

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

На правах рукописи

ОМАРОВ ОМАР МАГОМЕДГАДЖИЕВИЧ

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

3.01.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Арабидзе Григорий Гурамович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Острая декомпенсация сердечной недостаточности	13
1.2. Возможности медикаментозного лечения сердечной недостаточности.	14
1.3. Роль иНГЛТ-2 в лечении острой декомпенсации сердечной недостаточности	19
1.4. Механизм действия иНГЛТ-2	25
1.5. Заключение	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
2.1. Общая характеристика больных	28
2.2. Критерии соответствия	29
2.3. Дизайн исследования	30
2.4. Методы исследования	34
2.5. Статистический анализ	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	38
3.1. Госпитальные результаты	38
3.2. Постгоспитальные результаты через 30 суток.....	49
3.3. Постгоспитальные результаты через 90 суток.....	53
3.4. Анализ факторов риска повторной госпитализации и смерти	60
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	67
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сердечная недостаточность, включая острую форму и хроническую (ХСН) с развитием острой декомпенсации (ОДСН) занимает лидирующую позицию в списке причин, ведущих к сердечно-сосудистой летальности во всем Море [1]. В течение последних двух десятилетий опубликовано большое количество исследований, позволивших существенно улучшить прогноз у больных с ХСН. Так, если до 1990х годов летальность у этих больных достигала 60-70% в течение 5 лет, то в настоящее время этот показатель в Российской Федерации находится на уровне 50% [2]. Прогноз пациентов с ХСН зависит от причины заболевания и выраженности систолической и/или диастолической дисфункции миокарда. Согласно данным мета-анализа MAGGIC, худший прогноз имеют пациенты с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) [3]

Лечение пациентов с ХСНнФВ имеет наибольшую доказательную базу, в клинических исследованиях предыдущих десятилетий получены убедительные данные в пользу назначения комбинации из трех групп препаратов: бета-блокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Впервые эта комбинация препаратов была скорректирована после публикации результатов PARADIGM-HF: терапия иАПФ/БРА была заменена на блокаторы рецепторов ангиотензина/неприлизина (БРАН), представителем которой является комбинированный препарат валсартан и сакубитрил [4]. Второй прорыв в улучшении прогноза, уже обозначенный как революционный в лечении ХСН, описан в 2019 году: терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) улучшает прогноз у пациентов с ХСНнФВ [5].

Следует отметить, что описанные исследования изучали эффективность препаратов у пациентов со стабильной ХСН. Лечение больных с ОДСН представляет собой клинически несколько иную ситуацию – терапия иАПФ/БРА или БРАН может усугублять артериальную гипотонию, а бета-блокаторы могут оказывать отрицательное инотропное воздействие, ухудшая систолическую функцию миокарда и оказывая конкурентное воздействие на бета-рецепторы сердца и сосудов со снижением эффективности вазопрессоров. С другой стороны, отмена терапии иАПФ/БРА или БРАН и ББ может приводить к гиперактивации симпатической нервной системы с увеличением ЧСС, сужением микрососудистого русла, задержкой жидкости и нарастанием тканевой гипоперфузии. Текущие Европейские и Российские клинические рекомендации предлагают продолжить терапию бета-блокаторами на фоне ОДСН с возможным снижением дозы или отмены при необходимости (снижении САД <85 мм рт.ст. и/или ЧСС <50 уд/мин), а терапия иАПФ/БРА или БРАН может быть продолжена за исключением случаев гиперкалиемии (>5,5 ммоль/л) или тяжелой почечной недостаточности. Такие рекомендации являются отражением результатов работ, продемонстрировавших большую выживаемость больных на фоне продолжения терапии на госпитальном этапе и в ранние сроки после выписки (60-180 суток) [6], [7], [8]. В мета-анализе, опубликованном в 2021 году, авторы подтверждают улучшение прогноза у больных с ОДСН на фоне продолжения терапии ББ, однако при субанализе отмечается, что указанные преимущества реализуются для больных с ФВ более 40%, но не у больных с ХСНнФВ – статистически значимых различий в этой группе не получено [9]. Необходимость коррекции медикаментозной терапии иАПФ/БРА или БРАН и ББ требует дальнейшего изучения и проведения клинических исследований.

Степень разработанности проблемы

Наиболее перспективным и вместе с тем малоизученным в медикаментозной терапии ОДСН в настоящий момент выглядит назначение

препаратов группы иНГЛТ-2. Такой вывод можно сделать из серии положительных результатов исследований по эффективности терапии иНГЛТ-2. В 2021 году впервые в исследовании SOLOIST-WHF продемонстрировано снижение повторной госпитализации у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН при сопутствующем сахарном диабете (СД). Терапия назначалась после стабилизации клинического состояния пациентов, стойкой нормализации АД (САД более 100 мм рт.ст.) и перехода на терапию пероральными диуретиками [10]. В 2022 году в исследовании EMPULSE изучена эффективность эмпаглифлозина в схожих условиях после стабилизации ОДСН у пациентов вне зависимости от наличия СД с использованием анализа Win Ratio. За время наблюдения в течение 90 суток частота смерти от всех причин составила 4,2% для эмпаглифлозина и 8,3% для плацебо, достигнуты статистически значимые различия. При субанализе результатов с учетом исходных клинических данных большие преимущества были продемонстрированы в группе пациентов с СД и ХСНнФВ. Также достоверные преимущества терапии эмпаглифлозином в улучшении качества жизни [11].

Исследование EMPULSE представляет собой единственное доказательство преимуществ терапии иНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН после стабилизации состояния вне зависимости от наличия СД. Внедрение в клиническую практику этой группы препаратов требует проведения дополнительных исследований. Важным представляется изучение эффективности дапаглифлозина в заданных клинических условиях с ранней инициацией дапаглифлозина у пациентов с ОДСН. Среди таких работ следует выделить многоцентровое исследование Z. Сох и соавт., опубликованную в 2024 году. Авторы продемонстрировали увеличение темпа диуреза и высокий профиль безопасности ранней терапии дапаглифлозином у больных ОДСН. В это исследование включались пациенты как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Таким образом, данные литературы демонстрируют преимущества терапии иНГЛТ-2 у больных с ХСН. Учитывая худший прогноз у пациентов с ХСНнФВ, мы ожидаем более высокую эффективность иНГЛТ-2 в этой группе больных. Определение эффективности раннего начала терапии иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных с ОДСН при ХСНнФВ требует проведения дополнительных исследований. Широкая распространенность ХСНнФВ с тенденцией к её возрастанию, известный неблагоприятный прогноз в виде случаев повторных госпитализаций и летальности требуют поиска возможностей сокращения эпизодов повторной госпитализации и улучшения прогноза в данной категории больных.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить влияние ранней инициации терапии дапаглифлозином на нарастание сердечной недостаточности, госпитальную летальность и длительность койко-дня у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ
2. Выявить факторы риска неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ на госпитальном этапе и определить эффективность ранней терапии дапаглифлозина у больных высокого риска
3. Оценить частоту развития летального исхода, повторной госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности и уровень NT-proBNP в течение 30 суток на фоне ранней

инициации терапии дапаглифлозином у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой ФВ ЛЖ

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

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

Научная новизна исследования

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

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

Практическая значимость

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

Методология и методы исследования

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

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

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, "Этические принципы" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013

г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

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

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 5 от 18.05.2023 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ранняя инициация терапии дапаглифлозином (в течение первых 24 часов) не способствует достижению компенсации больных сердечной недостаточности в течение госпитального периода, включая больных высокого риска
2. Ранняя инициация терапии дапаглифлозином (в течение первых 24 часов) снижает риск повторной госпитализации и смерти в постгоспитальном периоде и потребность в петлевых диуретиках в течение 90 суток после выписки

Степень достоверности и апробация работы

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

Публикации и участие в научных конференциях

По теме работы опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ: Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний (ВАК, специальности – 030100 клиническая медицина, коэффициент научной значимости – K2); Медицинский вестник МВД (ВАК, специальности – 030120 кардиология, коэффициент научной значимости – K2); Cardiosоматика (ВАК, специальности – 030120 кардиология, коэффициент научной значимости – K2).

Основные положения диссертации представлены на XIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2024), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2024).

Личный вклад автора

Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Автором выполнен осмотр/опрос исследуемых, сбор анамнестических, клинических, лабораторных данных, анализ результатов всех инструментальных исследований, создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ. Автор лично подготовил текст диссертации

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 20 рисунками. Список литературы включает 117 источников, из них 17 отечественных и 100 зарубежных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология и областям исследований: п. № 13 – «Профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы» и п. № 14 – «Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний». Диссертационная работа, представленная Омаровым О.М. является прикладным исследованием оценки влияния дапаглифлозина на основные результаты лечения пациентов, госпитализированных с ОДСН. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данной специальности.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ, а также в лечебно-диагностическую работу кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОДСН является вариантом острой сердечной недостаточности с соответствующей клинической картиной у больных уже имеющих ХСН [12]. Известная ХСН в этой группе больных является принципиально важным критерием, поскольку прогноз у больных ОДСН хуже, чем в альтернативном случае – при впервые диагностированной острой сердечной недостаточности. Встречаемость ХСН в России в течение 20 лет практически удвоилась и составляет 10,2% [13]. ОДСН характеризуется внезапным и быстрым прогрессированием явлений сердечной недостаточности, выраженным в виде увеличения давления наполнения камер сердца и/или гипоперфузии органов, что требует немедленной госпитализации и интенсификации лечения. Патофизиология очередного эпизода ОДСН отличается сниженными резервами компенсации патологического состояния, что обуславливает высокий риск неблагоприятных событий.

Неблагоприятный прогноз больных и экономическое бремя для здравоохранения, выраженное преимущественно в повторных госпитализациях, относятся к основным проблемам ОДСН. Верифицированная ХСН демонстрирует 50% выживаемость в течение 5 лет наблюдения, независимо от количества эпизодов ОДСН [14], [15]. По данным отечественного регистра ЭПОХА-ХСН среднегодовой уровень смертности составляет 6% у этих больных, что выше в 10 раз в сравнении с общей популяцией [16]. Каждый следующий эпизод ОДСН увеличивает риск повторной декомпенсации, требующей госпитализации, и летального исхода [17], [18]. Согласно данным регистра ОРАКУЛ-РФ, встречаемость повторной госпитализации и смерти в течение 1 года после ОДСН составляет 63,4% [19]. В развитых странах на лечение ХСН приходится 1-2% бюджета здравоохранения, откуда не менее половины приходится на расходы,

связанные с лечением больных в стационаре [17], [20]. В связи с чем изучение возможностей оптимизации медикаментозного лечения ОДСН представляется актуальным.

1.2. Возможности медикаментозного лечения сердечной недостаточности

Улучшение качества жизни и прогноза в виде снижения смертности до недавнего времени базировалось на трех группах лекарственных средств, которые обозначались как «тройная нейрогуморальная блокада». Сюда входила терапия иАПФ/БРА, ББ и АМКР. Впервые она была скорректирована после получения положительных результатов исследований, в которых терапия БРАН продемонстрировала высокую эффективность в снижении смертности и риска повторной госпитализации [21]. Важно отметить, что выявленные преимущества были реализованы в селективной группе пациентов с ХСНнФВ.

Прорывом в медикаментозном лечении ХСН стало добавление к стандартной терапии иНГЛТ-2, включая дапаглифлозин и эмпаглифлозин. Первые исследования иНГЛТ-2 у больных с ХСН были посвящены лицам с сахарным диабетом. В крупном исследовании EMPA-REG outcome приняло участие 7000 пациентов, медиана наблюдения составила 3 года. Прием эмпаглифлозина в сравнении с плацебо снижал сердечно-сосудистую летальность на 38 % и общую летальность на 32 %. Установлено также существенное снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН (отношение рисков (ОР) = 0,65, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,50 – 0,85), и потребности в петлевых диуретиках [22]. В следующие годы использование иНГЛТ-2 (канаглифлозин) также в группе больных с ХСН и СД показало снижение риска сердечно-сосудистых событий в сумме с летальным исходом – комбинированной конечной точки на 14 % (ОР = 0,86; 95% ДИ 0,75 – 0,97). Схожий эффект установлен для снижения риска повторной госпитализации по

поводу ХСН (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,52 – 0,87). Частота развития побочных действий, включая генитальные инфекции на фоне терапии канаглифлозином была существенно выше [23], [24]. Еще один препарат – дапаглифлозин также подтвердил класс-эффект группы иНГЛТ-2 в исследовании DECLARE-TIMI 58. Использование дапаглифлозина сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и повторной госпитализации по поводу ХСН на 17 % и в то же время увеличивал риск генитальных инфекций [25].

В следующие годы было установлено снижение необходимости повторной госпитализации у больных с ХСН у больных с низкой ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия СД, а также улучшение прогноза у больных с ХСНнФВ [5], [26]. По результатам исследования EMPEROR эмпаглифлозин стал первым препаратом с доказанной эффективностью при лечении ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) [27]. Обновленная оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) получила название «квадротерапия». В 2020 году опубликован анализ сравнительных исследований раннего варианта ОМТ с обновленным («квадротерапия») при медиане 18-27 мес (по разным исследованиям). Результат исследования показал снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 50% и риска повторной госпитализации по поводу ОДСН на 68% в группе пациентов с ХСНнФВ [28]. К настоящему моменту получены многочисленные данные, подтверждающие высокую эффективность и безопасность препаратов группы иНГЛТ-2 у больных ХСН [29].

Достигнутое улучшение возможностей лечения пациентов с ХСН сопровождается снижением смертности и увеличением количества этих больных. На этом фоне отмечается прогрессирующий рост доли больных с ОДСН. ОДСН с повторной госпитализацией является одним из основных критериев эффективности лечения ХСН и является отражением его важнейшей роли в прогнозе этих больных. Ранний прогноз после выписки в этой группе больных остается негативным: 24% пациентов требуют повторной госпитализации в течение 30 суток, ранняя повторная госпитализация (до 90

суток) в свою очередь увеличивает риск летального исхода в 2,4 раза в течение 1 года [30], [31]. У пациентов, госпитализированных с ОДСН, риск летального исхода в течение 1 года составляет 18,5% при достижении компенсации на госпитальном этапе. При невозможности полной компенсации ХСН (резидуальном застое), сохранении застойных явлений к моменту выписки, летальность в течение года достигает 28% [32]. Поэтому принципиальной важной задачей является стойкое удержание эффекта компенсации ХСН после стационарного лечения. О. Chioncel и соавт. в своем исследовании показали независимые предикторы резидуального застоя у больных с ОДСН – это сахарный диабет, анемия и недостаточность трикуспидального клапана. К предикторам, предполагающим достижение компенсации, отнесли ХСН de novo, прием бета-блокаторов на момент госпитализации и любое сердечно-сосудистое вмешательство в течение госпитализации [32]. Таким образом, последние два критерия можно отнести к прогностически благоприятным для больных с ОДСН.

Залогом успешного лечения больных с ОДСН является устранение причины, ее вызвавшей. Ключевой задачей лечения больных с ОДСН является стабилизация состояния и разрешение застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения. Препаратом выбора для решения этой задачи являются петлевые диуретики (I класс рекомендаций). Назначение диуретиков при ОДСН не имеет четкой определенной схемы, доза должна быть достаточной для достижения удовлетворительного темпа диуреза и разгрузки миокарда. В то же время высокие дозы петлевых диуретиков могут вызывать ряд нежелательных эффектов, их использование может быть ограничено у больных с артериальной гипотонией, требующей инотропной и/или механической поддержки кровообращения и заместительной почечной терапии. Другим ограничением использования петлевых диуретиков может быть толерантность при компенсаторной гипертрофии и гиперплазии эпителиальных клеток дистальных сегментов нефрона (дистальные канальцы) на фоне длительного использования петлевых диуретиков, а также вследствие

активации ренин-ангиотензин альдостерновой системы (РААС) и симпатической нервной системы с усилением реабсорбции натрия [33]. Использование комбинированных схем диуретической терапии позволяет преодолеть рефрактерность к петлевым диуретикам в части случаев и рекомендовано экспертами Европейского общества кардиологов [34].

К известным комбинациям диуретической терапии, описанным в отечественных клинических рекомендациях, относят следующие [35]:

1. Петлевые или тиазидные диуретики + АМКР
2. Петлевые диуретики + тиазидные диуретики + АМКР
3. Петлевые диуретики + тиазидные диуретики + АМКР + ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ)

В отечественной практике при лечении ОДСН предпочтение отдается петлевым диуретикам (фуросемид или торасемид) в составе с терапией АМКР. Использование тиазидных диуретиков составляет 12%, а комбинации петлевых и тиазидных диуретиков 7% [19].

В одной из ключевых работ по использованию диуретиков при ОДСН при соавторстве Ю. Браунвальда, опубликованной в 2011 году, выполнен сравнительный анализ вариантов лечения фуросемидом с различием в хронологии (внутривенное введение в виде инфузии или введение болюсом каждые 12 часов) и дозах (доза, эквивалентная исходной пероральной или 2,5-кратное увеличение исходной пероральной дозы). Спустя 48 часов лечения предполагалась возможность коррекции дозы фуросемида, оценка результатов проводилась в течение 72 часов. Таким образом, получено два вывода: существенных различий в зависимости от хронологических вариантов лечения не получено; 2,5-кратное увеличение исходной пероральной дозы демонстрирует статистически значимый прирост диуреза и уменьшение одышки [36]. Важно отметить, что в исследование не включались больные с нестабильной гемодинамикой (САД менее 90 мм рт.ст., инотропная поддержка) или признаками тяжелой почечной недостаточности с повышением уровня креатинина более 265,2 ммоль/л. Еще один важный

аспект заключается в том, что больные в группе болюсного введения фуросемида в 2 раза чаще требовали увеличения дозы фуросемида по ходу лечения (21% против 11%, $p = 0,01$), что способствовало различиям в суммарной дозе фуросемида в течение 72 часов (592 мг против 480 мг, $p = 0,06$). Терапия фуросемидом в высоких дозах сопровождалась более частым переходом на пероральное лечение (31% против 17%, $p < 0,001$) и уменьшением потребности в увеличении дозы через 48 часов (9% против 24%, $p = 0,003$). Тем не менее, суммарная доза фуросемида при лечении высокими дозами была существенно выше (773 мг против 358 мг, $p < 0,001$).

В рамках предыдущего исследования роль комбинированного назначения диуретиков при ОДСН не изучалась. Больные, которые при поступлении получали тиазидные диуретики, продолжали принимать их в прежней дозе. В обзорной работе тех же авторов приводятся данные, что добавление тиазидных или тиазидоподобных диуретиков к петлевым может быть рекомендовано в качестве первого шага эскалации лечения при невозможности разрешения застойных явлений на фоне адекватной монотерапии петлевыми диуретиками [37]. Эффект тиазидных диуретиков обусловлен блокировкой реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Существенных различий по эффективности различных препаратов группы тиазидных диуретиков нет [38], [39]. Использование ультрафильтрации для быстрой дегидратации в этой группе больных не показало преимуществ в сравнении с комбинированной диуретической терапией [40].

Следующим шагом эскалации диуретической терапии после добавления тиазидных диуретиков может быть увеличение доз АМКР, добавление ИКАГ или амилорида. Увеличение дозы АМКР было изучено в работе ATHENA-HF, согласно полученным результатам, значительного увеличения диуреза и лучшего достижения компенсации на фоне терапии не достигнуто [41]. В исследовании ADVOR была изучена схема с добавлением внутривенного ацетазоламида 500 мг однократно. Использование ацетазоламида позволило

получить статистические значимые различия в частоте достижения компенсации ХСН в течение 72 часов (42,2 % против 30,5 %; отношение шансов (ОШ) = 1,46, 95 % ДИ 1,17 – 1,82, $p < 0,001$) и к моменту госпитализации (78,8 % против 62,5 %; ОШ = 1,27, 95 % ДИ 1,13 – 1,43, $p < 0,001$) [42]. В клинической практике добавление других диуретиков к петлевым должно учитывать ряд дополнительных обстоятельств, включая противопоказания к их использованию, уровень электролитов крови и кислотно-щелочной баланс, такой подход по-видимому является оптимальным и позволяет добиться лучших результатов компенсации больных с ОДСН [43]

1.3. Роль иНГЛТ-2 в лечении острой декомпенсации сердечной недостаточности

Успешное применение иНГЛТ-2 при ХСН было продемонстрировано в течение последних лет достаточно убедительно. Подробный анализ аргументов за и против иНГЛТ-2 в качестве первой линии при ХСН в когорте больных с низкой фракцией выброса левого желудочка выполнен в работе М. Packer и соавт. в 2024 году, результаты представлены в виде таблицы №1.

Таблица 1 – Аргументы за и против терапии иНГЛТ-2 в качестве первой линии при ХСНнФВ. Адаптировано [44]

«За»	«Против»
Исследования DAPA-HF и EMPEROR-Reduced демонстрируют раннее и устойчивое снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализаций по поводу ХСН	В исследования DAPA-HF и EMPEROR-Reduced были включены только пациенты, не ответившие на ОМТ
	Коррекция диуретической терапии потенциально может оказать схожий эффект на коррекцию застойных изменений в сравнении с иНГЛТ-2
иНГЛТ-2 входят в число четырех основных препаратов для лечения ХСНнФВ и могут повысить эффективность трех других	Противоречивое влияние иНГЛТ-2 на летальность; большинство госпитализаций по поводу ОДСН не предотвращено
Если прием всех базовых препаратов начинается в течение одной недели, порядок не имеет значения	DAPA-MI не смог показать, что иНГЛТ-2 снижает частоту госпитализаций или смертей по любой причине или ХСН
иНГЛТ-2 не требуют коррекции или титрования дозы; начальная доза этих препаратов является целевой дозой	Госпитализации по всем причинам являются более важными факторами расходов на здравоохранение, ХСН является причиной < 30% всех госпитализаций
Анализ моделирования показывает наибольшую пользу, когда иНГЛТ-2 инициируются первыми	Незначительное влияние иНГЛТ-2 на заболеваемость/летальность по сравнению с бета-блокаторами, АМКР или БРАН

иНГЛТ-2 может повысить безопасность и переносимость других основных препаратов для лечения ХСНнФВ	Многие пациенты, принимавшие участие в исследованиях, были малосимптомными, польза от иНГЛТ-2 была незначительной
---	---

Последние изменения в рекомендациях по лечению ХСН указывают на необходимость более интенсивной эскалации «квадротерапии». Исследование STRONG-HF показало, что такая интенсификация лечения больных с ОДСН снижает вероятность повторной госпитализации или смерти и улучшает качество жизни [45]. Результат исследования нашел отражение в обновлении клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2023 год), эксперты рекомендуют начать быструю титрацию препаратов еще до выписки и далее продолжить после выписки под тщательным контролем (класс и уровень рекомендаций IB) [46]

В упомянутой работе STRONG-HF роль иНГЛТ-2 при ОДСН не изучалась. Этапность включения иНГЛТ-2 в схему терапии остается непонятной, особенно у больных, не получавших ранее ОМТ. Одним из главных аргументов в пользу назначения иНГЛТ-2 в качестве первой линии у больных с ОДСН может быть его альтернативное диуретическое свойство при отсутствии существенных побочных действий. В работе EV Boorsma показано, что увеличение диуреза при использовании иНГЛТ-2 при ОДСН реализуется через увеличение экскреции глюкозы, но не натрия, что может позволить получить синергетический эффект. Авторы также отмечают значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение первых 24-72 часов терапии с последующим восстановлением функции почек после 96 часов и далее до 30 суток [47]. В текущем обновлении клинических рекомендаций ЕОК группа препаратов иНГЛТ-2 рассматривается как терапия резерва в составе комбинированной диуретической терапии при ОДСН [34].

