

# Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка

А.Е. Посакалова<sup>1</sup>, С.Н. Насонова<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>✉1,2</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологического профиля. При этом острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью пациентов.

**Цель.** Оценить безопасность раннего назначения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина у пациентов с ОДХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Представлены результаты применения стандартной терапии ХСН и активной диуретической терапии в сочетании с дапаглифлозином в дозе 10 мг у 43 пациентов с ОДХСН стадии 2А и выше II–IV функционального класса. В основном в исследование включены пациенты мужского пола – 39 (90,7%) человек, средний возраст составил 60±12 лет (56–63), СД 2 наблюдался у 14 (32,6%) пациентов. Дапаглифлозин в среднем назначался на 2-й день (1–3) от поступления в стационар. Анализировались показатели в момент включения в исследование и при достижении компенсации ХСН.

**Результаты.** Медиана дней, проведенных в стационаре, составила 7 дней (6–10). В ходе лечения статистически значимо повышалась ФВ ЛЖ – с 27±6 до 30±7% ( $p<0,001$ ) и снижался уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида: до лечения – медиана 3700 пг/мл (1745–5331), после – 1366 пг/мл (1025–2878);  $p=0,007$ . Снижение маркера отмечалось у 90% пациентов. Гипотония (снижение систолического артериального давления – АД менее 90 мм рт. ст.) наблюдалась у 10 (23,3%) пациентов. Установлено статистически значимое снижение АД: систолическое и диастолическое АД до лечения – 114 мм рт. ст. (100–126) и 70 мм рт. ст. (70–80), при достижении компенсации – 110 мм рт. ст. (98–120) и 70 мм рт. ст. (61–78);  $p=0,047$  и  $p=0,013$  соответственно. Увеличение гематокрита в процессе госпитализации также оказалось статистически значимым – с 43,5±3,6 до 46,1±4,9% ( $p<0,001$ ) – и обнаруживалось у 67% пациентов. Острое почечное повреждение (снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле CKD-EPI на 25% и более развилось у 4 (9,3%) пациентов. При этом не отмечено снижения СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В процессе госпитализации не обнаружено статистически значимого снижения уровня СКФ и увеличения уровня креатинина ( $p=0,214$  и  $0,173$  соответственно). На фоне приема дапаглифлозина инфекции мочевыводящих путей наблюдались у 1 (2,3%) пациента, транзиторная гипогликемия – у 2 (4,7%) пациентов, что не потребовало отказа от лечения препаратом. Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции, синкопальные состояния, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин.

**Заключение.** Можно заключить, что дапаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ОДХСН независимо от наличия или отсутствия СД 2.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин

**Для цитирования:** Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):259–265. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202263

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет значимую проблему для современного здравоохранения, учитывая ее широкую распространенность – данное состояние диагностировано у 1–2% взрослого населения [1]. Неблагоприятный прогноз этой группы па-

циентов определяется как в зарубежных исследованиях – после постановки диагноза 5-летняя смертность достигает 67%, так и в отечественных публикациях. Так, по данным эпидемиологического исследования европейской части России, медиана времени дожития при ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 8,4 (95% доверительный

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Посакалова Анастасия Евгеньевна** – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

**Насонова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Anastasiya E. Poskakalova** – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

**Svetlana N. Nasonova** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Sergey N. Tereshchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

# Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction

Anastasiya E. Poskagalova<sup>1</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>1,2</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Chronic heart failure (CHF) is an immediate cardiovascular problem. At the same time, acute decompensated heart failure (ADHF) is associated with an extremely unfavorable prognosis and low survival of patients.

**Aim.** To evaluate the safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin early administration in patients with ADHF with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) regardless of type 2 diabetes mellitus (diabetes).

**Materials and methods.** We used standard CHF therapy and intravenous diuretic therapy in combination with 10 mg dapagliflozin in 43 patients with NYHA class II–IV ADHF. The study mainly included 39 (90.7%) male patients, the mean age was 60±12 years (56–63), diabetes was in 14 (32.6%) patients. Dapagliflozin was prescribed by a mean of 2 days (1–3) from admission to the hospital. The parameters were analyzed at the time of inclusion in the study and when CHF compensation was achieved.

