miñana G, Mollar A, Núñez G, Chorro FJ, Górriz JL, Sanchis J, Bayés-Genis A, Núñez J. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jul;74(7):616-623.
 - 76) Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, McBride ML, Inge PJ, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010 Aug 10;122(6):585-96.

- 77) Ji PJ, Zhang ZY, Yan Q, Cao HL, Zhao YJ, Yang B, Li J. The cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors, RAS inhibitors, and ARN inhibitors in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023 Apr;10(2):1314-1325.
- 78) Tsai ML, Lin Y, Lin MS, Tsai TH, Yang NI, Wang CY, Hsieh IC, Hung MJ, Chen TH. Comparing angiotensin receptor-neprilysin inhibitors with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for heart failure with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2023 May 26;15(1):110.
- 79) 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.
- 80) Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3396-404.
- 81) Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG PIO trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):147-58.
- 82) Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):208-19.
- 83) Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin

- added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1815-23.
- 84) Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BASALTM trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):936-48.
 - 85) Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May;2(5):369-384.
 - 86) Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld J, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019 Oct 29;140(18):1463-1476.
 - 87) Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, Coca SG, Tang WH. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med*. 2015 Jul;128(7):776-83.e4.
 - 88) Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1625-33.
 - 89) Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, Tang WH. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with

- prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014 Mar 1;7(2):261-70.
- 90) Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW, Mullens W. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 3;65(4):378-388.
 - 91) Boron, Walter F., and Emile L. Boulpaep, eds. *Medical Physiology*. - Edition 3. – USE: Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. - 1297 p.
 - 92) Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, Renz W, Santoro D, Niendorf T, Müller DN, Neininger M, Cavallaro A, Eckardt KU, Schmieder RE, Luft FC, Uder M, Titze J. (23)Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*. 2012 Jan;59(1):167-72.
 - 93) Kitada K, Daub S, Zhang Y, Klein JD, Nakano D, Pedchenko T, Lantier L, LaRocque LM, Marton A, Neubert P, Schröder A, Rakova N, Jantsch J, Dikalova AE, Dikalov SI, Harrison DG, Müller DN, Nishiyama A, Rauh M, Harris RC, Luft FC, Wassermann DH, Sands JM, Titze J. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest*. 2017 May 1;127(5):1944-1959.
 - 94) Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, Riello R, Bellumkonda L, Cox Z, Collins S, Jeon S, Turner JM, Wilson FP, Butler J, Inzucchi SE, Testani JM. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020 Sep 15;142(11):1028-1039.
 - 95) . 2020 Sep 15;142(11):1028-1039.
 - 96) Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):479-487.
 - 97) Schmieder R, Ott C, Linz P, Jumar A, Friedrich S, Titze J, Hammon M, Uder M, Kistner I. ris1. OS 12-03 SGLT-2-INHIBITION WITH DAPAGLIFLOZIN REDUCES TISSUE SODIUM CONTENT. *Journal of Hypertension* 34():p e76, September 2016.

- 98) Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, Boemke-Zelch F, Linz P, Nagel AM, Titze J, Uder M, Schmieder RE. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 4;17(1):5.
- 99) Nassif, M.E., Windsor, S.L., Borlaug, B.A. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 27, 1954–1960 (2021).
- 100) Nassif ME, Windsor SL, Gosch K, Borlaug BA, Husain M, Inzucchi SE, Kitzman DW, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Shah SJ, Umpierrez G, Austin BA, Lamba S, Khumri T, Sharma K, Kosiborod MN. Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials. *Circ Heart Fail*. 2023 Jul;16(7):e009837.
- 101) Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. 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. *Circulation*. 2019 Nov 19;140(21):1693-1702.
- 102) Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, Macaluso F, Sartori S, Roque M, Sabatel-Perez F, Rodriguez-Cordero A, Zafar MU, Fergus I, Atallah-Lajam F, Contreras JP, Varley C, Moreno PR, Abascal VM, Lala A, Tamler R, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ; EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan 26;77(3):243-255.
- 103) Deformation Imaging by Strain in Chronic Heart Failure Over Gliflozins: an Echocardiographic Register on Sodium-GLucose coTransporter-2 Inhibitors (DISCOVERSGLT2i) [ClinicalTrials.gov: NCT05344963](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05344963)

- 104) Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, Lamba S, Bhatt K, Brush J, Civitello A, Gordon R, Jonsson O, Lampert B, Pelzel J, Kosiborod MN. Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial. *Circulation*. 2021 Apr 27;143(17):1673-1686.
- 105) Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, Torzillo D, Furlotti S, Bossi I, Vago T, Costantino G, Montano N. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1;218:104-108.
- 106) Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E, Pirla MJ, Mesado N, Mirabet S, Fluvà P, Brossa V, Sionis A, Roig E, Cinca J. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail*. 2019 Dec;21(12):1605-1613.
- 107) Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):298-309.
- 108) Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care*. 2014;37(3):867-75.
- 109) Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Feb 7;8(8):495-502.
- 110) Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, Eynatten M. The Renal Hemodynamic Effect of SGLT2 Inhibition in Patients with Type 1 Diabetes. *Circulation*. 2014;129:587–597.

- 111) Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:313–327.
- 112) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
- 113) Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2(5):369-84.
- 114) Readily Available Urinary Sodium Analysis in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EASY-HF) ClinicalTrials.gov: NCT06278792. <https://esc365.escardio.org/presentation/287328>
- 115) Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jan;19(1):43-53.
- 116) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
- 117) Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1692-702.
- 118) Xiong J, Tang X, Hu Z, Nie L, Wang Y, Zhao J. The RIFLE versus AKIN classification for incidence and mortality of acute kidney injury in critical ill patients: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Dec 7;5:17917.
- 119) EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK,

Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

120) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

121) Jensen J, Omar M, Kistorp C, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, Gustafsson F, Faber J, Malik ME, Fosbøl EL, Bruun NE, Forman JL, Jensen LT, Møller JE, Schou M. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb;9(2):106-116.