Успешность иНГЛТ-2 в лечении ХСН, по-видимому, стала пусковым фактором для оценки его эффективности и безопасности у больных ОДСН [48]. Изучение эффективности иНГЛТ-2 у больных с ОДСН продолжается в течение последних 5 лет. Результаты серии исследований показывают, что терапия иНГЛТ-2 снижает общую летальность, сердечно-сосудистую летальность, частоту повторных ОДСН и госпитализаций в течение 1-9 месяцев после выписки [49]. Однако статистически значимых различий в указанных исследованиях не установлено, что требует проведения дополнительных исследований. Кроме того, в большинстве исследований старт терапии иНГЛТ-2 следовал после стабилизации состояния пациента, на что уходило до 5 суток с момента госпитализации [10], [11].

Терапия иНГЛТ-2 при ОДСН представляет большой научный и клинический интерес, который отражается в отечественной и зарубежной литературе [50], [51]. Подтверждение положительного влияния иНГЛТ-2 при ОДСН было получено в двух крупных клинических исследованиях. В исследовании SOLOIST-WHF впервые продемонстрирована высокая эффективность и безопасность назначения иНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН и СД 2 типа сразу после стабилизации состояния [10]. Терапия сотаглифлозином снижала частоту комбинированной конечной точки (летальность и количество госпитализаций по поводу ОДСН) на 33% при медиане наблюдения 9 месяцев. В другом крупном исследовании (EMPULSE) в схожих условиях была изучена роль эмпаглифлозина – назначение препарата после стабилизации состояния у пациентов с ОДСН вне зависимости от наличия СД 2 типа сопровождалось снижением смертности и повторной госпитализации в течение 90 суток [11]. В исследовании DAPA-RESIST было показано, что добавление дапаглифлозина не уступает метолазону (тиазидоподобный диуретик) в лечении больных с ОДСН и резистентностью к петлевым диуретикам в течение 96 часов [52].

В исследовании EMPULSE терапия эмпаглифлозином назначалась через 1-5 суток от момента госпитализации, DAPA-RESIST через 3 суток. Более

раннее назначение иНГЛТ-2 может уменьшить время, требуемое для достижения компенсации сердечной недостаточности и сопровождаться улучшением прогноза этих больных уже в ближайшие сроки после эпизода ОДСН. Однако текущие исследования по изучению роли ранней (до 24ч) инициации иНГЛТ-2 характеризуются малой выборкой и отсутствием убедительных результатов об эффективности и безопасности лечения ОДСН. Кроме того, в случае отсроченного назначения иНГЛТ-2 в клинических исследованиях можно получить непреднамеренное исключение наиболее тяжелой когорты больных в случае летального исхода.

В 2023 году нами выполнен мета-анализ крупных клинических исследований, посвященных роли иНГЛТ-2 при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, было включено 5 исследований (318 пациентов) [53]. Изучена динамика уровня NT-proBNP и выживаемость в течение 7-90 суток после выписки у больных с ОДСН (рисунки №1-2)

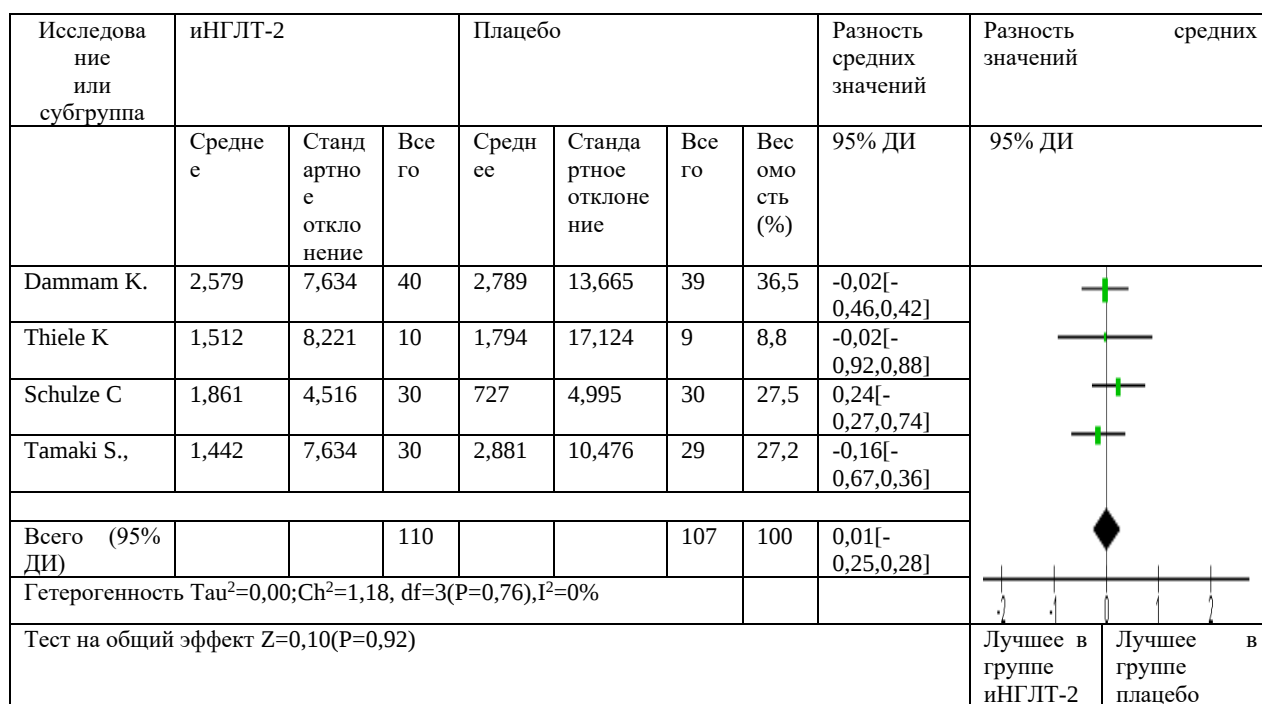


Рисунок №1. Блобограмма. Результаты мета-анализа разности средних значений уровня NT-proBNP в группе иНГЛТ-2 и плацебо [53]

Примечание: Зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследования), черные отрезки – 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение средних значений NT-proBNP. Сокращения: 95% CI (ДИ) – доверительный интервал.

На рисунке 1 отражены средние значения динамики уровня NT-proBNP в двух группах. Значения маркера сердечной недостаточности на фоне лечения иНГЛТ-2 в сравнении с терапией плацебо не различались ни в одном из исследований, по результатам мета-анализа статистически значимых различий не достигнуто ($p=0,920$). Гетерогенность исследований расценена как низкая. Терапия иНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН не имела преимуществ в сравнении с плацебо в снижении уровня NT-proBNP.

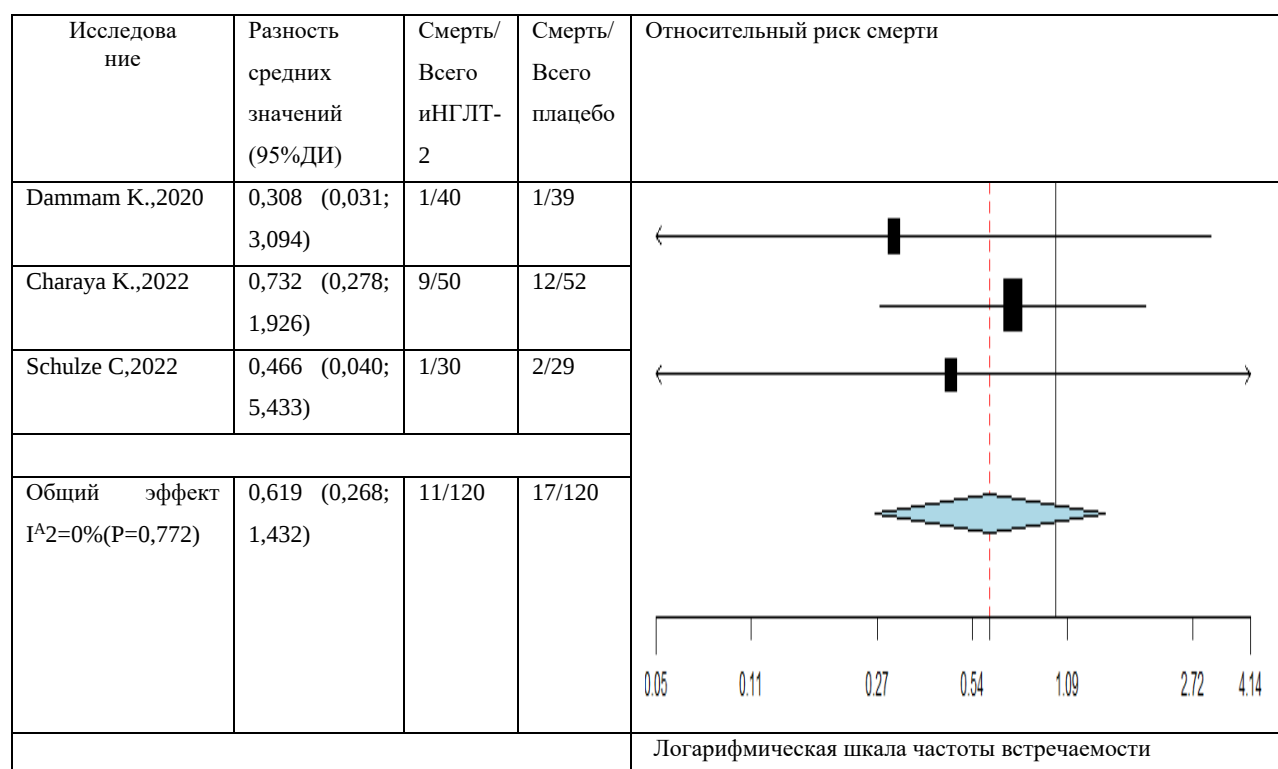


Рисунок №2. Блобограмма. Результаты мета-анализа значений смертности в постгоспитальном периоде в группе иНГЛТ-2 и плацебо [53]

Примечание: Черные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер черных квадратов соответствует весу исследования), черные отрезки – 95% ДИ, голубой ромб отражает средневзвешенное значение отношения шансов. Сокращения: 95% CI (ДИ) – доверительный интервал.

Все исследования продемонстрировали снижение смертности в постгоспитальном периоде в группе иНГЛТ-2. Полученные результаты мета-анализа демонстрируют снижение вероятности летального исхода на 38% ближайшие сроки после выписки. Тем не менее, статистически значимых различий не получено ($p=0,772$). Важно отметить, что в первом исследовании (K. Damman и соавт.), где были получены наилучшие результаты (снижение смертности на 69%) в качестве конечной точки была изучена 60-дневная летальность, тогда как в двух других изучалась 30-дневная летальность. Гетерогенность исследований расценена как низкая. Полученные результаты позволяют судить о наличии взаимосвязи между ранним началом терапии иНГЛТ-2 и риском летального исхода в постгоспитальный период.

1.4. Механизм действия иНГЛТ-2

Присутствие препарата в схеме лечения объясняется его механизмом действия: блокирование реабсорбции глюкозы и натрия из первичной мочи в проксимальных канальцах нефрона ведет к глюкозурии и увеличению диуреза, соответственно. Следует отметить, что в организме существует два натрий-глюкозных котранспортера: 1-го типа и 2-го типа. Котранспортеры 1-го типа расположены преимущественно в тонком кишечнике, а также в мышцах, миокарде, органах дыхательной системы и в почках. Котранспортеры 2-го типа сосредоточены в почках. Физиологическая функция котранспортеров заключается в 100% реабсорбции глюкозы для избежания потери энергии при глюкозурии. Ко-транспортеры 2-го типа

находятся в щеточной кайме тубулярных клеток почек в первых сегментах проксимальных канальцев (S1 и S2). Они обладают высокой транспортной способностью, но низким сродством к глюкозе и отвечают за реабсорбцию 90-97 % отфильтрованной глюкозы. Оставшиеся 3-10 % отфильтрованной глюкозы поглощаются котранспортером 1-го типа с высоким сродством и низкой пропускной способностью, который находится в сегменте S3 проксимального канальца [54]. На фоне приема иНГЛТ-2 доля реабсорбируемой глюкозы через котранспортер 1-го типа может вырасти до 40% [55]. Глюкоза выходит из клеток канальцев обратно в циркуляцию через белки-переносчики глюкозы 1-го и 2-го типа. Этот односторонний транспорт глюкозы и натрия связан с насосом Na^+/K^+ -АТФазы в базолатеральной мембране клеток и поддерживается им [54], [56].

Показано, что терапия иНГЛТ-2 приводит к быстрому и эффективному снижению пред- и постнагрузки сердца и улучшению показателей конечного диастолического давления левого желудочка, а также диастолической функции миокарда и функции почек [54]. Среди механизмов разгрузки сердца помимо диуретического эффекта следует уделить внимание тубуло-гломерулярной обратной связи. В дистальном извитом канальце, прилежащем к почечному тельцу, расположено плотное пятно, имеющее свойство осморецептора. На фоне терапии иНГЛТ-2 происходит увеличение концентрации натрия в жидкости, протекающей через дистальный каналец нефрона. Клетки плотного пятна выполняют регуляторную функцию, в случае гиперконцентрации натрия, они способствуют снижению активности юкстагломерулярных клеток, выделению ренина и, соответственно подавлению РААС с расширением сосудов [57], [58]. В этот момент может снижаться внутриклубочковое давление и замедлять клубочковая фильтрация, что может отражаться преходящим снижением скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, предполагается клинически значимое благоприятное изменение метаболизма и электролитного обмена в кардиомиоцитах,

стабилизация структуры и функции миокарда и повышение эффективности его работы [54], [59]

Остается неясным является ли быстрая объемная разгрузка следствием диуретического эффекта или воздействием на тубуло-гломерулярную обратную связь иНГЛТ-2. М. Packer и соавт. выполнили анализ исследования EMPEROR и показали, что эффективность терапии эмпаглифлозином была сопоставимой в группах с ХСН с застойными явлениями и без них. Кроме того, авторы показали отсутствие корреляции между уровнем NT-proBNP и снижением веса на фоне терапии [60]. Полученные результаты позволили сделать вывод о недоминирующей роли диуретического эффекта в терапии иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН. Возможно, схожий механизм действия может быть реализован и в группе пациентов с ОДСН. Поиски других важных свойств группы препаратов иНГЛТ-2 могут быть предметом будущих исследований.

1.5. Заключение

Терапия иНГЛТ-2 у больных с ОДСН представляется перспективной как с точки зрения эффективности с целью раннего достижения компенсации явлений сердечной недостаточности, так и улучшения качества жизни, снижения вероятности повторных госпитализаций и, возможно, смертности уже в раннем постгоспитальном периоде. Вероятно, старт терапии иНГЛТ-2 у больных с ОДСН должен начинаться как можно раньше после стабилизации состояния. Однако в настоящий момент нет достаточно убедительных данных в пользу внедрения такой стратегии лечения в клиническую практику. Требуется проведение дополнительных исследований для уточнения влияния терапии иНГЛТ-2 на ближайший прогноз у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

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

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

2.2. Критерии соответствия

Критерии включения:

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

Критерии исключения:

1. Нестабильная гемодинамика в предшествующие 24 часа (снижение САД <85 мм рт.ст. и/или снижение ЧСС <50 уд/мин в течение 24 часов при поступлении)
2. Тромбоэмболия легочной артерии
3. Острое нарушение мозгового кровообращения
4. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
5. Сахарный диабет 1 типа;
6. Диабетический кетоацидоз;
7. Нарушение функции почек при рСКФ <25 мл/мин/1.73 м² (для начала терапии);

8. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа;
9. Тяжелая почечная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)
10. Острый инфаркт миокарда
11. Беременные или кормящие (лактатирующие) женщины
12. Известные онкологические заболевания при ожидаемой продолжительности жизни менее 6 месяцев
13. Активное инфекционное заболевание

2.3. Дизайн исследования

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, включено 140 пациентов, госпитализированных в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при низкой фракции выброса левого желудочка. Пациенты разделены на 2 группы: в исследуемую группу вошли больные, кому была начата ранняя терапия дапаглифлозином (не позднее 24 часов с момента поступления) – группа 1 ($n = 70$), в контрольную группу вошли пациенты, кому терапия дапаглифлозином не назначалась – группа 2 ($n = 70$). Во всех случаях лечение использован стандартный подход к лечению больных, соответствующий текущим клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России.

Таким образом сформировано 2 группы по 70 больных, выполнена оценка исходных клинико-демографических параметров (таблица №2). Сравнительный анализ двух групп показал отсутствие статистически значимых различий по основным демографическим и клиническим характеристикам. Большинство исследуемых было представлены пациентами мужского пола (81,4 % против 82,9 %, $p = 0,825$). Средний возраст в группах составил $65,1 \pm 6,7$ лет и $66,0 \pm 8,7$ лет для групп, соответственно, различий по этому показателю не отмечено ($p = 0,523$). Практически у всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия в анамнезе (98,6 % против 100 %, $p =$

1,0), в генезе ХСН преобладала ишемическая кардиомиопатия (КМП) (75,7 % против 72,9 %, $p = 0,699$) с сопоставимым значением ФВ ЛЖ $32,3 \pm 7,4$ % в группе 1 и $34,2 \pm 6,7$ % в группе 2, $p = 0,091$. У части больных имелась легочная гипертензия (45,7 % против 35,7 %, $p = 0,299$), развившаяся, вероятно вследствие патологии левых отделов сердца. Сопутствующая патология в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) встречалась редко в обеих группах (7,1 % против 5,7 %, $p = 1,0$), примерно у трети больных диагностирован сахарный диабет (32,9 % против 42,9 %, $p = 0,223$). Большая доля больных имела фибрилляцию предсердий (60,0 % против 57,1 %), которая по-видимому внесла вклад в высокую встречаемость инсульта в обеих группах (15,7 % против 11,4 %, $p = 0,459$).

Таблица 2 – Исходные клинико-демографические параметры

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

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

Пациенты, госпитализированные с ОДСН, уже имели ХСН в анамнезе. Однако лишь малая часть (n = 4, 2,9 %) из них получала ОМТ (без учета иНГЛТ-2) вне зависимости от достижения целевых доз, все они приходились на группу контроля. При анализе отдельных групп препаратов получены следующие результаты. Блокаторы РААС к моменту поступления принимали 65,7 % больных группы 1 и 61,4 % больных группы 2 (p = 0,598), АМКР – 18,6 % и 17,1 % (p = 0,825), бета-блокаторы (41,4 % против 30,0 %, p = 0,158). Терапия диуретиками в большинстве случаев к моменту госпитализации не превышала 40 мг фуросемида перорально, большие дозы принимали 8,6 % исследуемых в обеих группах. Зарегистрированы статистически значимые

различия между долей больных, получающих регулярную антиагрегантную терапию (11,4 % против 30,0 % для групп, соответственно, $p < 0,001$). Сопоставимое количество больных получали антикоагулянты (57,1 % против 51,4 %, $p = 0,497$) и терапию статинами (28,6 % против 20,0 %, $p = 0,237$).

Пациенты обеих групп были госпитализированы с 4 ФК по NYHA признаками бивентрикулярной сердечной недостаточности, уровень NT-proBNP был высоким и не различался в двух группах (7845 ± 4068 пг/мл против 7694 ± 4396 пг/мл, $p = 0,832$). Несмотря на стабильные параметры гемодинамики при поступлении, у части больных потребовалась инотропная поддержка (2,9 % против 8,6 %, $p = 0,275$). Дыхательная поддержка в большинстве случаев обеспечивалась налаживанием инсуффляции кислорода через маску или дыхательные канюли, использование инструментальных способов дыхательной поддержки отмечалось реже, различий по этому показателю в двух группах не установлено (31,4 % против 30,0 %, $p = 0,855$). Важной сравнительной характеристикой течения раннего госпитального этапа является используемая доза петлевых диуретиков, используемых внутривенно. Доза фуросемида в/в составила 120 (80; 120) мг против 80 (80; 120) мг, статистически значимых различий не установлено ($p = 0,281$).

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

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

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

2.4. Методы исследования

1. Физикальный осмотр. В рамках осмотра будет выполнен анализ демографических данных и сведений анамнеза путем опроса и проверки данных медицинской документации (перед скринингом). Осмотр пациента будет проводиться как на этапе стационарного лечения, так и на постгоспитальном этапе через 30 и 90 суток у всех рандомизированных пациентов. На каждом этапе будет проводиться физикальная оценка симптомов и признаков сердечной недостаточности с особым вниманием к признакам застойных явлений, включая одышку в покое и при физической нагрузке, включая проведение теста 6-минутной ходьбы, хрипы при аускультации легких, пульс на яремных венах и периферические отеки.

2. Электрокардиография. Ожидается, что ЭКГ будет зарегистрирована при поступлении у всех пациентов (перед скринингом) в рамках оказания рутинной медицинской помощи до получения информированного согласия.

3. Эхокардиография. Проведение ЭхоКГ также ожидается у всех пациентов в рамках оказания рутинной медицинской помощи до получения информированного согласия, использование результатов ЭхоКГ планируется для включения пациентов в исследования и последующей рандомизации.

4. Лабораторные анализы. Ожидается проведение лабораторного обследования у всех пациентов в рамках оказания рутинной медицинской помощи до получения информированного согласия, включая определение уровня NT-proBNP (перед скринингом), за исключением постгоспитального

этапа – повторное проведение анализа на определение уровня NT-proBNP ожидается у всех исследуемых через 30 и 90 суток после выписки.