**Results.** The median of the length of hospital stay was 7 days (6–10). LVEF significantly increased during hospitalization from 27±6 to 30±7% ( $p<0.001$ ) and the level of NT-proBNP decreased: from 3700 pg/ml (1745–5331) to 1366 pg/ml (1025–2878);  $p=0.007$ . A decrease in the marker was observed in 90% of patients. Hypotension (decrease in systolic blood pressure – BP less than 90 mmHg) was observed in 10 (23.3%) patients. A statistically significant decrease in BP was found: systolic and diastolic BP on admission was 114 mmHg (100–126) and 70 mmHg (70–80), respectively, when CHF compensation was achieved – 110 mmHg (98–120) and 70 mmHg (61–78);  $p=0.047$  and  $p=0.013$ , respectively. The increase in hematocrit during hospitalization was also statistically significant – from 43.5±3.6 to 46.1±4.9% ( $p<0.001$ ) and this was found in 67% of patients. A total of 4 (9.3%) patients had acute renal injury (decrease in estimated glomerular filtration rate – GFR by 25% or more). At the same time, there was no decrease in GFR of less than 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. There was no statistically significant decrease in GFR and an increase in creatinine levels during hospitalization ( $p=0.214$  and 0.173, respectively). Urinary tract infections were observed in 1 (2.3%) patient, transient hypoglycemia – in 2 (4.7%) patients, which did not lead to the discontinuation of dapagliflozin. Diabetic ketoacidosis, allergic reactions, syncope, lower extremity amputations were not observed in patients taking dapagliflozin.

**Conclusion.** It can be concluded that dapagliflozin has a favorable safety profile when used in patients with ADHF, regardless of the presence or absence of diabetes.

**Keywords:** acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dapagliflozin

**For citation:** Poskagalova AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):259–265. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202263

интервал – ДИ 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года [2]. Прогноз пациентов с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН) еще более неутешительный: внутрибольничная летальность составляет от 4 до 10%, летальность в течение одного года – около 30% [3, 4].

Безопасность и эффективность терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT-2) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности оценивались в работах с эмпаглифлозином (EMPA-RESPONSE-AHF, EMPULSE, группой ученых из Японии, EMPAG-HF) [5–9], сотаглифлозином (SOLOIST-WHF) [10]. Кроме того, в 2022 г. опубликован метаанализ рандомизированных исследований EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF, EMPULSE, где оценивались эффективность и безопасность инициации иSGLT-2 у пациентов с ОДХСН независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Всего в метаанализ включены данные о 1831 пациенте. Такая схема терапии снижала риск повторных госпитализаций по причине ХСН, также наблюдалось улучшение качества жизни согласно Канзасскому опроснику. При этом иSGLT-2 не увеличивали риск острого почечного повреждения – ОПП (отношение шансов – ОШ 0,76; 95% ДИ [0,50–1,16]), гипотонии (ОШ 1,17; 95% ДИ [0,80–1,71]), гипогликемии (ОШ 1,51; 95% ДИ [0,86–2,65]) [11]. Также в настоящее время проводится несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина (DICTATE-AHF, DAPA ACT HF-TIMI 68) в качестве терапии острой сердечной недостаточности, результаты которых будут опубликованы в 2023 г. [12, 13]. Таким образом, на настоящий момент имеются ограниченные данные о применении дапаглифлозина у пациентов с ОДХСН.

**Цель** – оценить безопасность раннего назначения иSGLT-2 дапаглифлозина пациентам с ОДХСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД 2.

## Материалы и методы

На данном этапе представлены результаты наблюдения безопасности применения стандартной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА/ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор – АРНИ, β-блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР) в сочетании с иSGLT-2 дапаглифлозином у 43 пациентов. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты получали дапаглифлозин в начале госпитализации (от 1 до 3 дней с момента стабилизации состояния).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 80 лет, ОДХСН (быстрое возникновение или быстрое ухудшение клинической симптоматики ХСН, требующее госпитализации в стационар и терапии парентеральными диуретиками, подтвержденное повышением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP>300 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида – BNP>100 пг/мл); сниженная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ≤40%), соответствие критериям стабильности: уровень систолического артериального давления (САД) ≥90 мм рт. ст., отсутствие кардиогенного шока, признаков обезвоживания, отсутствие использования внутривенных инотропных/вазодилатирующих препаратов в течение предшествующих 24 ч, подписанное информированное согласие.

Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе указания на прием иSGLT-2, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 3 мес, пациенты с декомпенсацией эндокринологических заболеваний, гемодинамически значимыми пороками сердца, требующими хирургической коррекции,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа приема препарата (n=43)
Возраст, лет**	60±12 (56–63)
Мужской пол/женский пол, абс. (%)	39 (90,7)/4 (9,3)
ФВ ЛЖ при поступлении, %**	27±6 (26–29)
II ФК ХСН, абс. (%)	11 (25,6)
III ФК ХСН, абс. (%)	28 (65,1)
IV ФК ХСН, абс. (%)	4 (9,3)
Тест с шестиминутной ходьбой при поступлении, м*	320 (230–394)
Оценка одышки по модифицированной шкале Борга при поступлении, баллы*	5 (3–5)
MLHFQ, баллы*	54 (38–68)
Койко-день, дни*	7 (6–10)
СД 2, абс. (%)	14 (32,6)
Ожирение, абс. (%)	15 (34,9)
Впервые выявленная ХСН, абс. (%)	3 (7)
Ишемическая этиология ХСН, абс. (%)	22 (51,2)
ДКМП, абс. (%)	11 (25,6)
Некомпактный миокард ЛЖ, абс. (%)	2 (4,7)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	30 (69,8)
ТБКА в анамнезе, абс. (%)	15 (34,9)
КШ в анамнезе, абс. (%)	3 (7)
Желудочковые тахикардии, абс. (%)	7 (16,3)
ФП/ТП, абс. (%)	20 (46,5)
Заболевания артерий нижних конечностей, абс. (%)	2 (4,7)
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	2 (4,7)
ХОБЛ, абс. (%)	5 (11,6)
Бронхиальная астма, абс. (%)	2 (4,7)
ИКД/СРТ-Д, абс. (%)	4 (9,4)
Курение, абс. (%)	14 (32,6)
Анемия, абс. (%)	5 (11,6)
ОДХСН только по большому кругу кровообращения, абс. (%)	7 (16,3)
ХБП, абс. (%)	25 (58,1)
СКФ (СКД-ЕП) менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	12 (27,9)
Длительность ХСН, годы*	1,2 (0,25–4,8)
Количество госпитализаций за полгода до поступления, n*	0 (0–1)
иАПФ, абс. (%)	20 (46,5)
БРА, абс. (%)	0 (0)
АРНИ, абс. (%)	22 (51,2)
β-Блокаторы, абс. (%)	42 (97,7)
АМКР, абс. (%)	43 (100)
Диуретическая терапия (фуросемид парентерально+ торасемид, средняя доза), мг*	60 (40–80)

Примечание. Данные представлены как абсолютное число (%), \*медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3), \*\*средняя (M) ± стандартное отклонение, 95% ДИ; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий, КШ – коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора.

выраженными нарушениями функции печени и почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела по формуле СКД-ЕП), а также пациенты при наличии онкологического процесса, гипертрифической или рестриктивной кардиомиопатии, анемии (гемоглобин < 100 г/л), воспалительных заболеваний сердца,

необходимости в реваскуляризации миокарда, беременности и периода грудного вскармливания. Кроме того, из дальнейшего наблюдения исключались лица при возникновении острой ишемии миокарда.