В рамках исследования планируется изучение влияния ранней инициации (в течение 24 часов с момента поступления) терапии дапаглифлозином. У части больных методом простой рандомизации (1:1) планируется ранняя инициация (в течение 24 часов с момента поступления) (группа 1, n=70), у остальных продолжение терапии в прежнем объеме до достижения компенсации/субкомпенсации сердечной недостаточности (группа 2, n=70). Решение вопроса о назначении и дозе петлевых диуретиков будет принимать индивидуально дежурным врачом. У всех больных после достижения компенсации/субкомпенсации сердечной недостаточности планируется замена терапии иАПФ/БРА на терапию БРАН, возобновление/продолжение терапии ББ и АМКР. У всех пациентов, включенных в исследование, планируется осмотр с оценкой клинических и лабораторных результатов (оценка ФК ХСН по NYHA), уровня NT-proBNP, регистрацией ЭКГ и проведением ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ через 30 и 90 суток после выписки.

2.5. Статистический анализ

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

нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3).

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

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2

Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Госпитальные результаты

В течение госпитального периода летальных исходов не зарегистрировано. ХСН с явлениями резидуального застоя к концу госпитализации (во всех случаях застой по большому кругу кровообращения) отмечалась у 35,7 % ($n = 50$), что расценено как неблагоприятное течение ХСН. При определении ФК по NYHA в группе больных с явлениями субкомпенсации существенно превалировал III ФК (92 %, $n = 46$). Встречаемость неблагоприятного течения ХСН была сопоставимой в двух группах и составила 31,4 % в группе 1 и 40,0 % в группе 2 ($p = 0,240$), см. рисунок №3

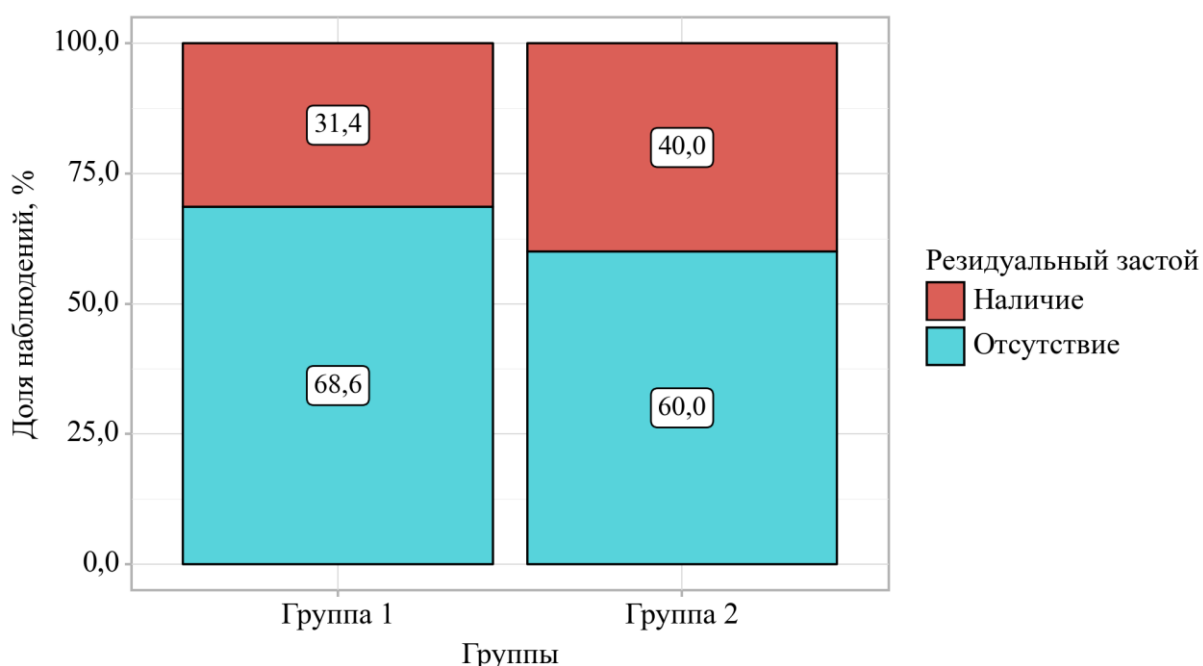


Рисунок 3 – Резидуальный застой к концу госпитализации в двух группах

При анализе других критериев успешного лечения ХСН следует отметить уровень NT-proBNP, который составил 2981 (1646-5345) пг/мл в

исследуемой группе против 2440 (1684-4490) пг/мл в группе контроля – рисунок №4.

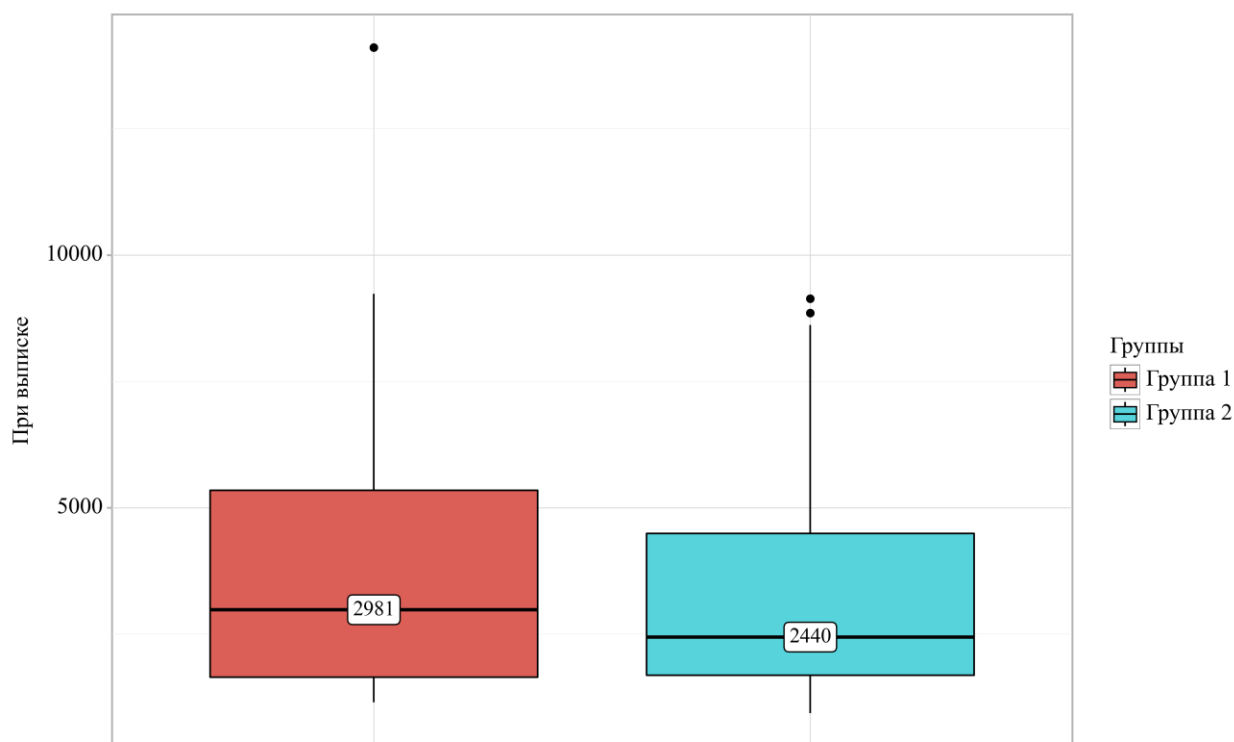


Рисунок 4 – Уровень NT-proBNP в исследуемых группах к концу госпитализации.

Статистически значимых различий по обоим показателям не достигнуто, преимуществ раннего назначения терапии иНГЛТ-2 на госпитальном этапе не отмечено. Длительность пребывания в стационаре в среднем составила 7-8 суток и была незначительно выше в группе иНГЛТ-2: 8 (7-9) суток против 7 (6-8) суток, $p = 0,069$. Таким образом, при сравнительном анализе двух групп не получено убедительных данных в пользу ранней терапии иНГЛТ-2 у больных ОДСН.

С целью определения группы больных, имеющих преимущества от ранней инициации терапии иНГЛТ-2 нами запланировано выделение группы высокого риска, для этого был выполнен анализ факторов риска неблагоприятного госпитального течения ХСН. Общее количество таких

больных составило 50 человек (35,7 %). Проанализировано влияние исходных параметров, указанных в таблице 1, включая исходный уровень NT-proBNP на течение ХСН. Определены 4 предиктора неблагоприятного течения госпитального периода:

1. Наличие легочной гипертензии сопровождалось трехкратным увеличением вероятности резидуального застоя к концу госпитализации (52,6 % против 24,1 %; отношение шансов (ОШ) = 3,50, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,70 – 7,19, $p < 0,001$) – рисунок №5.

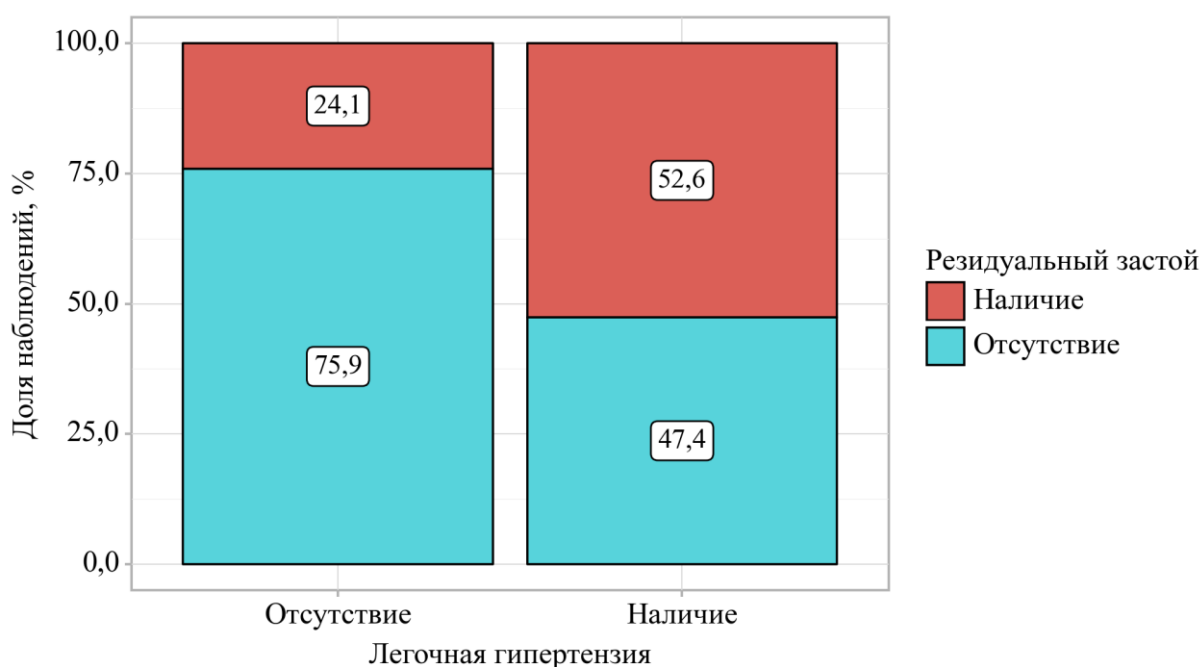


Рисунок 5 – ЛГ в зависимости от течения госпитального периода

2. Другим факторов риска неблагоприятного течения ХСН было снижение ФВ ЛЖ. Анализ исходных данных ФВ ЛЖ показал статистически значимые различия в двух группах в зависимости от течения госпитального периода (31,0 (25,0-40,0) % при неблагоприятном течении ХСН и 35,5 (32,0-40,0) % при благоприятном течении ХСН, $p = 0,011$) - рисунок №6.

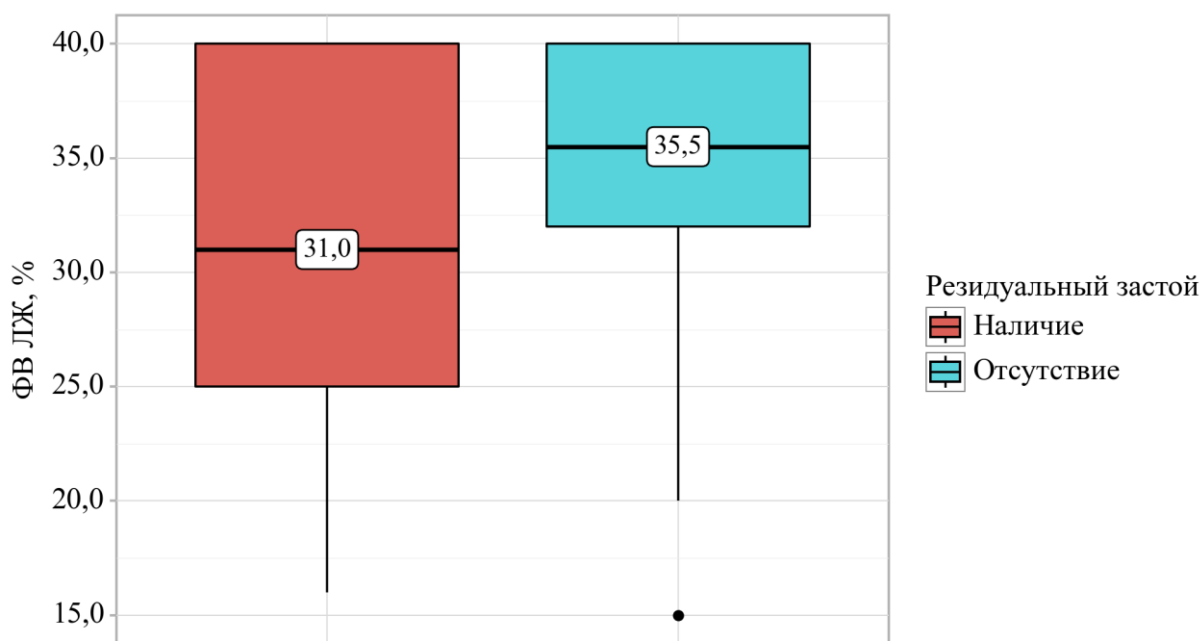


Рисунок 6 – ФВ ЛЖ в зависимости от течения госпитального периода

3. Среди наиболее значимых лабораторных предикторов неблагоприятного течения ХСН мы получили повышенный уровень азотистых оснований при поступлении, включая креатинин и мочевины. Учитывая высокую степень корреляции между ними с целью дальнейшего анализа нами был взят наиболее значимый – мочевина. Несмотря на достаточно умеренное повышение мочевины в целом различия между больными с благоприятным и неблагоприятным течением ХСН оказались статистически значимыми ($8,9 \pm 3,2$ ммоль/л при неблагоприятном течении ХСН и $7,1 \pm 2,2$ ммоль/л при благоприятном течении ХСН, $p < 0,001$) – рисунок №7.

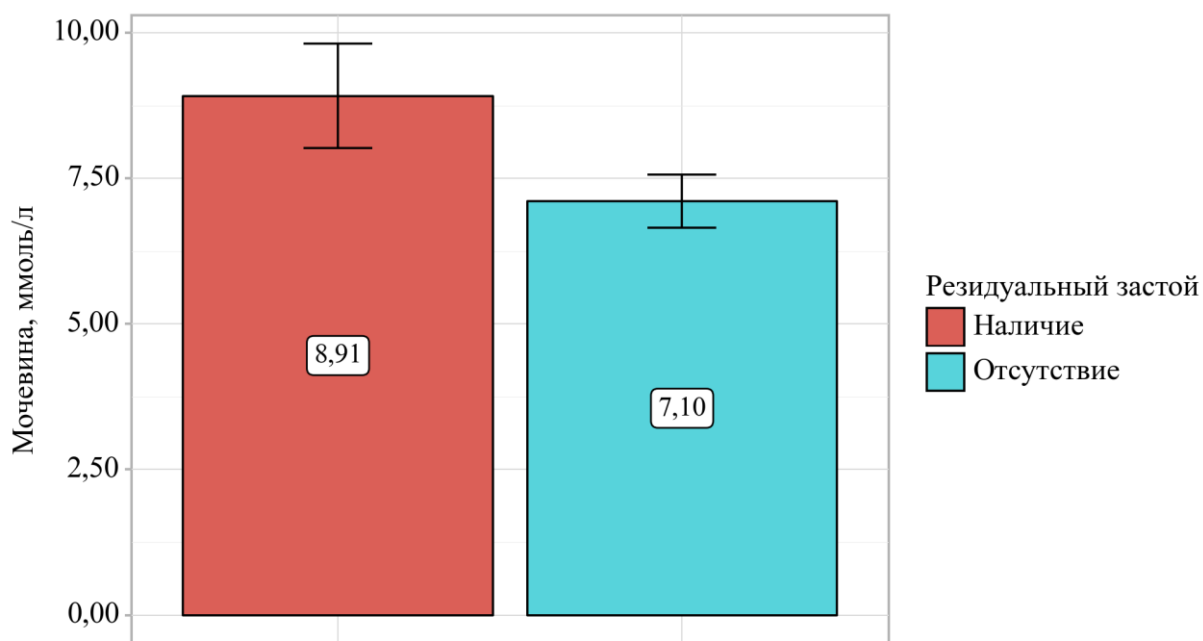


Рисунок 7 – Уровень мочевины в зависимости от течения госпитального периода

4. Существенные различия также получены для значения NT-проBNP. В группе неблагоприятного течения ХСН исходный уровень NT-проBNP был существенно выше (10625 (7113-13392) пг/мл при неблагоприятном течении ХСН и 5342 (3964-7412) пг/мл при благоприятном течении ХСН, $p < 0,001$) – рисунок №7. Уровень NT-проBNP продемонстрировал наиболее выраженные статистические различия

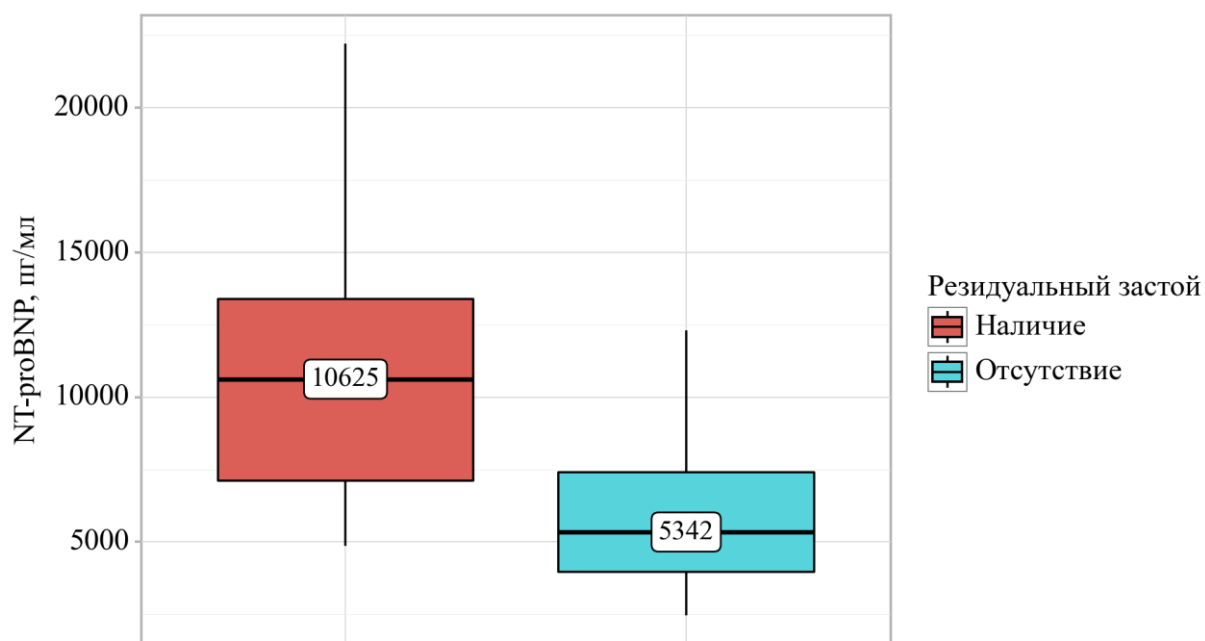


Рисунок 7 – Уровень исходного NT-проBNP в зависимости от течения госпитального периода

С помощью метода логистической регрессии выполнено определение скорректированного (независимого друг от друга) влияния указанных предикторов на течение госпитального периода, полученные результаты представлены в таблице №3 и графически на рисунке №8.

Таблица 3 – Взаимодействие предикторов неблагоприятного течения госпитального периода

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

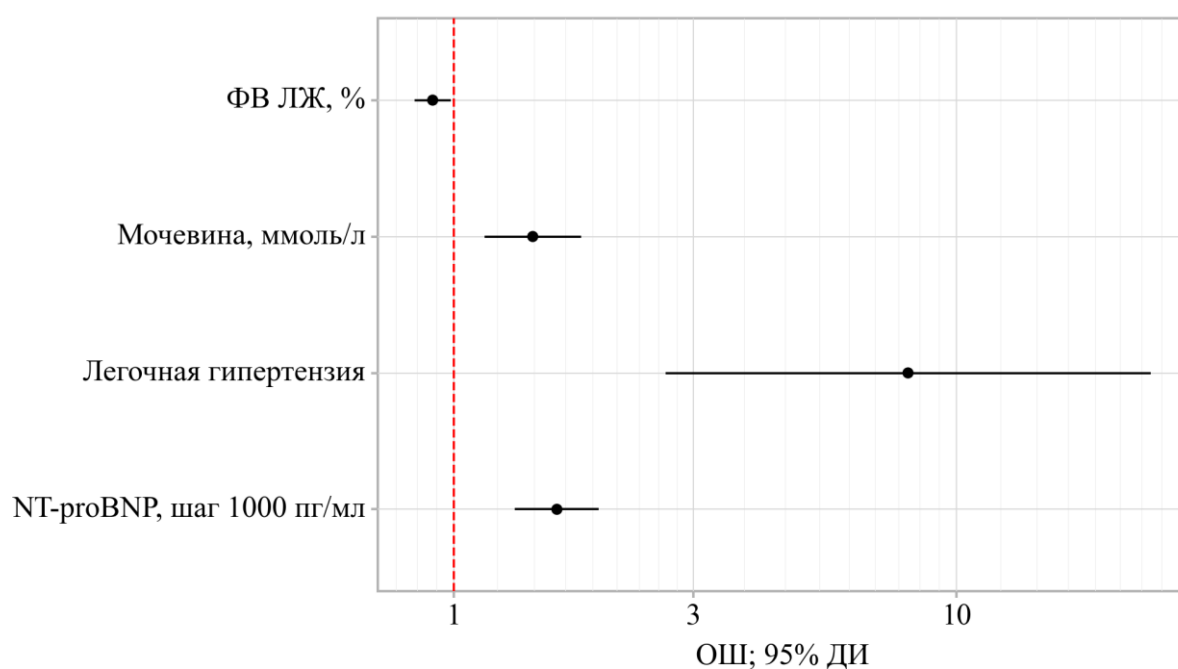


Рисунок 8 – Оценка отношения шансов для изучаемых предикторов

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

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

Выполнен расчет суммы баллов по полученной шкале для всех исследуемых, медиана составила 21 (17-28) балл. При сравнении результатов суммы баллов по указанной шкале в зависимости от течения госпитального периода получены статистически значимые различия, см. таблицу №4

Таблица 4 – Сумма баллов по используемой шкале в зависимости от течения госпитального периода

Показатель	Категории	Шкала риска неблагоприятного течения госпитального периода			p
		Me	ИКР	n	
Течение госпитального периода	Благоприятное	18	15 – 23	94	< 0,001
	Неблагоприятное	32	25 – 36	46	

На основании полученных результатов при использовании логистической регрессии была разработана прогностическая модель резидуального застоя у больных с ОДСН при ХСНнФВ – шкала риска неблагоприятного течения госпитального периода

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -5,203 + 0,192X_{\text{Шкала}}$$

где P – вероятность резидуального застоя, $X_{\text{Шкала}}$ – сумма баллов по шкале риска неблагоприятного течения госпитального периода

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 46,4% наблюдаемой дисперсии больных с резидуальным застоем. При увеличении баллов по шкале на 1 единицу вероятность резидуального застоя к концу госпитализации увеличивались в 1,2 раза.

При оценке зависимости вероятности неблагоприятного течения госпитального периода от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая – рисунок №9. Площадь под ROC-кривой составила $0,854 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,782 – 0,926. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

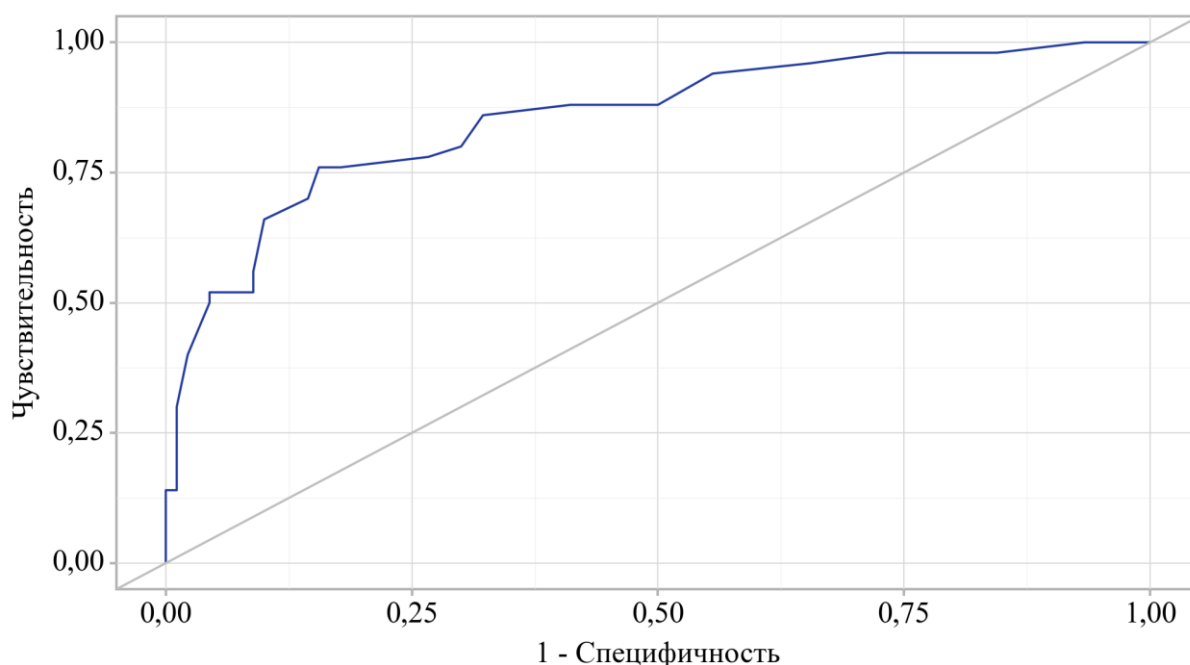


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности резидуального застоя к концу госпитализации от значения в баллах по указанной шкале.

С целью категоризации риска (низкий и высокий) выполнен анализ с определением порогового значения высокого риска – рисунок №10.

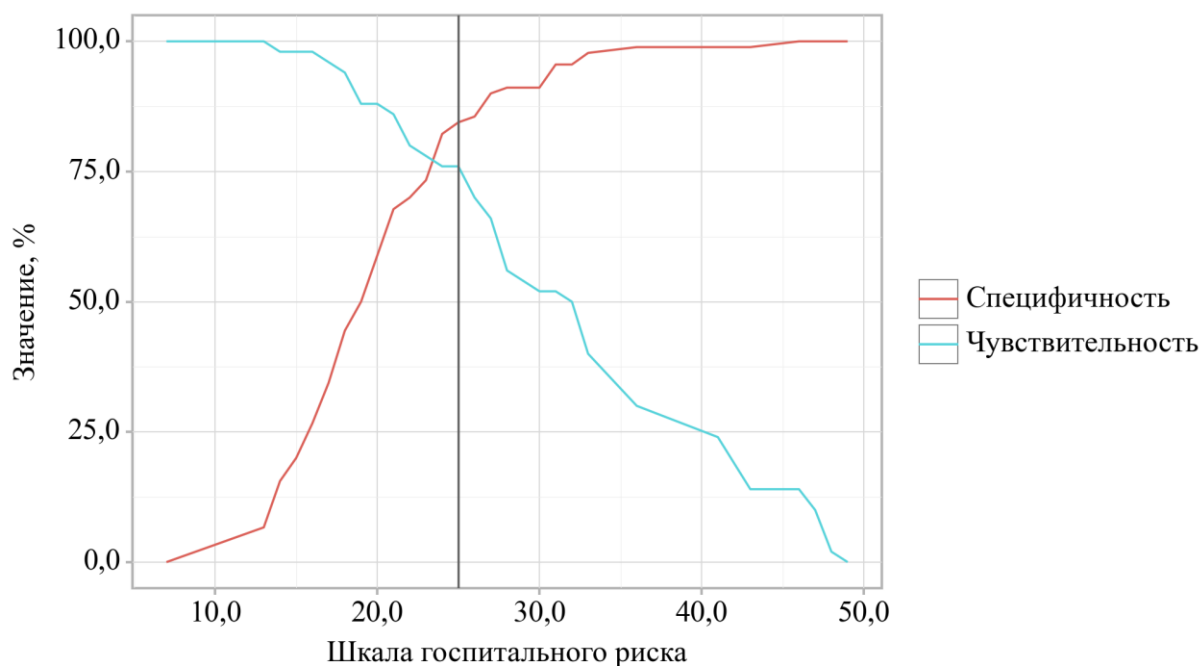


Рисунок 10 – Анализ специфичности и чувствительности пороговых значений шкалы риска неблагоприятного течения госпитального периода

Пороговое значение используемой шкалы в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 25. Неблагоприятное течение госпитального периода прогнозировалось при значении 25 и выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 76,0% и 84,4%, соответственно.

Таблица 5 – Пороговые значения шкалы риска неблагоприятного течения госпитального периода

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
27	66,0	90,0	78,6	82,7
26	70,0	85,6	72,9	83,7
25	76,0	84,4	73,1	86,4
24	76,0	82,2	70,4	86,0
23	78,0	73,3	61,9	85,7

Таким образом, выделена группа высокого риска ($n = 52$). Ранняя инициация терапии иНГЛТ-2 не сопровождалась лучшим течением госпитального периода. Доля больных высокого риска с неблагоприятным течением госпитального периода была сопоставима в обеих группах (76,9 % против 66,7 %, $p = 0,544$) – рисунок №11.

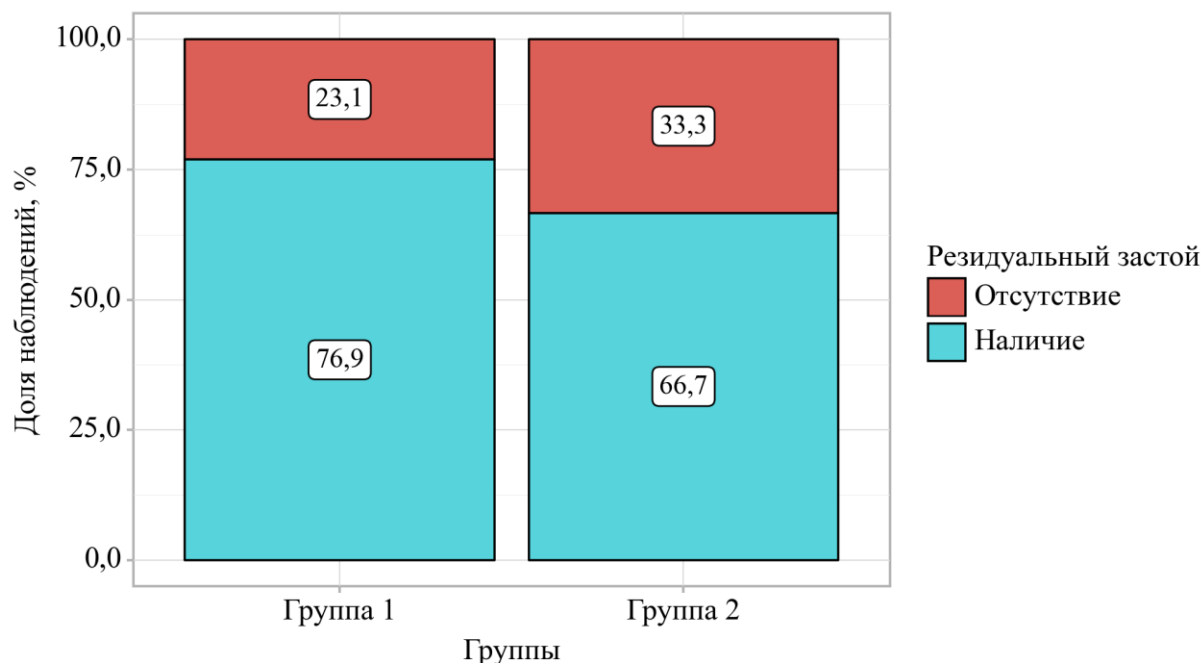


Рисунок 11 – Течение госпитального периода у больных высокого риска

Согласно полученным результатам, ранняя инициация терапии иНГЛТ-2 не продемонстрировала положительного влияния на течение ХСН у больных высокого риска.

Прежде чем переходить к постгоспитальным результатам следует отметить, что к концу госпитализации практически всем пациентам была назначена ОМТ (см. таблицу №6). Касаясь терапии блокаторами РААС, при поступлении и до достижения компенсации застойных явлений ХСН терапия препаратами БРАН не назначалась. В дальнейшем всем пациентам был предложен переход на терапию БРАН, большая часть переведена и к моменту выписки их доля составила 52,9% 1 группы и 55,7% 2 группы, остальные по различным причинам, преимущественно ввиду негативного

опыта приема (или доступности препарата) отказались от перехода и продолжили прием иАПФ/БРА с титрацией дозы. Статистически значимых различий по приему БРАН среди больных обеих групп не установлено. Терапия ББ (преимущественно бисопролол) была назначена большинству пациентов обеих групп (75,7 % против 81,4 %, $p = 0,410$), у части больных было принято решение воздержаться от назначения препарата, в том числе ввиду пограничных нарушений проводимости сердца, требующих дообследования и пограничных значений артериального давления, в обоих случаях рекомендован повторный осмотр для коррекции терапии через 1 месяц. Всем пациентам при выписке рекомендована терапия петлевыми диуретиками (фуросемид или торасемид) и АМКР (спиронолактон или эплеренон). Доза петлевых диуретиков была сопоставимой (в обеих группах – 40 (40-60 мг, $p = 0,170$). Расчет дозы при терапии торасемидом проводился с учетом эквивалентности 10 мг к 40 мг фуросемида.

Таблица 6 – Терапия при выписке в двух группах

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	P
Блокаторы РААС, n (%)	70 (100)	70 (100)	1,0
иАПФ/БРА, n (%)	33 (47,1)	31 (44,3)	0,734
БРАН, n (%)	37 (52,9)	39 (55,7)	0,734
Бета-блокаторы, n (%)	53 (75,7)	57 (81,4)	0,410
АМКР, n (%)	70 (100)	70 (100)	1,0
Фуросемид (перорально), Ме (ИКР)	40 (40-60)	40 (40-60)	0,170

3.2. Постгоспитальные результаты через 30 суток

У всех исследуемых выполнен осмотр спустя 1 месяц, проведена оценка клинических и лабораторных показателей с оценкой ФК ХСН по NYHA, уровня NT-proBNP, частоты повторных госпитализаций и летальных событий.

В течение месяца зарегистрировано 5 летальных событий, из них 3 по кардиальным причинам (2 случая внезапной сердечной смерти, 1 случай интраоперационной летальности при операции коронарного шунтирования). Встречаемость летальных исходов в двух группах не различалась (2,9% против 4,3%; OR = 0,67; 95 % ДИ 0,12 – 3,69, $p = 1,0$). Другие конечные точки были оценены у выживших к моменту осмотра. Результаты представлены в таблице №7.

Таблица 7 – Клинические и лабораторные результаты в течение 1 месяца после выписки

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	P
Смерть, n (%)	2 (2,9)	3 (4,3)	1,0
Повторная госпитализация, n (%)	16 (23,5)	24 (36,4)	0,105
Комбинированный исход, n (%)	18 (25,7)	27 (38,6)	0,103
ФК по NYHA, n (%)			0,105
II, n (%)	53 (77,9)	41 (61,2)	
III, n (%)	13 (19,1)	23 (34,3)	
IV, n (%)	2 (2,9)	3 (4,5)	
Уровень NT-proBNP, Ме (ИКР)	1972 (1434-3545)	2456 (1551-4284)	0,273

Через 1 месяц после выписки у части больных верифицированы признаки декомпенсации сердечной недостаточности в виде нарастания застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения с прогрессированием одышки, выставлены показания к госпитализации (n = 19). При анализе результатов осмотра высокий ФК по NYHA (III-IV) установлен

суммарно у 30,4 % ($n = 41$). Суммарная частота повторной госпитализации, включая случаи госпитализации после контрольного осмотра, составила 29,6 % ($n = 40$). Выполнен сравнительный анализ полученных результатов в 2 группах. Частота повторной госпитализации в течение 1 месяца была несколько ниже в группе иНГЛТ-2 и составила 23,5% ($n = 16/68$) против 35,8% ($n = 24/67$), без достижения статистически значимых различий (ОШ = 0,66; 95 % ДИ 0,39 – 1,12, $p = 0,118$). Медиана уровня NT-proBNP через 1 месяц составила 2346 (1518; 3172) пг/мл. Уровень NT-proBNP был ниже в исследуемой группе (1972 (1434-3545) против 2456 (1551-4284) пг/мл) в группе стандартного лечения, однако статистически значимых различий также не было достигнуто ($p = 0,273$). В редких случаях отмечена отрицательная динамика уровня NT-proBNP в сравнении с данными при поступлении (7,4% против 6,0%, для групп соответственно, $p = 1,0$).

На этапе осмотра через 1 месяц медикаментозная терапия выглядела следующим образом (таблица №8). К этому моменту большинство пациентов получали ОМТ (без учета иНГЛТ-2) – 69,1 % в группе 1 и 64,2 % в группе 2. Доля больных, получающих иАПФ/БРА или БРАН оставалась прежней, в целом блокаторы РААС получали все пациенты. Несколько снизилось количество больных, получающих бета-блокаторы и АМКР, различий между группами не установлено. Снижение доли больных, получающих бета-блокаторы, было связано с повторными обращениями/госпитализациями в стационар с явлениями декомпенсации ХСН.

Таблица 8 – Терапия в двух группах через 1 месяц после выписки

Характеристика	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=67)	P
Блокаторы РААС, n (%)			0,541
иАПФ/БРА, n (%)	33 (48,5)	29 (43,3)	
БРАН, n (%)	35 (51,5)	38 (56,7)	
Бета-блокаторы, n (%)	47 (69,1)	44 (65,7)	0,669
АМКР, n (%)	66 (97,1)	62 (92,5)	0,274
ОМТ, n (%)	45 (69,1)	43 (64,2)	0,543
Фуросемид (перорально), Ме (ИКР)	60 (40-80)	60 (40-80)	0,610

Петлевые диуретики получали все пациенты, дозы были сопоставимы. Следует отметить увеличение дозы петлевых диуретиков, при расчете результатов (с учетом эквивалентных доз торасемида и фуросемида) получены дозы в превышающие предшествующие – таблица №9. Полученные различия также представлены графически на рисунке №12.

Таблица 9 – Анализ динамики дозы фуросемида

Группы	Этапы наблюдения				p
	Фуросемид (при выписке)		Фуросемид (через 1 мес)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа 1	40	40 – 60	60	40 – 80	< 0,001
Группа 2	40	40 – 60	60	40 – 80	< 0,001
P	0,149		0,610		–

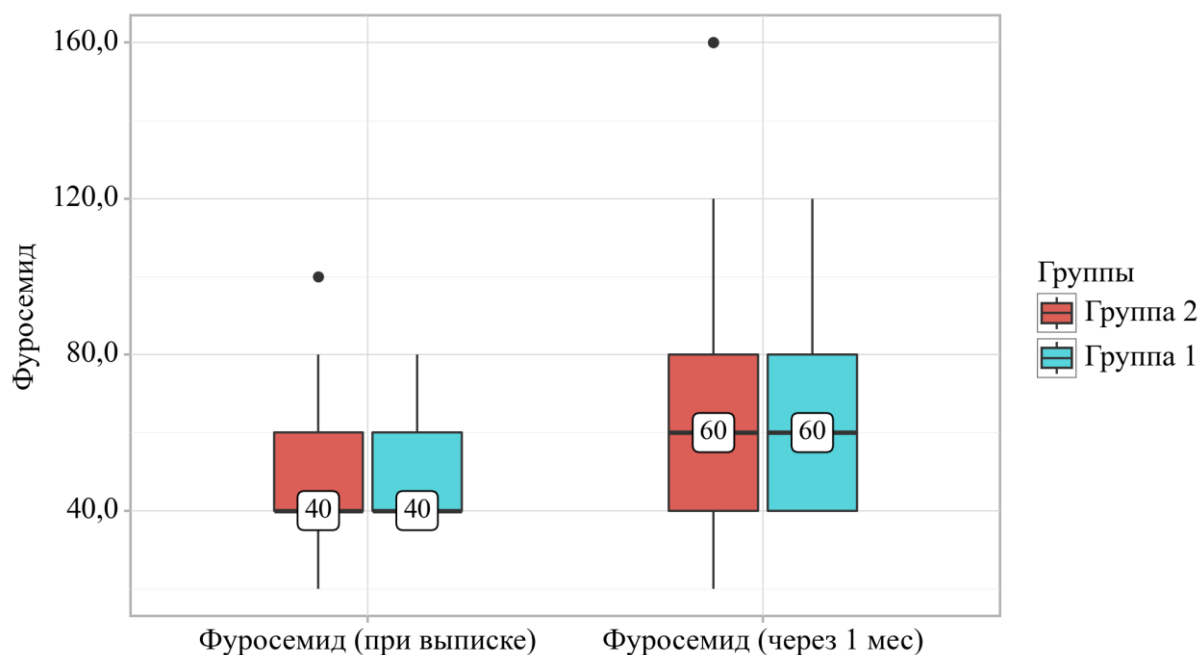


Рисунок 12 – Анализ динамики дозы фуросемида

3.3. Постгоспитальные результаты через 90 суток.

Осмотр через 3 месяца выполнен у всех пациентов, за исключением умерших. Результаты представлены в таблице №10. Всего количество летальных исходов к 3 месяцу наблюдения после выписки составило 8 случаев (5,7 %), все 3 «новых» случая летального исхода после первого месяца отнесены к внезапной сердечной смерти (пациенты без признаков жизни были обнаружены родственниками). При сравнительном анализе между групп статистически значимых различий не установлено (2,9 % против 8,6 %; OR = 3,0, 95 % ДИ 0,63 – 14,4, $p = 0,275$), несмотря на визуально выраженную разницу.

Таблица 10 – Клинические и лабораторные результаты в течение 3 месяцев после выписки

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	P
Смерть, n (%)	2 (2,9)	6 (8,6)	0,275
Повторная госпитализация, n (%)	18 (26,5)	37 (56,1)	< 0,001
Комбинированный исход, n (%)	20 (28,6)	41 (58,6)	< 0,001
ФК по NYHA, n (%)			0,088
II, n (%)	60 (88,2)	47 (73,4)	
III, n (%)	4 (5,9)	10 (15,6)	
IV, n (%)	4 (5,9)	7 (10,9)	
Уровень NT-proBNP, Ме (ИКР)	1830 (1122-2064)	2080 (1234-3560)	0,071

Клинический статус исследуемых на момент осмотра через 3 месяца несколько различался – пациенты группы 2 чаще имели высокий ФК (III-IV), однако достоверных различий не достигнуто. Распределение больных обеих групп по ФК по NYHA представлено на рисунке №13. Схожие различия, близкие к статистически значимым получены при сравнительном анализе уровня NT-proBNP.

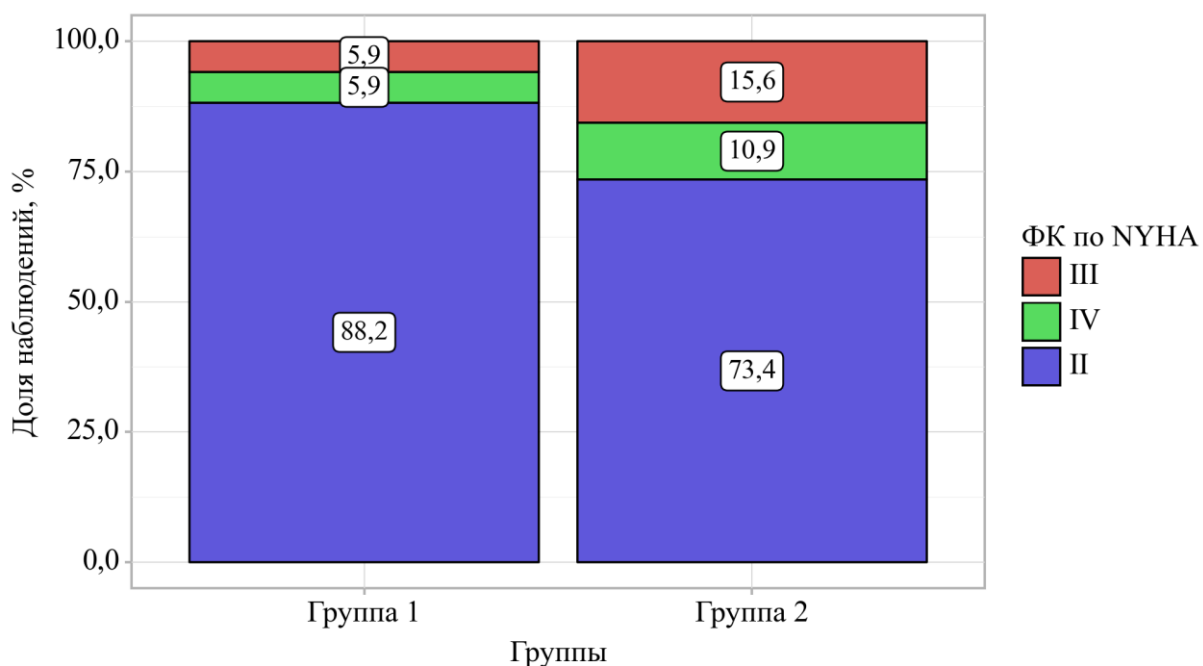


Рисунок 13 – Распределение больных по уровню ФК по NYHA к 3 месяцу после выписки.

Частота повторной госпитализации достигла 39,3 % для обеих групп. Сравнительный анализ показал, что ранняя инициация терапии дапаглифлозином уменьшает риск повторной госпитализации на 72% (26,5 % против 56,1 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,58, $p < 0,001$) и комбинированной конечной точки на 72% (28,6 % против 58,6 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,57, $p < 0,001$). Полученные различия представлены графически на рисунках №14 и №15.

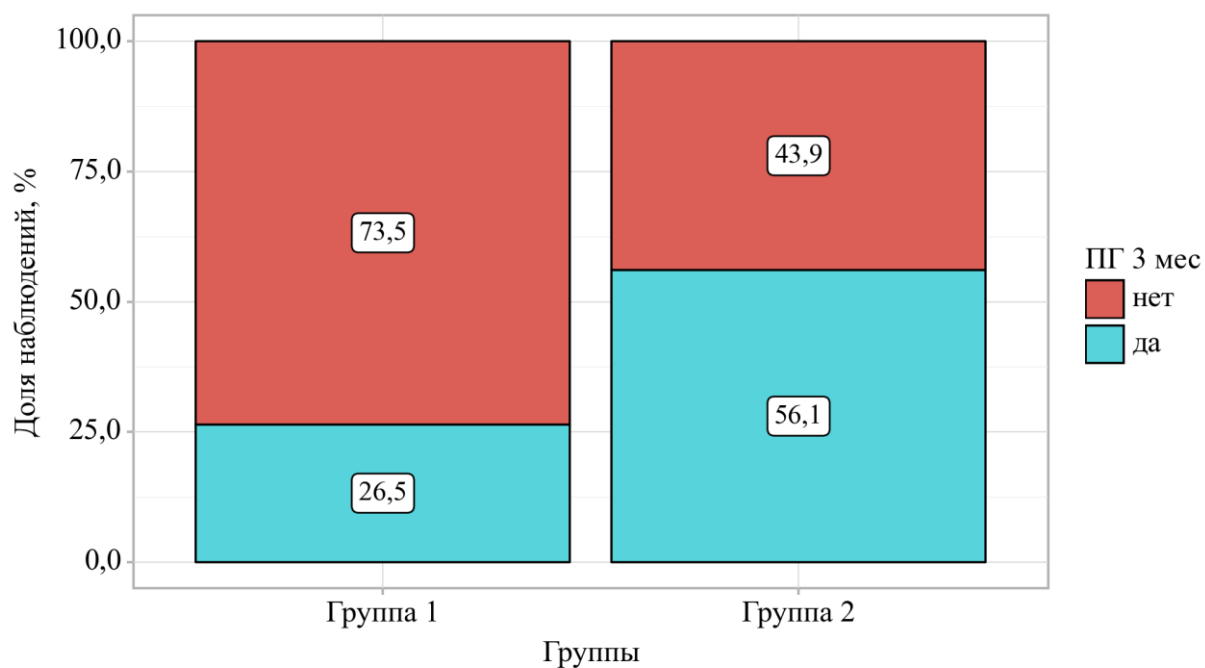


Рисунок 14 – Частота повторной госпитализации в течение 3 месяцев в группах

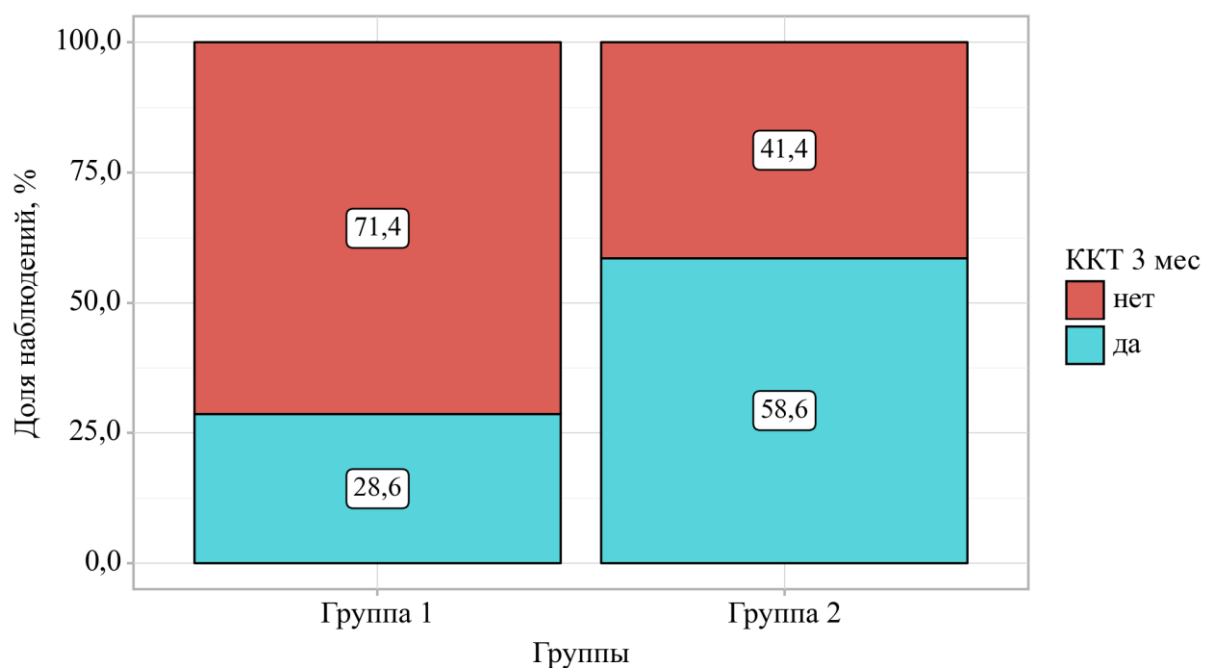


Рисунок 15 – Частота комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев в группах

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

Одной из задач исследования было определение влияния ранней инициации терапии дапаглифлозином на уровень NT-proBNP. Нами выполнен сравнительный анализ четырех последовательных значений уровня NT-proBNP в группах у выживших – таблица №11.

Таблица 11 – Анализ уровня NT-proBNP в динамике

Группы	Этапы наблюдения							
	NT-proBNP при поступлении		NT-proBNP при выписке		NT-proBNP 1 мес		NT-proBNP 3 мес	
	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР
Группа 1	6986	4996 – 10337	2894	1635 – 5054	1972	1434 – 3545	1830	1122 – 2064
Группа 2	6448	4491 – 8719	2238	1679 – 4285	2424	1533 – 3875	2080	1234 – 3560
p	0,594		0,312		0,423		0,071	

Полученный результат наглядно демонстрирует постепенное снижение уровня NT-proBNP в обеих группах до минимальных значений к 3 месяцу наблюдения (рисунок №16). Мы намеренно отказались от статистической обработки динамики результатов в каждой из групп отдельно, постепенное снижение уровня NT-proBNP на фоне интенсивной терапии было ожидаемым. При серии сопоставимых значений NT-proBNP к концу госпитализации и к 1 месяцу наблюдения, обращает на себя внимание тенденция к снижению уровня маркера при заключительной оценке через 3 месяца (1830 (1122-2064) пг/мл в группе 1 и 2080 (1234-3560) пг/мл в группе 2, p = 0,071).

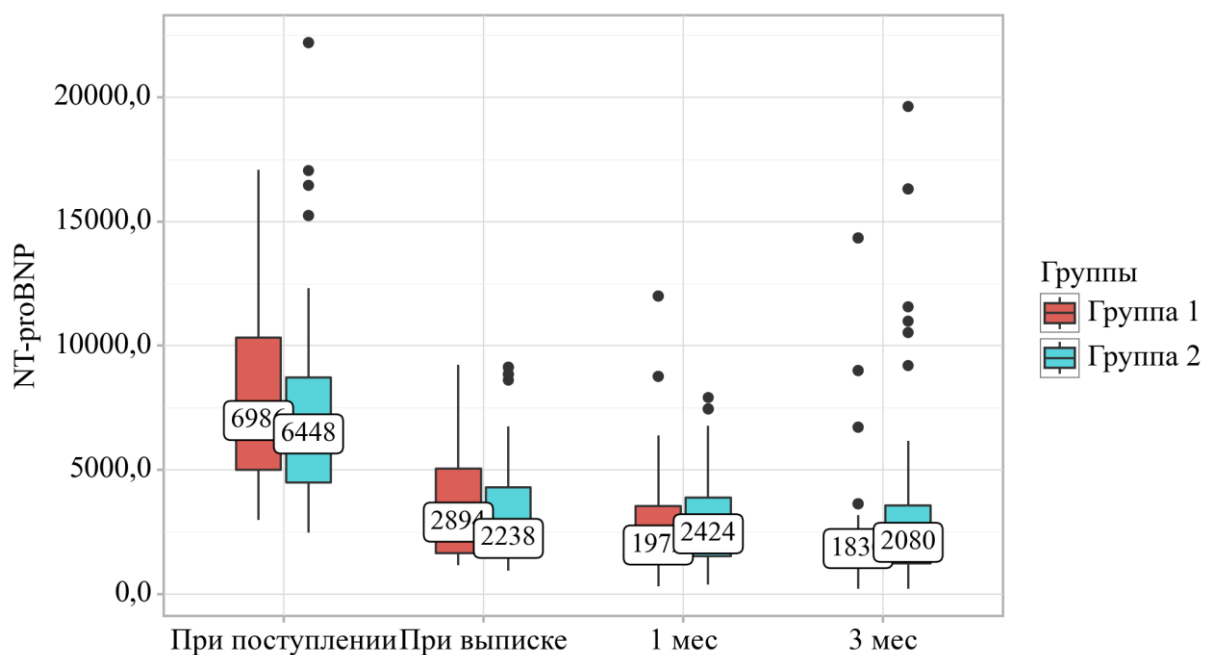


Рисунок 16 – Динамика уровня NT-проBNP за время наблюдения

С целью уточнения корректности полученных результатов мы выполнили дополнительный сравнительный анализ используемых доз петлевых диуретиков в течение 3 месяцев, полученный результат отражен в таблице №12 и представлен графически на рисунке №17.

Таблица 12 – Динамика доз петлевых диуретиков за время наблюдения

Группы	Этапы наблюдения						Р
	При выписке		Через 1 мес		Через 3 мес		
	Ме	ИКР	Ме	ИКР	Ме	ИКР	
Группа 1	40	40 – 60	60	40 – 80	60	40 – 80	< 0,001 РПри выписке – Через 1 мес < 0,001 РПри выписке – Через 3 мес < 0,001 РЧерез 1 мес – Через 3 мес = 0,281
Группа 2	40	40 – 50	60	40 – 80	80	40 – 80	< 0,001 РПри выписке – Через 1 мес < 0,001 РПри выписке – Через 3 мес < 0,001

							$p_{\text{Через 1 мес} - \text{Через 3 мес}} = 0,008$
p	0,117	0,963	0,022				—

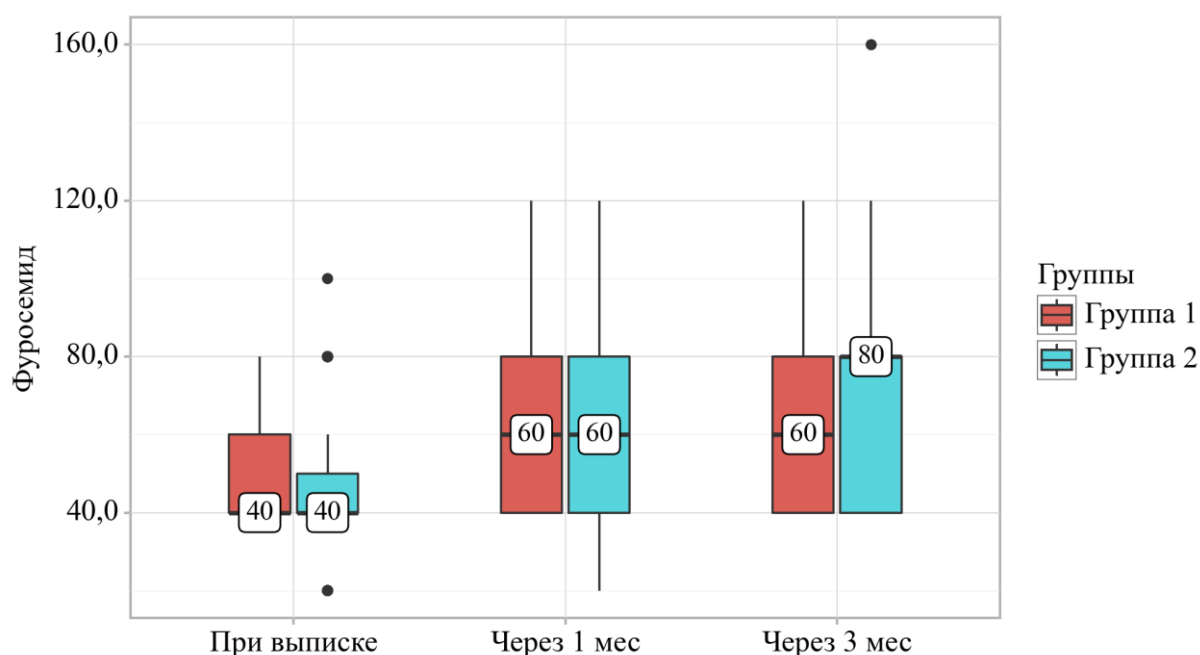


Рисунок 17 – Динамика доз петлевых диуретиков за время наблюдения

Анализ динамики доз петлевых диуретиков показал, что в группе 1 дозы увеличивались с момента выписки к моменту осмотра через 1 мес и через 3 мес, достоверных различий в используемых дозах между данными осмотра через 1 и 3 месяца не получено. В группе 2 каждый следующий осмотр сопровождался статистически значимым приростом дозы фуросемида. Такая динамика, по-видимому, отражала более тяжелый клинический статус, требующий эскалации дозы петлевых диуретиков, больных группы 2. Более того, к моменту осмотра через 3 месяца после выписки получены достоверные различия в используемых дозах петлевых диуретиков (60 (40-80) мг в группе 1 и 80 (40-80) мг в группе 2, $p = 0,022$).

Учитывая тенденцию к снижению уровня NT-proBNP в группе 1 мы ожидали увидеть, как минимум, сопоставимые дозы фуросемида в двух группах или даже некоторое превышение дозы фуросемида в группе 1. Однако

мы получили обратный результат, что позволяет сделать следующий вывод: ранняя инициация терапии дапаглифлозином у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ позволяет снизить потребность в петлевых диуретиках через 3 месяца после ОДСН.

3.4. Анализ факторов риска повторной госпитализации и смерти

Среди задач исследования мы планировали изучить селективную группу больных с ранней инициацией терапии дапаглифлозином и определить факторы риска неблагоприятных событий, включая повторную госпитализацию и смерть. На основании полученных результатов планировалось определение прогностической модели неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН.

Для решения этой задачи нами была взята комбинированная конечная точка, количество исходов составило 20 (28,6 %). В качестве анализируемых факторов взяты исходные клинико-демографические параметры. Результат представлен в таблице №13.

Таблица 13 – Факторы риска развития ККТ.

Параметр	ОШ	95% ДИ	P
ИКМП	0,16	0,05 – 0,50	< 0,001
Мужской пол	6,68	0,81 – 54,9	0,047
Легочная гипертензия	2,33	0,80 – 6,77	0,115
Возраст (шаг – 1 год)	0,94	0,87 – 1,02	0,142
СД	0,46	0,15 – 1,40	0,169
НМК в анамнезе	2,88	0,64 – 12,9	0,213
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	0,61	0,19 – 1,96	0,403
ХОБЛ	2,67	0,35 – 20,4	0,572

ФП	0,89	0,31 – 2,52	0,819
----	------	-------------	-------

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

Среди всех изученных параметров, наиболее важную прогностическую роль продемонстрировали ишемическая кардиомиопатия и мужской пол. Больные с ишемическим генезом кардиомиопатии имели многократное характеризировались многократным увеличением вероятности повторной госпитализации и смерти в течение 3 месяцев на фоне ОМТ (ОШ = 6,25; 95 % ДИ 2,0 – 20,0, $p < 0,001$). Худший прогноз также имели мужчины (ОШ = 6,68; 95 % ДИ 0,81 – 54,9, $p = 0,047$). Еще одним важным, на наш взгляд, фактором риска неблагоприятных событий было наличие легочной гипертензии (ОШ = 2,33; 95 % ДИ 0,80 – 6,77, $p = 0,115$). Дополнительно изучен критерий неблагоприятного течения госпитального периода ХСН. Установлено, что наличие резидуального застоя к концу госпитализации в этой группе больных сопровождалось увеличением вероятности достижения ККТ в течение 3 месяцев наблюдения в 3,1 раз (ОШ = 3,17, 95 % ДИ 1,06 – 9,43, $p = 0,034$).

С целью построения прогностической модели нами были взяты именно эти 4 признака. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки у больных с ХСНнФВ после ОДСН на фоне ОМТ в зависимости от пола, генеза кардиомиопатии и наличия легочной гипертензии методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 70. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -3,486 + 0,670X_{\text{ЛГ}} + 1,483X_{\text{ИКМП}} + 1,651X_{\text{Мужской пол}} + 1,054X_{\text{резидуальный застой}}$$

где P – вероятность да, $X_{\text{ЛГ}}$ – Легочная гипертензия (0 – Отсутствие, 1 – Наличие), $X_{\text{ИКМП}}$ – КМП (0 – Неишемическая КМП, 1 – Ишемическая КМП),

$X_{\text{Мужской пол}}$ – Пол (0 – Женский пол, 1 – Мужской пол), $X_{\text{Резидуальный застой}}$ – Резидуальный застой (0 – Отсутствие, 1 – Наличие)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,002$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 30,6% наблюдаемой дисперсии комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев наблюдения.

Полученная модель выглядит сложной для практического применения. С точки зрения использования результатов в клинической практике привлекают внимание объективные результаты по каждому фактору риска отдельно, представленные в таблице №14.

Таблица 14 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития исхода

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	P	ОШ; 95% ДИ	p
Ишемическая КМП	6,42; 2,01 – 20,5	0,002	4,88; 1,43 – 16,6	0,011
Резидуальный застой	3,17; 1,06 – 9,42	0,038	2,87; 0,81 – 10,2	0,104
Мужской пол	6,68; 0,81 – 54,9	0,078	5,21; 0,52 – 52,2	0,160
Легочная гипертензия	2,33; 0,80 – 6,77	0,119	1,95; 0,56 – 6,78	0,292

Примечание: КМП – кардиомиопатия

Каждый из факторов риска продемонстрировал независимое влияние на развитие комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев (см. скорректированный результат). Единственным статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода была ишемическая кардиомиопатия,

сопровождаясь 4-кратным увеличением его вероятности, независимо от пола и наличия легочной гипертензии (рисунок №18).

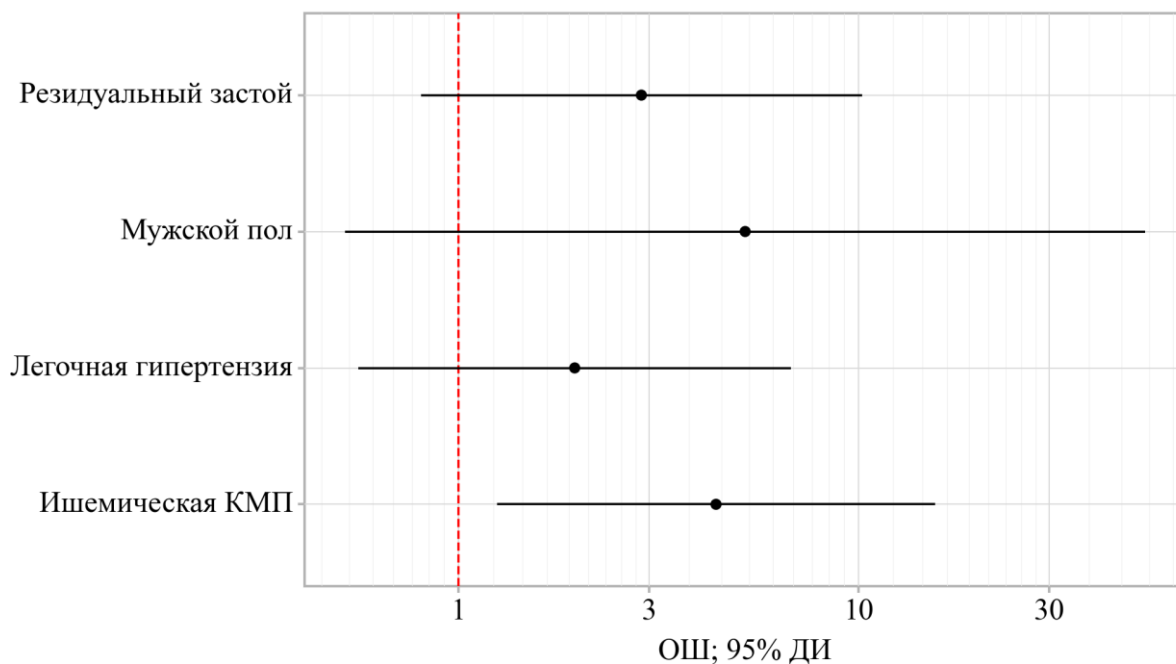


Рисунок 18 – Графическое изображение отношения шансов для изучаемых предикторов.

С целью построения прогностической модели (шкала риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН) для каждого из факторов риска с учетом его результаты были определены баллы: для ишемической кардиомиопатии – 3 балла, для мужского пола и резидуального застоя к концу госпитализации – 2 балла, для легочной гипертензии – 1 балл. Определена сумма баллов для каждого исследуемого (минимально 0 баллов, максимально 8 баллов). Оценка суммы баллов в зависимости от достижения комбинированной конечной точки показала, что в группе исхода средний балл составил 5,0 (3,3 – 5,0) баллов, а в группе благоприятного течения – 3,0 (2,0 – 3,8) балла, установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Результаты представлены графически на рисунке №19.

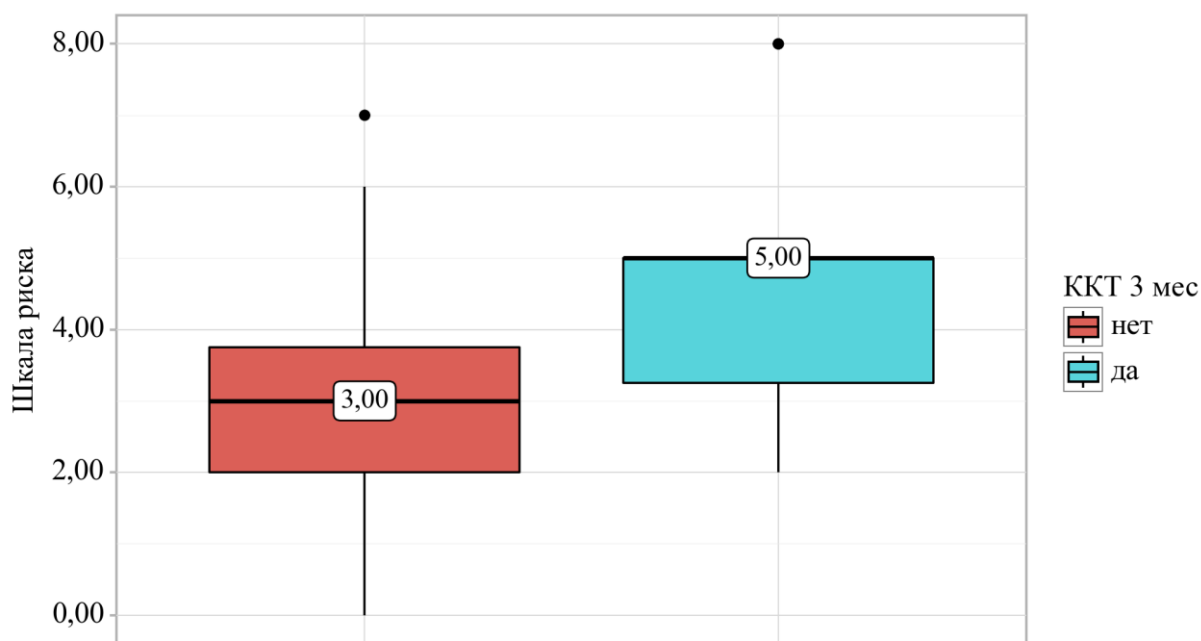


Рисунок 19 – Сумма баллов по шкале риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН в зависимости от достижения комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев наблюдения.

При оценке зависимости вероятности достижения комбинированной конечной точки от шкалы риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая – рисунок №20. Площадь под ROC-кривой составила $0,773 \pm 0,070$ с 95% ДИ: 0,635 – 0,911. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

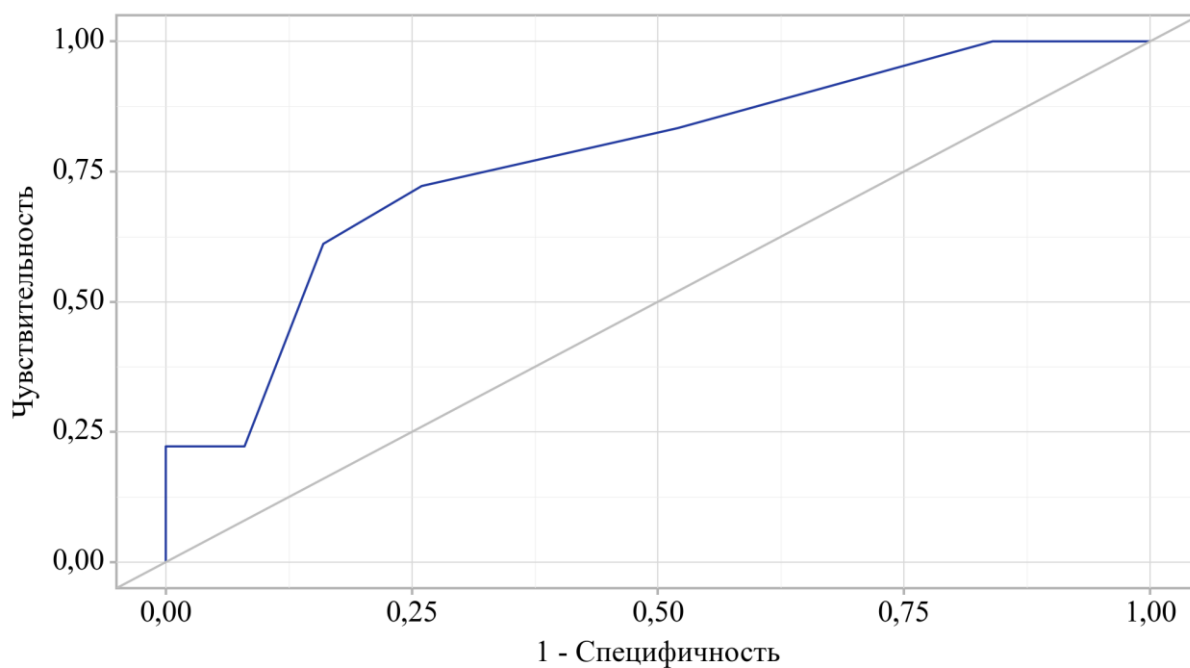


Рисунок 20 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития комбинированной конечной точки в течение 3 мес после ОДСН у больных с ХСНнФВ

Выполнен анализ чувствительности и специфичности полученной модели в зависимости от пороговых значений – рисунок №21.

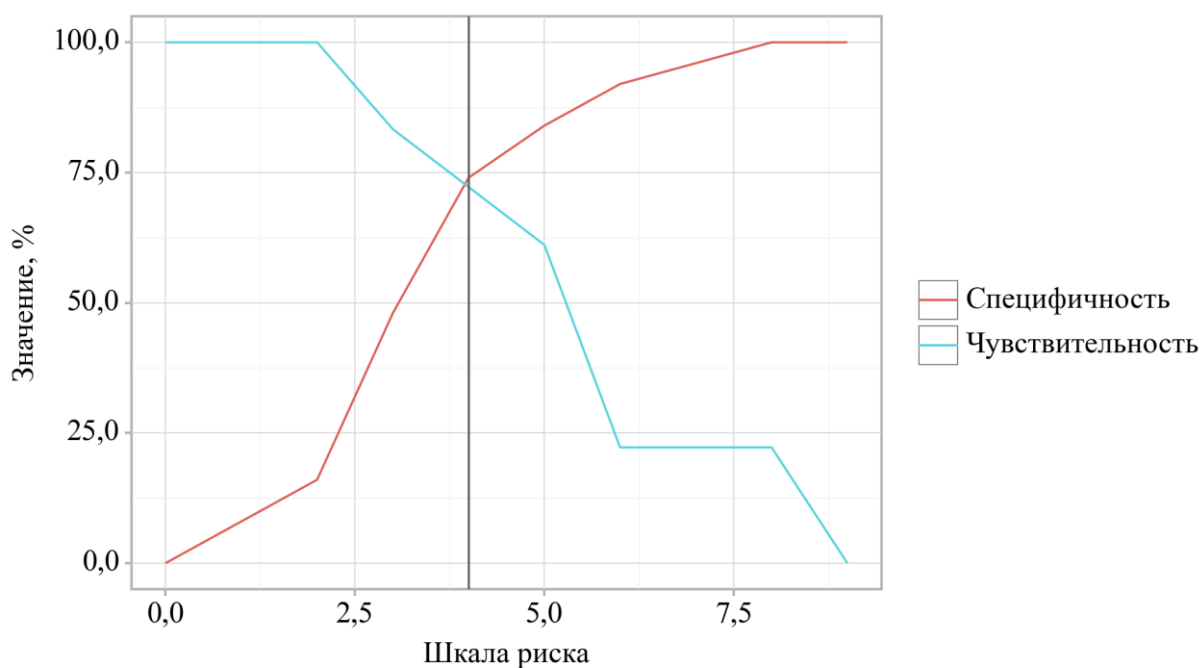


Рисунок 20 – Анализ чувствительности и специфичности модели

Пороговое значение шкалы риска неблагоприятного течения ХСНнФВ после ОДСН в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4 балла (таблица №15).

Таблица 15 – Пороговые значения для определения риска неблагоприятного течения ХСН после ОДСН

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
5	61,1	84,0	57,9	85,7
4	72,2	74,0	50,0	88,1

Достижение комбинированной конечной точки в течение 3 месяцев после выписки на фоне ОМТ прогнозировалось при указанном значении по шкале выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,2 % и 74,0 %, соответственно. Определенным преимуществом модели является высокая негативная предсказательная ценность (88,1 %), свидетельствующая о благоприятном прогнозе с высокой вероятностью при значении менее 4 баллов по полученной шкале.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Основная цель нашего исследования заключалась в изучении влияния раннего назначения терапии иНГЛТ-2 на течение сердечной недостаточности у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ. Для решения поставленной цели мы изучили госпитальные результаты, а также течение сердечной недостаточности к первому и третьему месяцу после выписки.

Одной из ключевых характеристик эффективного лечения ОДСН является госпитальная летальность и возможность компенсации ХСН – разрешения застойных явлений на госпитальном этапе. Данные литературы демонстрируют уровень госпитальной смертности у больных с ОДСН демонстрирует ее уровень в пределах 4-10 % [19], [32], [61], [62], [63]. Летальных исходов на госпитальном этапе в нашем исследовании не зарегистрировано, что, вероятно, связано с жесткими критериями отбора больных и исключением исходно наиболее тяжелых из них – с нестабильной гемодинамикой, активной инфекцией, признаками органной дисфункции.

Резидуальный застой с сохранением признаков ХСН после стационарного лечения является одним из наиболее грозных предикторов повторной госпитализации и смерти [64], [65], [66], [67], [68], [69]. Ведущей причиной резидуальных застойных явлений к концу госпитализации является резистентность к петлевым диуретикам в той или иной степени. Согласно полученным результатам, доля больных с явлениями резидуального застоя к концу госпитализации составила 35,7 %, что в целом согласуется с данными литературы. Доля таких больных в литературе составляет 30-77% (таблица №16), большой разброс связан с используемыми критериями застоя и выделению отдельной группы с субкомпенсацией в некоторых исследованиях. Его критерий может называться по разному и отличаться в разных исследованиях, в части из них использован интегральный показатель [64], [70]. Так к примеру в исследованиях DOSE и CARRESS-HF использована сумма следующих показателей: снижение ЦВД менее 8 см. вод. ст., не более

следового отека нижних конечностей и отсутствие ортопноэ [67], [71]. В другом упомянутом исследовании ADVOR использована иной комплекс критериев: отсутствие признаков объемной перегрузки, в том числе не более следового отека нижних конечностей, отсутствие гидроторакса и асцита [42]. В нашей работе мы также использовали сумму критериев: не более следового отека нижних конечностей, отсутствие ортопноэ и застойных явлений (венозный застой или гидроторакс) по данным рентгенографии легких.

Таблица 16 – Распространенность резидуального застоя к выписке

Автор, год	ФВ ЛЖ	Резидуальная СН
С.М. O'Connor, 2005 [72]	Любая	Не менее 25,0%
A.P. Ambrosy, 2013 [73]	ХСНнФВ	54,1 %
A. Lala, 2015 [74]	Любая	48,0 %
А.Г. Арутюнов, 2015 [19]	Любая	68,0 %
M. Wattad, 2015 [75]	Любая	49,7 %
J. Rubio-Gracia, 2018 [65]	Любая	76,5 %
O. Chioncel, 2019 [32]	Любая	30,9 %
Ж.Д. Кобалава, 2022 [64]	Любая	53,0 %
W. Mullens, 2022 [42]	Любая	21,2– 37,5 %

Схожий с нашим результат продемонстрирован в одном из ранних исследований в регистре IMPACT-HF. В этой работе к концу госпитализации доля больных с застойными явлениями по большому кругу кровообращения составила 25,0 %, по малому кругу кровообращения – 17,3 % [72]. В следующие годы опубликован результат анализа двух более поздних работ (DOSE-AHF и CARRESS-HF). Он продемонстрировал более высокие значения резидуального застоя к концу госпитализации – 48,0 % [74]. В другом исследовании (EVEREST), где были включены больные с ХСНнФВ, доля компенсации к концу выписки была в пределах 45,9 % [73]. В крупнейшем регистре ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry встречаемость

резидуального застоя составила 30,9 %, что было несколько ниже, чем у нас. В регистр включались все больные с ОДСН независимо от ФВ ЛЖ, доля больных с ХСНнФВ составила 51,0 % [32]. В отечественных публикациях следует выделить результаты регистра ОРАКУЛ-РФ и результаты исследования под руководством Ж.Д. Кобалава, опубликованных в 2015 и 2022 годах, соответственно. Авторы сообщают о сохранении симптомов ХСН к концу госпитализации у 68 % и 53 % больных, госпитализированных с ОДСН [19], [64]. Еще большая встречаемость резидуального застоя была зарегистрирована в крупном исследовании J. Rubio-Gracia: 76,5 % имели по крайней мере 1 из признаков застойных явлений ХСН к концу госпитализации [65]. Интересным было исследование ADVOR, опубликованное в 2022 году. Авторы показали, что ранее добавление ацетазоламида к терапии ОДСН существенно увеличивает долю больных, достигших компенсации сердечной недостаточности в сравнении с плацебо уже с 3-х суток (42,2 % против 30,5 %; ОР = 1,46, 95 % ДИ 1,17 – 1,82, $p < 0,001$) и к концу госпитализации (78,8 % против 62,5 %; ОР = 1,27, 95 % ДИ 1,13 – 1,43, $p < 0,001$) [42]. Схожий эффект может быть реализован и с помощью иНГЛТ-2, поскольку оба препарата способствует высвобождению натрия. Однако, следует отметить, что только 5% проксимальной реабсорбции натрия опосредуется котранспортером 2-го типа, в то время как 60% опосредуется апикальным натрий-водородным обменом, который ингибируется ацетазоламидом [76], [77], [78].

Использование иНГЛТ-2 в качестве препарата, направленного на достижение компенсации явлений сердечной недостаточности в ранние сроки после поступления и к концу госпитализации малоизучено. В небольшом количестве исследований проанализировано влияние препарата на устойчивость к терапии диуретиками. Опубликованные работы показывают, что старт иНГЛТ-2 в пределах 12-24 часов улучшает ответ на терапию петлевыми диуретиками, сопровождается увеличением диуреза и снижением уровня натрийуритического пептида на госпитальном этапе [79], [80], [81], [82]. Впервые результаты лечения иНГЛТ-2 при ОДСН были

проанализированы в пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF (79 пациентов). В работе не удалось продемонстрировать улучшения госпитальных результатов – выраженность одышки, ответ на диуретики и изменение уровня NT-proBNP были схожими. Важным следует расценивать заключение о высоком профиле безопасности иНГЛТ-2 при ОДСН, продемонстрированным авторами также впервые, что нашло отражение в исследованиях следующих лет [83], [84]. Конечная точка в виде достижения компенсации явлений ХСН не изучалась, в связи с чем сравнительный анализ исследований затруднен. Однако следует заметить, что в нашей работе, как и в исследовании EMPA-RESPONSE-AHF преимуществ терапии иНГЛТ-2 в снижении уровня NT-proBNP не отмечено. Полученный вывод в обеих работах идентичный – терапия иНГЛТ-2 не оказывает существенного влияния на исходы в течение госпитального периода у больных с ОДСН. В серии других исследований, посвященных назначению иНГЛТ-2 больным с ОДСН, достижение компенсации ХСН также не изучалось, в некоторых исследованиях терапия иНГЛТ-2 назначалась после выписки (половина больных в исследовании SOLOIST-WHF), в других – первая конечная точка изучена через 15 суток, что, как правило, превышает период госпитализации (EMPULSE). В нашей работе впервые выполнена оценка влияния раннего начала иНГЛТ-2 на наличие резидуального застоя к концу госпитализации у пациентов с ОДСН у больных ХСНнФВ [85]. Кроме того, мы оценили роль терапии иНГЛТ-2 у больных высокого риска. Количество больных с неблагоприятным течением ХСН составило примерно треть от общего количества, использование дапаглифлозина не сопровождалось уменьшением их числа, в том числе у больных высокого риска.

Определение риска резидуального застоя к концу госпитализации имеет важное значения для научного и практического здравоохранения. Использование полученных факторов риска позволяет путем объективного анализа определить наиболее тяжелую группу больных с ХСНнФВ после ОДСН с точки зрения прогноза. Это может быть важным при стратификации

риска на этапе госпитализации в этой когорте больных, использования более «агрессивных» схем эскалации ОМТ, дополнительных мер наблюдения и определения срочности имплантации сердечных ресинхронизирующих устройств, дефибрилляторов, а также при необходимости устройств поддержки левого желудочка, улучшающих прогноз. Полученные результаты в нашем исследовании показывают, что статистическое значимое влияние на вероятность сохранения застойных явлений сердечной недостаточности к концу госпитализации у больных с низкой ФВ ЛЖ имеют лабораторные маркеры (NT-proBNP и мочевины крови), глобальная сократимость миокарда левого желудочка и легочная гипертензия.

Используемые в модели предикторы неблагоприятного течения ХСН широко известны. Полученные результаты согласуются с известными данными литературы. Уровень натрийуритического пептида является одним из главных маркеров эффективности лечения больных ХСН. Показатель NT-proBNP в исследовании «Определение характера одышки в отделении неотложной помощи» (PRIDE), в котором оценивалось 600 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу одышки при уровне <300 нг/л, эффективно исключал острую ОДСН (99% отрицательная прогностическая ценность [NPV]) с пороговым значением 450 нг/л у пациентов <50 лет (чувствительность 93%, специфичность 95%, с 95 % точности) и 900 нг/л у пациентов старше 50 лет (чувствительность 91%, специфичность 80%, точность 85%) [86]. Также доказано, что NT-proBNP может предсказывать краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с ОДСН [87], [88]. При сравнении лабораторных показателей в нашем исследовании, в частности уровня NT-proBNP мы также не получили статистически значимых различий в пользу раннего назначения иНГЛТ-2 при ОДСН у больных с ХСНнФВ. В то же время в нашей работе динамика уровня NT-proBNP при оценке средних значений к концу госпитализации достигала снижения на более, чем 50 %. В литературе использован иной критерий – количество больных со снижением уровня NT-proBNP на 25 % и более. В уже

упомянутом европейском регистре (ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry) исход был достигнут у 56,3 % [89].

Негативная прогностическая роль повышенного уровня мочевины была продемонстрирована ранее в работе J. Rubio-Gracia и соавт. в 2018 году [65], где самыми сильными предикторами остаточного застоя были худший ответ на диуретики и более высокий уровень азота мочевины в крови. В 2023 году высокий уровень прогностической ценности для мочевины у больных с ХСН и ОДСН был подтвержден в мета-анализе S. Duan и соавт [90]: риск смерти от сердечной недостаточности был в 2,29 раза выше в группе с высоким уровнем азота мочевины в крови, чем в группе с низким уровнем азота мочевины в крови (OR = 2,29, 95% ДИ: 1,42–3,70, $P < 0,001$), причем разница была статистически значимой. Риск развития острой сердечной недостаточности при высоком уровне азота мочевины в крови был в 4,98 раза выше в многофакторной группе (OR = 4,98, 95% ДИ: 3,99–6,21, $p < 0,001$). В исследовании пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (PROTECT), азот мочевины крови был самым сильным предиктором 180-дневной смертности у пациентов с сердечной недостаточностью [91]. В то же время известно, что уровень мочевины, является маркером активации нейрогормональной оси и влияние ее компонентов на почечный транспорт мочевины происходит независимо от изменений функции почек, то есть подтверждается уникальная роль мочевины как биомаркера нейрогормональной активации при сердечной недостаточности [91]. Высокий уровень мочевины крови позволяет предположить сниженный ответ на диуретическую терапию у исследуемых в нашей работе. Эксперты ЕОК также относят высокий уровень натрийуритического пептида и показателей дисфункции почек (мочевины) к предиктором резидуального застоя, а также повторной госпитализации (таблица №17) [89]

Таблица 17 – Предикторы резидуального застоя и/или повторной госпитализации. Адаптирована из [89]

Клинические факторы
Высокий класс ХСН по NYHA (> II)
≥ 1 госпитализации по поводу ХСН в течение последних 6 месяцев
Низкое АД при поступлении (менее 90 мм рт.ст.)
Факторы, ассоциированные с терапией
Прерывание ОМТ в течение госпитализации
Непереносимость компонентов ОМТ
Высокая доза диуретиков при поступлении
Лабораторные данные
Почечная дисфункция
Нарушения электролитного обмена
Высокий уровень натрийуритического пептида
Анемия
Инструментальные данные
QRS более 130 мс (без устройства CRT)
Желудочковые нарушения ритма сердца
Снижение ФВ ЛЖ менее 20%
Высокая давление в легочной артерии
Высокое конечное диастолическое давление ЛЖ
Умеренная / тяжелая недостаточность ТК
Расширение НПВ более 21 мм
В-линии (по данным УЗИ легких) более 15
Коморбидность
Сахарный диабет
Клапанная патология сердца
Ишемическая болезнь сердца
Фибрилляция предсердий

Легочная гипертензия
Хрупкость

Часть критериев, отраженных экспертами ЕОК, не изучалась в нашей работе, другая часть, включая коморбидную патологию, не демонстрировала существенного влияния на риск неблагоприятного течения госпитального периода. Единственным статистически значимым и вошедшим в прогностическую модель показателем коморбидности была легочная гипертензия. Влияние ФВ ЛЖ на исход изучалась в количественном виде, а не категориальном, то есть мы продемонстрировали, что снижение на каждый 1% ФВ ЛЖ сопровождается увеличением вероятности резидуального застоя к концу госпитализации. Предикторы, полученные в нашей работе, соотнесены друг к другу для оценки независимой роли. Следующим шагом сформирована модель, позволяющая с высокой степенью чувствительности, специфичности и предсказательной ценности прогнозировать неблагоприятное течение ОДСН. Таким образом, мы впервые в отечественной практике разработали прогностическую модель для определения риска резидуального застоя у больных с ОДСН при ХСНнФВ, характеризующуюся высокой диагностической ценностью (чувствительность и специфичность модели составили 76,0% и 84,4%, соответственно). Нами отмечена высокая негативная предсказательная ценность (NPV) – 86,4 %, которая свидетельствует о высоковероятном протективном свойстве модели. Это значит, что низкий риск (менее 25 баллов) неблагоприятного течения ОДСН прогнозирует возможность достижения компенсации ХСН на госпитальном этапе. Схожих прогностических моделей в литературе нами не найдено.

Одним из основных результатов нашего исследования явилось отсутствие существенного влияния раннего назначения иНГЛТ-2 у больных, госпитализированных по поводу ОДСН, при низкой ФВ ЛЖ на выживаемость и частоту повторных госпитализаций в течение 1 месяца после выписки. Использование иНГЛТ-2 также не продемонстрировало существенного

влияния на значение уровня NT-proBNP через 1 месяц после выписки. В упомянутом мета-анализе (n пациентов = 240), опубликованного нами ранее, также показано отсутствие статистически значимого улучшения при терапии иНГЛТ-2 в ранние сроки у больных с ОДСН [53]. Вместе с тем следует отметить, что основным результатом мета-анализа является демонстрация снижения постгоспитальной смертности в ближайшие сроки после операции в на 38 % (OR = 0,62, 95 % ДИ 0,27 – 1,43, p = 0,772). Такой результат выглядит удовлетворительным и перспективным в плане дальнейшего изучения в крупных исследованиях. В нашей работе при меньшем количестве больных, чем в мета-анализе (суммарно) статистически значимых различий также не достигнуто, а эффективность лечения была схожей – раннее назначение иНГЛТ-2 снижает риск смерти в краткие сроки после выписки (через 1 месяц) на 33 % (OR = 0,67; 95 % ДИ 0,12 – 3,69, p = 1,0) [92]. Результаты мета-анализа и нашего диссертационного исследования, по нашему мнению, в целом демонстрируют обнадеживающие перспективы в улучшении выживаемости в течение первого месяца у пациентов, госпитализированных с ОДСН. Другим результатом мета-анализа и нашей работы явилось отсутствие значимой положительной динамики уровня NT-proBNP на фоне терапии иНГЛТ-2. NT-proBNP является одним из важнейших предикторов прогноза у пациентов с ХСН. В группе иНГЛТ-2, как и в группе контроля уровень NT-proBNP снижался в среднем на 50% [80], [82], [92], [93], [94]. По нашей гипотезе преимущества иНГЛТ-2 в виде улучшения клинического статуса должны были найти свое отражение и в снижении уровня NT-proBNP. Однако полученные результаты демонстрируют практически схожую динамику этого маркера сердечной недостаточности.

Одним из ключевых показателей эффективности лечения ХСН является повторная госпитализация. Повторные госпитализации имеют важное значение не только как фактор риска неблагоприятного прогноза и ухудшения качества жизни больных, но и как фактор экономической эффективности лечения, поскольку требуют больших финансовых затрат [95]. В среднем

частота повторной госпитализации в течение 1 месяца после эпизода ОДСН составляет 20-30 % [19], [32], [96], [97], [98], [99], [100], [101]. В нашем исследовании повторная госпитализация требовалась у 28,6 % больных обеих групп (40 из 140). Сравнительный анализ результатов в двух группах не показал существенных различий по встречаемости повторной госпитализации на фоне лечения иНГЛТ-2 (23,5 % против 35,8 %; ОШ = 0,66; 95 % ДИ 0,39 – 1,12, $p = 0,118$). Однако различия выглядели существенными – частота повторной госпитализации была ниже на 34%. В обеих группах потребовалось существенное увеличение дозы фуросемида, различия в сравнении с исходными дозами (к моменту выписки) были значимы. При этом дозы фуросемида и к моменту выписки, и через 1 месяц были сопоставимы. При сравнении лабораторных результатов существенных различий получено не было – уровень NT-proBNP был ниже в исследуемой группе (1972 (1434-3545) против 2456 (1551-4284) пг/мл, $p = 0,273$) в группе стандартного лечения. В литературе мало исследований посвященных столь ранним конечным точкам. В одной из таких работ К. Чарая и соавт. показали схожую частоту повторных госпитализаций в течение 1 месяца с незначительным преимуществом иНГЛТ-2 (29 % против 35 %, $p = 0,51$), однако требуемые дозы петлевых диуретиков были существенно ниже в группе эмпаглифлозина [80]. В другой работе была выполнена оценка уровня NT-proBNP – авторы показали существенное увеличение разницы (до-после) в уровне пептида в течение месяца на фоне терапии эмпаглифлозином [81]. Использование дапаглифлозина к текущему моменту уже имеет убедительные доказательства для его использования с целью предотвращения повторной госпитализации у больных ХСН независимо от значения ФВ ЛЖ [102], [103], [104]. В нашей работе поставленная задача была схожей с разницей в том, что начало терапии иНГЛТ-2 было более ранним в стадии ОДСН, а не у больных со стабильной ХСН и планирование исследования было выполнено в сроки, предшествующие получению доказательств эффективности лечения препарата.

Анализ влияния терапии иНГЛТ-2 на выживаемость и повторные госпитализации в течение 1 месяца показывает некоторое снижение количества событий на фоне терапии дапаглифлозином. Результаты других исследований демонстрируют схожие результаты, а данные мета-анализа позволяют получить более убедительные выводы [53]. Тем не менее, к настоящему моменту данных в пользу преимуществ терапии иНГЛТ-2 при ОДСН в течение 1 месяца после выписки недостаточно. Исходя из результатов нашего исследования и данных литературы, можно сделать вывод о том, что раннее назначение терапии иНГЛТ-2 у больных с ОДСН в настоящий момент не имеет преимуществ в течение первых 30 суток.

Ключевым результатом нашего исследования было существенно снижение повторной госпитализации и смерти у больных на фоне терапии дапаглифлозином (28,6 % против 58,6 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,57, $p < 0,001$) и повторной госпитализации отдельно (26,5 % против 56,1 %; ОШ = 0,28, 95 % ДИ 0,14 – 0,58, $p < 0,001$). Данные литературы показывают, что положительное влияние иНГЛТ-2 у больных с ОДСН проявляется к 2-3 месяцу после начала терапии. Впервые улучшение прогноза в постгоспитальном периоде у больных с ОДСН на фоне терапии иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина) было показано в пилотной работе EMPA-RESPONSE-AHF. Использование эмпаглифлозина снижало вероятность достижения комбинированной конечной точки (прогрессирование сердечной недостаточности на госпитальном этапе, повторная госпитализация по поводу ХСН и смерть в течение 60 суток) в сравнении с плацебо (10% против 33%, $p = 0,014$) [82]. Исследование EMPULSE явилось логическим продолжением этой работы с включением большего количества пациентов ($n=530$). В этой работе впервые были продемонстрированы 3-месячные результаты наблюдения на фоне терапии иНГЛТ-2 у больных с ОДСН. Авторам удалось продемонстрировать статистически значимое улучшение клинического статуса на фоне терапии эмпаглифлозином у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН (53,9% против 39,7%, $p=0,005$). Общая летальность в течение 90 суток после

госпитализации в группе иНГЛТ-2 была в 2 раза ниже в сравнении с группой плацебо (4,2% против 8,3%) [11]. Субанализ исследования, опубликованный в 2024 году, показал высокую эффективность терапии эмпаглифлозином независимо от ФВ ЛЖ [105]. В другом исследовании, схожем по дизайну, SOLOIST-WHF продемонстрированы результаты назначения иНГЛТ-2 – сотаглифлозина (спустя 5 и более суток после госпитализации). Терапия сотаглифлозином в сравнении с плацебо сопровождалась снижением вероятности развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация/обращения к врачу по поводу ХСН) (51,0 % против 76,3 %, $p < 0,001$; ОШ = 0,67, 95 % ДИ 0,52 – 0,85).

В одном из мета-анализов, куда были включены в том числе упомянутые выше исследования ($n=2824$) с периодом наблюдения 1-12 мес показано, что раннее назначение иНГЛТ-2 снижает общую летальность на 25 % (ОР = 0,75, 95 % ДИ 0,56 – 0,99) и повторных госпитализаций на 46 % (ОР = 0,54, 95 % ДИ 0,44 – 0,66). Встречаемость комбинированного события, включая смерть и повторную госпитализацию, была ниже на 29 % (ОР = 0,71, 95 % ДИ 0,60 – 0,84) [106]. В этой работе впервые получены результаты, демонстрирующие положительный эффект терапии иНГЛТ-2 на выживаемость и риск повторной госпитализации после ОДСН. Важно отметить, высокую гетерогенность исследований с большим разбросом длительности наблюдения (1-12 мес). Кроме того, ограничением для интерпретации исследований, входящих в мета-анализ, может быть непреднамеренное исключение тяжелых больных. Так, в исследовании EMPULSE «окно рандомизации» для включения в группу иНГЛТ-2 составляло от 1 до 5 суток, а в исследовании SOLOIST-WHF больные получали препарата либо перед выпиской, либо в течение 1-2 суток после выписки. Это могло способствовать отсеиванию тяжелой когорты пациентов с ОДСН, включая умерших или больных с ухудшением течения ОДСН. Можно предположить, что использование иНГЛТ-2 в этой группе больных, представляет важный клинический интерес.

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, мы также получили статистически значимые различия по встречаемости повторной госпитализации и смерти. Снижение риска повторной госпитализации, а также комбинированного события в нашей работе и мета-анализе P. Carvalho и соавт. было выше и составляло 72%. Одной из причин более выраженных различий в нашем исследовании может быть ранний старт терапии иНГЛТ-2 с сохранением в исследовании более тяжелых больных, у которых лучше реализуется эффект лечения. Кроме того, в нашем исследовании впервые продемонстрировано, что раннее начало терапии иНГЛТ-2 у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ сопровождается статистически значимым снижением потребности в петлевых диуретиках к третьему месяцу после выписки из стационара.

Дальнейшее изучение результатов исследования было сконцентрировано на группе больных, получающих иНГЛТ-2. Мы выполнили анализ факторов риска неблагоприятных исходов, включая повторную госпитализацию и смерть в течение 3 месяцев наблюдения. Такой акцент на группе больных, получающих квадротерапию был сделан намерено, поскольку стало очевидно, что все больные с ХСНнФВ должны получать иНГЛТ-2 в рамках ОМТ. Следует отметить, что доля больных, получающих ОМТ за время наблюдения выросла с 2,9 % до 69,1 % (в группе 1). По данным литературы доля больных, получающих квадротерапию (все компоненты без учета дозы), не превышает 30 % в нашей стране и 40 % в развитых странах [107], [108], [109], [110]. Известно, что несмотря на ОМТ прогноз у больных ХСНнФВ остается неблагоприятным [12], [46], [111], [112], [113]. Перспективы изучения результатов группе больных, получающих ОМТ, и выделение категории больных, наиболее подверженных неблагоприятному прогнозу, может быть полезным с целью определения остаточного риска и особого внимания к этим больным. Наиболее значимым независимым предиктором неблагоприятного прогноза после выписки в нашем исследовании был ишемический генез кардиомиопатии. Ишемическая

кардиомиопатия является известным фактором риска худшего прогноза в сравнении с неишемическими формами ХСН. Другим фактором риска, установленным в нашем исследовании, был резидуальный застой к концу госпитализации, роль которого подробно обсуждалась нами выше. Мужской пол в нашем исследовании также установлен в качестве предиктора неблагоприятного прогноза у больных с ОДСН. В литературе нет данных указывающих на его аналогичную роль, в то же время следует отметить, что мужской пол относится к традиционным факторам риска атеросклероза и сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Его негативное влияние на вероятность повторных госпитализаций и смерти не рассматривается нами в качестве находки и выглядит закономерным. Еще одним фактором неблагоприятного прогноза, включенным в модель была легочная гипертензия. Этот показатель косвенно свидетельствует о бивентрикулярной ХСН на фоне низкой ФВ ЛЖ, его негативная прогностическая роль наряду с другим признаком патологии правых отделов – трикуспидальной недостаточности продемонстрирована в большом количестве исследований [32], [89]. В отечественной литературе показано, что наиболее грозным предиктором повторной госпитализации у больных с ОДСН является выраженная систолическая дисфункция миокарда ЛЖ, среди других критериев наибольшее влияние имеет перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и гиперурикемия [114]. Выводы, полученные в этих исследованиях, в целом согласуются с нашими данными. Среди зарубежных данных следует выделить результат регистра OPTIMIZE-HF (n=48612). Частота повторной госпитализации после ОДСН составила 29,6 %, а ее предикторы разделены на 5 подгрупп: миокардиальные (ишемическая болезнь сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия и тахикардия), немиокардиальные (обострение ХОБЛ, инфекции), личностные особенности (низкая приверженность, несоблюдение диеты, курение, злоупотребление алкоголем), ятрогенные факторы (нестероидные противовоспалительные

средства) и системные факторы (отсутствие преемственности в лечении пациентов) [72], [115].

Прогностическая шкала неблагоприятного течения ОДСН у больных с ХСНнФВ, основанная на клинических и физикальных признаках (таблица №18), была предложена А.Р. Ambrosy и соавт. в 2013 году [73]. В своей работе авторы продемонстрировали возможности использования шкалы (более 3 баллов в сумме) как прогностического маркера в клинической практике; положительные результаты использования подобной шкалы были получены и в других работах [74]. Площадь под ROC-кривой составила 0,8 в данном исследовании [73].

Таблица 18 – Шкала оценки симптомов и признаков ХСН. Адаптирована из [73]

Характеристика	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Одышка	Нет	Редко	Часто	Постоянно
Ортопноэ	Нет	Редко	Часто	Постоянно
Усталость	Нет	Редко	Часто	Постоянно
ЦВД, см вод.ст.	Менее 6	6-9	10-15	Более 15
Влажные хрипы	Нет	Редкие	Менее 50% легких	Более 50% легких
Отеки	Нет/следы	Легкие	Умеренные	Выраженные

Примечание: ЦВД – центральное венозное давление

Схожая прогностическая модель сформулирована в апостериорном анализе исследований DOSE-AHF и CARRESS-HF в 2016 году. Авторы использовали 2 критерия:

1. Ортопноэ (да – 2 балла, нет – 0 баллов)
2. Отеки нижних конечностей (2 – выраженные, 1 – умеренные, 0 – нет/следовые).

При оценке результатов продемонстрировано, что больные с 0 баллов имели меньшую летальность в течение 60 суток, частоту повторной госпитализации и незапланированных визитов в сравнении с больными 1-2 баллами и 3-4 баллами (50 % против 52 % против 68 %, $p = 0,038$). Интересно, что часть больных без признаков застойных явлений ХСН к концу госпитализации имели 1-2 балла (27 %) и 3-4 балла (38 %) [74].

Считается, что клиническая оценка явлений ХСН имеет как преимущества, так и недостатки. С одной стороны она не требует дополнительных лабораторно-инструментальных обследований, а с другой – точность определения физикальных данных является субъективной и может сильно варьировать, а их диагностическая ценность имеет высокую погрешность [116], [117]. В связи с этим мы в своей работе дополнительно включили в модель объективные критерии ХСН. Среди наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения ХСН мы выделили следующие четыре, перечисленные по степени значимости с учетом взаимной коррекции: ишемический генез ХСН (ОШ = 4,88, 95% ДИ 1,43 – 16,6, $p = 0,011$), резидуальный застой к концу госпитализации (ОШ = 2,87, 95% ДИ 0,81 – 10,2, $p = 0,104$), мужской пол (ОШ = 5,21, 95% ДИ 0,52 – 52,2, $p = 0,160$) и легочная гипертензия (ОШ = 1,95, 95% ДИ 0,56– 6,78, $p = 0,292$). Мы впервые объединили эти критерии в единую прогностическую модель и получили высокую диагностическую ценность, площадь по ROC-кривой составила ($0,854 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,782 – 0,926.), что было выше чем у модели A.P. Ambrosy. «Ручное» использование модели в нашей работе упрощено, для каждого из используемых предикторов даны баллы, что существенно упрощает использование модели в рутинной клинической практике. Использование отрезного значения с учетом взвешенного влияния предикторов позволяет прогнозировать высокий риск повторной госпитализации и смерти у больных ОДСН при ХСНнФВ с высокой чувствительностью и специфичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, следует отметить, что целью нашего исследования явилось определение роли дапаглифлозина в лечении больных с ОДСН и определении предикторов неблагоприятного течения сердечной недостаточности на госпитальном этапе и после выписки из стационара. Прием дапаглифлозина не показал статистически значимого снижения вероятности развития неблагоприятного исхода на госпитальном этапе – резидуального застоя к концу госпитализации. Вероятно, терапия дапаглифлозином не влияет на течение ОДСН в краткие сроки, в то же время следует отметить, что количество исследуемых в нашей работе было небольшим, что не позволяет достоверно судить о его роли. Учитывая некоторую тенденцию к улучшению клинического статуса при использовании иНГЛТ-2 в данной группе больных, мы считаем необходимым проведение дополнительных исследований с увеличением количества больных и длительности наблюдения.

Резидуальный застой является одной из главных проблем лечения ОДСН. Встречаемость резидуального застоя в нашем исследовании и по данным литературы составляет не менее трети больных. Эта группа формирует прогностически наиболее неблагоприятную категорию больных и требует пристального внимания со стороны врачей. Важнейшей составляющей оптимального лечения больных с ОДСН на госпитальном этапе, независимо от достижения компенсации, является инициация ОМТ, куда включены иНГЛТ-2. Несмотря на отсутствие эффекта дапаглифлозина на госпитальном этапе, его ранее назначение выглядит уместным ввиду высокого профиля его безопасности у больных с ОДСН, как компонента ОМТ.

Эффективность иНГЛТ-2 у больных с ОДСН, по-видимому, начинает проявляться спустя 2-3 месяца и далее. Результаты нашего исследования и ряда других, включая исследования последних лет (DICTATE ANF) показывают, что в течение первых 30 дней терапия дапаглифлозином не улучшает исходы, однако уже на 90-е сутки после выписки различия в эффективности становятся очевидны. Следует отметить, что в ранее

упомянутых исследованиях EMPULSE и EMPA-RESPONSE-AHF достижение статистически значимых различий также регистрировалось спустя 90 и 60 суток, соответственно. Принимая во внимание полученные результаты нашей работы, а также результаты других исследований мы ожидаем, что в арсенале врачей неотложной кардиологии появится дополнительная возможность улучшения клинического статуса и прогноза больных.

ВЫВОДЫ

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

2. Увеличение уровня NT-proBNP и мочевины крови, уменьшение ФВ ЛЖ и наличие легочной гипертензии при поступлении являются независимыми предикторами резидуального застоя к концу госпитализации (неблагоприятного течения) и формируют когорту больных высокого риска. Использование дапаглифлозина в этой группе больных не продемонстрировало улучшения госпитальных результатов (76,9 % против 66,7 %, $p = 0,544$)

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

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

5. Ишемическая КМП (3 балла), резидуальный застой к концу госпитализации (2 балла), мужской пол (2 балла) и легочная гипертензия (1

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапия дапаглифлозином может быть начата у больных с ОДСН при низкой ФВ ЛЖ в течение первых 24 часов при стабильной гемодинамике вне зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и при отсутствии острых сердечно-сосудистых событий, тяжелой дыхательной, почечной, печеночной недостаточности и острой инфекционной патологии с целью улучшения краткосрочного прогноза, снижения риска летальности и повторных госпитализаций, а также снижения потребности в петлевых диуретиках в течение 3 месяцев после выписки

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NPV – негативная предсказательная ценность
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуритического мозгового гормона
NYHA – Нью-Йоркская классификация
PPV – позитивная предсказательная ценность
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ББ – бета-блокаторы
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
БРАН – блокаторы рецепторов ангиотензина/неприлизина
ДИ – доверительный интервал
ЕОК – Европейское общество кардиологов
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы
ИМ – инфаркт миокарда
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
РААС – ренин-ангиотензин альдостероновая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ – фракция выброса
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, PM Becher, LH Lund [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2023 – Vol. 118 – № 17 – P.: 3272-3287. doi:10.1093/cvr/cvac013.
2. Резник Е.В. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // *Архивъ внутренней медицины* – 2018 – Т. 8 – № 2 – С.:85-99. doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99
3. Doughty RN. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis / RN Doughty, R Cubbon, J Ezekowitz [et al.] // *Eur Heart J* – 2013 – Vol. 33 – № 14 – P.: 1750-7. doi/10.1093/eurheartj/ehr254
4. McMurray JJV. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / JJV McMurray, S Adamopoulos, SD Anker [et al.] // *Eur Heart J* – 2012 – Vol. 33 – № 14 – P.: 1787-847. doi/10.1093/eurheartj/ehs104
5. McMurray JJV. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / JJV McMurray, SD Solomon, SE Inzucchi [et al.] // *Engl J Med* – 2019 – Vol. 381 – № 21 – P.: 1995-2008. doi/10.1056/NEJMoa1911303
6. Miró Ò. BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure / O. Miro, C. Muller, FJ Martin-Sanchez [et al.] // *Clin Res Cardiol* – 2016 – Vol. 105 – № 12 – P.:1021-9. doi: 10.1007/s00392-016-1014-9
7. Prins KW. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. A Systematic Review and Meta-Analysis / KW Prins, JM Neill, JO Tyler [et al.] // *JACC Hear Fail* – 2015 – Vol. 3 – № 8 – P.:647-53. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
8. Pelayo J. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II

receptor blockers and outcomes in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. / J. Pelayo, KB Lo, E Peterson [et al.] // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2021 – Vol. 19 – № 11 – P.:1037–43. doi.org/10.1080/14779072.2021.2004121

9. Tamaki Y. Lower In-Hospital Mortality With Beta-Blocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y Tamaki, H Yaku, T Morimoto [et al.] // J Am Heart Assoc – 2021 – Vol. 10 – № 13. doi/10.1161/JAHA.120.020012

10. Bhatt DL. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure / DL Bhatt, M Szarek, PG Steg [et al.]. // N Engl J Med – 2021 – Vol. 384 – № 2 – P.: 117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183

11. Voors AA. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial / AA Voors, CE Angermann, JR Teerlink [et al.] // Nat Med – 2022 – Vol. 28 – № 3 – P.: 568-74.

12. Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и соавт.] // Российский кардиологический журнал – 2020 – Т. 25 – № 11 – С.311-374. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083

13. Шляхто Е.В. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и соавт.] // Российский кардиологический журнал – 2023 – Т. 28– № 6 – С.7-14. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456

14. Mamas MA. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland / MA Mamas, M Sperrin, MC Watson [et al.] // Eur J Heart Fail – 2017 – Vol. 19 – № 9 – P.: 1095-104

15. Jones NR. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis / NR Jones, AK Roalfe, I Adoki

[et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019 – Vol. 21 – № 11 – P.: 1306-25

16. Поляков Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков [и соавт.] // Кардиология – 2021 – Т. 61 – № 4 – С.: 4-14. doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628

17. Eguchi S. Burden of Repeated Hospitalizations on Patients with Heart Failure: An Analysis of Administrative and Claims Data in Japan / S Eguchi, Y Morita, H Mitani [et al.] // Drugs Real World Outcomes – 2022 – Vol. 9 – № 3 – P.: 377-89. doi: 10.1007/s40801-022-00315-5.

18. Madelaire C. Burden and Causes of Hospital Admissions in Heart Failure During the Last Year of Life / C. Madelaire, F. Gustafsson, SL Kristensen [et al.] // JACC Hear Fail – 2019 – Vol. 7 – № 7 – P.: 561-70. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.018.

19. Арутюнов А.Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. / Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. [и соавт.] // Кардиология – 2015 – № 5 – С.: 12-21.

20. Hollenberg SM. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure / SM Hollenberg, L Warner Stevenson, T Ahmad [et al.] // J Am Coll Cardiol – 2019 – Vol. 74 – № 15 – P.: 1966-2011.

21. McMurray JJV. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure / JJV McMurray, M Packer, AS Desai [et al.] // N Engl J Med – 2014 – Vol. 371 – № 11 – P.: 993-1004. doi/10.1056/NEJMoa1409077

22. Fitchett D. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. / D Fitchett, B Zinman, C Wanner [et al.] // Eur Heart J – 2016 – Vol. 37 – № 19 – P.: 1526-34. doi/10.1093/eurheartj/ehv728

23. Neal B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2

Diabetes. / B Neal, V Perkovic, KW Mahaffey [et al.] // N Engl J Med – 2017 – Vol. 377 – № 7 – P.: 644-57. doi/10.1056/NEJMoa1611925

24. Neal B. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials / B Neal, V Perkovic, KW Mahaffey [et al.] // Diabetes Obes Metab – 2017 – Vol. 19 – № 7 – P.: 926-935. doi: 10.1111/dom.12924

25. Rajasekeran H. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. / H Rajasekeran, Y Lytvyn, DZI Cherney. // Kidney Int – 2016 – Vol. 89 – № 3 – P.:524–6.

26. Zhao L. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. / L Zhao, W Guo, W Huang [et al.] // Diabetes Res Clin Pract – 2022 – № 187. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871

27. Anker SD. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. / SD Anker, J Butler, G Filippatos [et al.] // N Engl J Med – 2021 – Vol. 385 – № 16 – P.: 1451-61. doi/10.1056/NEJMoa2107038

28. Vaduganathan M. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials / M Vaduganathan, BL Claggett, PS Jhund [et al.] // Lancet – 2020 – Vol. 396 – № 10244 – P.: 121-8.

29. Seferović PM. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. / PM Seferovic, G Fragasso, M Petrie [et al.] // Eur J Heart Fail – 2020 – Vol. 22 – № 11 – P.: 1984-6. doi/10.1002/ejhf.2026

30. Kitakata H. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: A report from a Japanese multicenter registry / H Kitakata, T Kohno, S Kohsaka [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020 – Vol. 9 – № 10. doi: 10.1161/JAHA.119.014949.

31. Njoroge JN. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure / JN Njoroge, JR Teerlink. // Circ Res. – 2021 – Vol. 128 – № 10 – P.:1468–86.

32. Chioncel O. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry / O Chioncel, A Mebazaa, AP Maggioni [et al.] – 2019 – Vol. 21 – № 11 – P.: 1338-52. doi/10.1002/ejhf.1492

33. Сакалаускене Г. Фармакологические свойства петлевых диуретиков и их клинические эффекты / Г. Сакалаускене, Г. Цивинскене, А. Антушекас, П. Цивинскас // Кардиология – 2018 – Т. 58 – № 1 – С.:72-83. doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10084

34. Mullens W. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W Mullens, K Damman, V Harjola [et al.] // Eur J Heart Fail – 2019 – Vol. 21 – № 2 – P.: 137-55. doi/10.1002/ejhf.1369

35. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и соавт.] // Кардиология – 2018 – Т. 17 – № S6 – С.:1-164. doi.org/10.18087/cardio.2475

36. Felker GM Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure / GM Felker, KL Lee, DA Bull [et al.] // N Engl J Med – 2011 – Vol. 364 – № 9 – P.:797–805. doi/10.1056/NEJMoa1005419

37. Felker GM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure / GM Felker, DH Ellison, W Mullens [et al.]. // J Am Coll Cardiol – 2020 – Vol. 75 – № 10. P.:1178–95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.

38. Cox ZL. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial / ZL Cox, R Hung, DJ Lenihan [et al.] // JACC Hear Fail – 2020 – Vol. 8 – № 3 – P.: 157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012

39. Jentzer JC. Combination of Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics

in Heart Failure / JC Jentzer, TA DeWald, AF Hernandez // J Am Coll Cardiol – 2010 – Vol. 56 – № 19 – P.:1527-34.

40. Bart BA. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / BA Bart, SR Goldsmith, KL Lee [et al.] // N Engl J Med – 2012 – Vol. 367 – № 24 – P.: 2296-304. doi/abs/10.1056/NEJMoa1210357

41. Butler J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure / J Butler, KJ Anstrom, GM Felker [et al.] // JAMA Cardiol – 2017 – Vol. 2 – № 9 – P.:950-958. doi=10.1001/jamacardio.2017.2198

42. Mullens W. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload / W Mullens, J Dauw, P Martens [et al.] // N Engl J Med – 2022 – Vol. 387 – № 13 – P.:1185-95. doi/10.1056/NEJMoa2203094

43. Goyfman M. Combined aquaretic and diuretic therapy in acute heart failure / M Goyfman, P Zamudio, K Jang [et al.] // Int J Nephrol Renovasc Dis – 2017 – № 10 – P.: 129-34. doi: 10.2147/IJNRD.S135660.

44. Packer M. Great Debate: SGLT2 inhibitors should be first-line treatment in heart failure with reduced ejection fraction / M Packer, JGF Cleland, J Bauersachs // Great Eur Heart J – 2024 – Vol. 45 – № 25 – P.:2186–96.

45. Mebazaa A. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial / A. Mebazaa, B Davison, O Chioncel [et al.] // Lancet – Vol. 400 – № 10367 – P.:1938–52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1

46. McDonagh TA. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / TA McDonagh, M Metra, M Adamo [et al.] // Eur Heart J – 2023 – Vol. 44 – № 37 – P.:3627–39. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195

47. Boorsma EM. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure / EM Boorsma, JC Beusekamp, JM ter Maaten [et al.] // Eur J Heart Fail – 2021 – Vol. 23 – № 1 – P.: 68-78. doi/10.1002/ejhf.2066

48. Cardoso R. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart

failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis / R Cardoso, FP Graffunder, CMP Ternes [et al.] // Elsevier – 2021 – № 36. doi: 10.1016/j.eclim.2021.100933

49. Ul Amin N. SGLT2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / N Ul Amin, F Sabir, T Amin // Healthc. – 2022 – Vol. 10 – № 12 – P.: 2356

50. Salah HM. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / HM Salal, SJ Al'Aref, MS Khan [et al.] // Cardiovasc Diabetol – 2022 – Vol. 21 – № 1 – P.:1-20. doi: 10.1186/s12933-022-01455-2.

51. Лаптева А.Е. Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем? / А.Е. Лаптева, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - № 4. - С.: 565-571. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201449

52. Yeoh SE. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics / SE Yeoh, J Osmanska, MC Petrie [et al.] // Eur Heart J. – 2023 – Vol. 44 – № 31 – P.:2966–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehad341.

53. Омаров О.М. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (систематический обзор и метаанализ) / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний – 2023 – Т. 11 – № 39 – С.:50-58. doi: 10.24412/2311- 1623-2023-37-50-58

54. Fonseca-Correa JI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. / JI Fonseca-Correa, R Correa-Rotter – Front Med – 2021 – Vol. 20 – № 8 – P.:1-7. doi.org/10.3389/fmed.2021.777861

55. Abdul-Ghani MA. Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans. / MA Abdul-Ghani, RA DeFronzo, L Norton – Diabetes – 2013 – Vol. 62 – № 10 – P.:3324–8. doi: 10.2337/db13-0604.

56. Lambers Heerspink HJ. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes / HJ Lambers Heerspink, D de Zeeuw, L Wie [et al.] // Diabetes, Obes Metab – 2013 – Vol. 15 – № 9 – P.:853-62. doi/10.1111/dom.12127

57. Волков В.С. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии / В.С. Волков, А.П. Тофило // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2010 – Т. 9 – № 7 – С.:105-111

58. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024

59. Ferrannini E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. / E Ferrannini, M Mark, E Mayoux – Diabetes Care – 2016 – Vol. 39 – № 7 – P.:1108–14. doi: 10.2337/dc16-0330

60. Packer M. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload / M Packer, SD Anker, J Butler [et al.] // J Am Coll Cardiol – 2021 – Vol. 77 – № 11 – P.:1381-92. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.

61. Chioncel O. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O Chioncel, A Mebazaa, V Harjola [et al.] // Eur J Heart Fail – 2017 – Vol. 19 – № 10 – P.:1242-1254. doi/10.1002/ejhf.890

62. Butt JH. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort / JH Butt, EL Fosbøl, TA Gerds [et al.] // Eur J Heart Fail – 2020 – Vol. 22 – № 10 – P.:1777-85. doi/10.1002/ejhf.1800

63. Косицына И.В. Новые возможности в лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности / И.В. Косицына, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач [и соавт.] // Кардиологический вестник – 2014 – Т. 9 – № 2 – С.:68-74.

64. Кобалава Ж.Д. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Б.К. Сарлыков [и соавт.] – Российский кардиологический

65. Rubio-Gracia J. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure / J Rubio-Gracia, BG Demissei, JM ter Maaten [et al.] – Int J Cardiol – 2018 – Vol. 258 – № 1 – P.:185–91. doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.018

66. Saito Y. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y Saito, M Kato, K Nagashima [et al.] // Circ J – 2018 – Vol. 82 – № 7 – P.:1822-9. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1344

67. Bozkurt B. Targets for Success in Treatment of Patients Hospitalized for Heart Failure. / B Bozkurt // JACC Hear Fail. – 2022 – Vol. 10 – № 10 – P.:782–4. doi: 10.1016/j.jchf.2022.09.001

68. Bozkurt B. Successful Decongestion as a Clinical Target, Performance Indicator, and as a Study Endpoint in Hospitalized Heart Failure Patients. / B Bozkurt // JACC Hear Fail. – 2023 – Vol. 11 – № 1 – P.:126–9. doi: 10.1016/j.jchf.2022.12.001.

69. Cooper L. Patients hospitalized with acute heart failure, worsening renal function, and persistent congestion are at high risk for adverse outcomes despite current medical therapy / L Cooper, A DeVore, J Cowger [et al.] // Clin Cardiol – 2023 – Vol. 46 – № 10 – P.:1163–72. doi/10.1002/clc.24080

70. Girerd N. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey / N Girerd, MF Seronde, S Coiro [et al.] – JACC Hear Fail – 2018 – Vol. 6 – № 4 – P.:273–85. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023

71. Metra M. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function / M Metra, B Davison, L Bettari [et al.] // Circ Hear Fail. – 2012 – Vol. 5 – № 1 – P.:54–62. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413

72. O'Connor CM. Demographics, Clinical Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Observations From the IMPACT-HF Registry / CM O'Connor, WG Stough, DS Gallup [et al.] // J Card Fail

– 2005 – Vol. 11 – № 3 – P.:200–5. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.08.160

73. Ambrosy AP. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial / AP Ambrosy, PS Pang, S Khan [et al.] // Eur Heart J. – 2013 – Vol. 34 – № 11 – P.:835–43. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444.

74. Lala A. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure insights from diuretic optimization strategy evaluation in acute decompensated heart failure (DOSE-AHF) and cardiorenal rescue study in acute decompensated heart / A Lala, SE McNulty, RJ Mentz [et al.] // Circ Hear Fail. – 2015 – Vol. 8 – № 4 – P.:741–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957

75. Wattad M. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure / M Wattad, W Darawsha, A Solomonica [et al.] // Am J Cardiol. – 2015 – Vol. 115 – № 7 – P.:932–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.019.

76. Beloto-Silva O. Glucose-induced regulation of NHEs activity and SGLTs expression involves the PKA signaling pathway / O Beloto-Silva, UF Machado, M Oliveira-Souza // J Membr Biol. – 2011 – Vol. 239 – № 3 – P.:157–65. doi: 10.1007/s00232-010-9334-6.

77. Aronson PS. Role of ion exchangers in mediating NaCl transport in the proximal tubule / PS Aronson // Kidney Int. – 1996 – Vol. 49 – № 6 – P.:1665–70. doi: 10.1038/ki.1996.243.

78. Palmer LG. Integrated control of na transport along the nephron / LG Palmer, J Schnermann // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015 – Vol. 10 – № 4 – P.:676–87. doi: 10.2215/CJN.12391213.

79. Абдуллаев О.А. 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 / О.А. Абдуллаев, А.Г. Арутюнов, Д.П. Верещак [и соавт.] // Российский кардиологический журнал – 2024 – Т. 29 – № 2 – С.:86-97. doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5602.

80. Charaya K. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study / K Charaya, D Shchekochikhin, D Andreev [et al.] // Open Hear – 2022 – Vol. 9 – № 1. doi/10.1136/openhrt-2021-001936

81. Schulze PC. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF) / , PC Schulze, J Bogoviku, J Westphal [et al.] // Circulation – 2022 – Vol. 146 – № 4 – P.:289–98. doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038

82. Damman K. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF) / K Damman, JC Beusekamp, EM Boorsma [et al.] // Eur J Heart Fail – 2020 – Vol. 22 – № 4 – P.:713–22. doi/10.1002/ejhf.1713

83. Посакалова А.Е. Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка / А.Е. Посакалова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Consilium medicum. – 2023 – Т. 25 – № 4 – С.:259-265. doi.org/10.26442/20751753.2023.4.202263

84. Cox ZL. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure / ZL Cox, SP Collins, GA Hernandez [et al.] // J Am Coll Cardiol – 2024 – Vol. 83 – № 14 – P.:1295–306. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.009.

85. Омаров О.М. Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование / О.М. Омаров, Г.Г. Арабидзе, З.С. Шогенов, Е.А. Петрик // CardioСоматика – 2024 – Т. 15 – № 1 – С.:31-40

86. Januzzi JL. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study / JL Januzzi, CA Camargo, S Anwaruddin [et al.] // Am J Cardiol. – 2005 – Vol. 95 – № 8 – P.:948–54. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.

87. Castiglione V. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V Castiglione, A Aimo, G Vergaro [et al.] // Heart Fail Rev – 2022 – Vol. 27 – № 2 – P.:625–43. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.

88. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients / JL Januzzi, R van Kimmenade, J Lainchbury [et al.] // Eur Heart J – 2006 – 27 – № 3 – P.:330–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.

89. Metra M. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC / M Metra, M Adamo, D Tomasoni [et al.] // Eur J Heart Fail – 2023 – Vol. 25 – № 7 – P.:1115-31. doi/10.1002/ehf.2888

90. Duan S. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis / S Duan, Y Li, P Yang // Front Cardiovasc Med – 2023 – № 10. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884

91. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure / A Kazory // Am J Cardiol. – 2010 – Vol. 106 – № 5 – P.:694–700. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.024

92. Омаров О.М. Ранние результаты терапии ингибитором НГЛТ-2 дапаглифлозином у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Г.Г. Арабидзе, О.М. Омаров, З.С. Шогенов, Е.А. Петрик // Медицинский вестник МВД – 2024 – № 131 – С.: 57-67.

93. Thiele K. Empagliflozin reduces markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure / K Thiele, M Rau, NUK Hartmann [et al.] // ESC Hear Fail – 2022 – Vol. 9 – № 4 – P.:2233-8. doi/10.1002/ehf2.13955

94. Tamaki S. 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 / S Tamaki, T Yamada, T Watanabe [et al.] // *Circ Hear Fail* – 2021 – Vol. 14 – № 3 – P.:327-38. doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048

95. Недогода С.В. Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина у больных хронической сердечной недостаточностью по всему спектру фракции выброса / С.В. Недогода, Саласюк А.С., Барыкина И.Н. [и соавт.] // *Российский кардиологический журнал* – 2023 – Т. 28 – № 6 – С.:108-118. doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5475

96. Dharmarajan K. Diagnoses and Timing of 30-Day Readmissions After Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia / K Dharmarajan, AF Hsieh, Z Lin [et al.] // *JAMA* – 2013 – Vol. 309 – № 4 – P.:355-63. doi: 10.1001/jama.2012.216476

97. Follath F. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF) / F Follath, MB Yilmaz, JF Delgado [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011 – Vol. 37 – № 4 – P.:619-26 doi: 10.1007/s00134-010-2113-0.

98. Altibi AM. Readmission-free period and in-hospital mortality at the time of first readmission in acute heart failure patients—NRD-based analysis of 40,000 heart failure readmissions / AM Altibi, G Prousi, M Agarwal [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2021 – Vol. 26 – № 1 – P.:57–64. doi: 10.1007/s10741-019-09912-z.

99. Савина Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности. Современное состояние проблемы / Н. Савина, А. Сеничкина // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2018. – № 2. – С.:107-121.

100. Farmakis D. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention / D Farmakis, J Parissis, J Lekakis, G Filippatos // *Rev Española Cardiol (English Ed)* – 2015 – Vol. 68 – № 3 – P.:245-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.11.004.

101. Kociol RD. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries / RD

Kociol, BG Hammill, GC Fonarow [et al.] // Am Heart J – 2010 – Vol. 160 – № 5 – P.:885-92. doi: 10.1016/j.ahj.2010.07.020.

102. Jhund PS. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF / PS Jhund, P Ponikowski, KF Docherty [et al.] // Circulation – 2021 – Vol. 143 – № 20 – P.:1962–72. doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053659

103. Solomon SD. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction / SD Solomon, JJV McMurray, B Claggett // N Engl J Med – 2022 – Vol. 387 – № 12 – P.:1089-98. doi/10.1056/NEJMoa2206286

104. Butt JH. Dapagliflozin and Timing of Prior Heart Failure Hospitalization / JH Butt, PS Jhund, KF Docherty [et al.] // JACC Hear Fail – 2024 – Vol. 12 – № 9 – P.:1586-1599. doi: 10.1016/j.jchf.2024.01.018.

105. Tromp J. Treatment effects of empagliflozin in hospitalized heart failure patients across the range of left ventricular ejection fraction - Results from the EMPULSE trial / J Tromp, MN Kosiborod, CE Angermann [et al.] // Eur J Heart Fail – 2024 – Vol. 26 – № 4 – P.:963-70. doi/10.1002/ejhf.3218

106. Carvalho PEPP. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / PEP Carvalho, TMA Veiga, AC Simões e Silva [et al.] // Clin Res Cardiol – 2023 – Vol. 112 – № 8 – P.:1044–55. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2.

107. Шаварова Е.К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е.К. Шаварова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян [и соавт.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2016 – Т. 12 – № 6 – С.:631-637. doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637

108. Шляхто Е.В. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и соавт.]

// Российский кардиологический журнал – 2023 – Т. 28– № 10 – С.93-103.
doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593.

109. Pagnesi M. Uptitrating Treatment After Heart Failure Hospitalization Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction / M Pagnesi, M Metra, A Cohen-Solal // J Am Coll Cardiol. – 2023 – Vol. 81 – № 22 – P.:2131–44. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.426.

110. Greene SJ. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / SJ Greene, J Butler, NM Albert // J Am Coll Cardiol – 2018 – Vol. 72 – № 4 – P.:351-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.

111. Maggioni AP. EUR Observational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / AP Maggioni, U Dahlström, G Filippatos [et al.] // Eur J Heart Fail – 2010 – Vol. 12 – № 10 – P.:1076-84. doi/10.1093/eurjhf/hfq154

112. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure / VL Roger // Circ Res – 2013 – Vol. 113 – № 6 – P.:646–59. doi/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268

113. Yancy CW. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinic / CW Yancy, M Jessup, B Bozkurt [et al.] // Circulation – 2016 – Vol. 134 – № 13 – P.:1476-1488. doi/10.1161/CIR.0000000000000435

114. Гладких А. Факторы риска повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью / А. Гладких, Н. Савина, С. Кудинова [и соавт.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 4. – С.:83-86.

115. O'Connor CM. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / CM O'Connor, WT Abraham, NM Albert // Am Heart J – 2008 – Vol. 156 – № 4 – P.:662–73. doi: 10.1016/j.ahj.2008.04.030.

116. Stevenson LW. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure / LW Stevenson // JAMA J Am Med Assoc. – 1989 – Vol. 261 – № 6 – P.:884–8.

117. Gheorghiade M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine / M Gheorghiade, F Follath, P Ponikowski [et al.] // Eur J Heart Fail – 2010 – Vol. 12 – № 5 – P.:423–33. doi/10.1093/eurjhf/hfq045