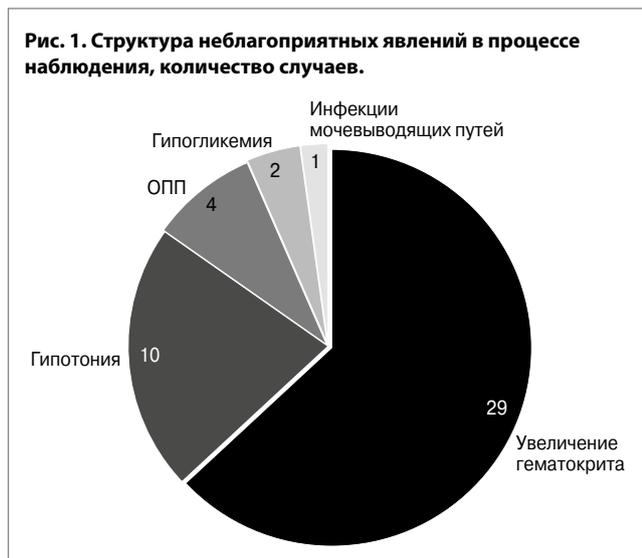
Всем пациентам при поступлении и в момент отбора, а также при достижении компенсации ХСН выполнены: стандартные лабораторные исследования, определение уровня тропонина, NT-proBNP, С-реактивного белка, электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография в покое, также проводились тест с шестиминутной ходьбой, заполнение Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ), оценка одышки по модифицированной шкале Борга.

Статистическая обработка полученных данных сделана с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23. Оценка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро–Уилка. Описательная статистика представлена в зависимости от распределения данных: при нормальном распределении показатели указаны в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% ДИ, при отличии от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (25-й перцентиль – Q1; 75-й перцентиль – Q3). Для выявления различий между группами по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Для определения силы связи между сопоставляемыми признаками использовали критерий V Крамера. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена. Для сравнения не связанных между собой совокупностей использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение связанных совокупностей проводилось с помощью парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона – при распределении, отличном от нормального. Для выявления линейной зависимости количественных показателей строились прогностические модели методами парной и множественной линейной регрессии. Зависимость бинарного показателя от количественных и качественных показателей определялась с помощью бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

## Результаты

В данный анализ включены пациенты II–IV ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Среди пациентов отсутствовали лица, перенесшие в анамнезе тромбоэмболию легочной артерии, пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая и SGLT-2 дапаглифлозин. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Дапаглифлозин в среднем назначался на 2-й день (Q1–Q3: 1–3 дня) или через 25 ч (Q1–Q3: 15–39 ч) от поступления в стационар. Медиана дней, проведенных в стационаре, составила 7 дней (Q1–Q3: 6–10), различия данного показателя в зависимости от необходимости в увеличении диуретической терапии, ОПП, гипотонии, инфекции мочевыводящих путей в процессе госпитализации являлись статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ). При сравнении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и без нее по длительности госпитализации установлены статистически значимые различия ( $p = 0,018$ ). Количество койко-дней среди пациентов с ХБП оказалось больше, чем среди тех, у кого данного заболевания не наблюдалось: медианы составляли 8 (Q1–Q3: 7–10)



и 7 (Q1–Q3: 6–7) дней соответственно. При сравнении длительности госпитализации от ФК ХСН при поступлении в стационар получены следующие данные: при II ФК длительность госпитализации составила 6 дней (Q1–Q3: 6–8 дней), при III ФК – 8 дней (Q1–Q3: 7–11 дней), при IV – 8 дней (Q1–Q3: 7–14 дней), различия статистически значимы ( $p=0,026$ ). При сравнении групп попарно статистически значимая разница установлена только между пациентами со II и III ФК ХСН при поступлении в стационар ( $p=0,026$ ).

Изначально ФВ ЛЖ в среднем составляла  $27\pm 6\%$ , однако различия в ее уровне в зависимости от наличия или отсутствия СД, анемии, ожирения, анамнеза применения АРНИ, ХБП являлись статистически не значимыми ( $p>0,05$ ). Также в ходе лечения статистически значимо повышалась ФВ ЛЖ – с  $27\pm 6$  до  $30\pm 7\%$  ( $p<0,001$ ). Однако ФВ ЛЖ при выписке из стационара также не зависела от наличия или отсутствия ОПП, гипотонии в стационаре, ХБП, приема АРНИ, необходимости в увеличении дозы диуретиков ( $p>0,05$ ).

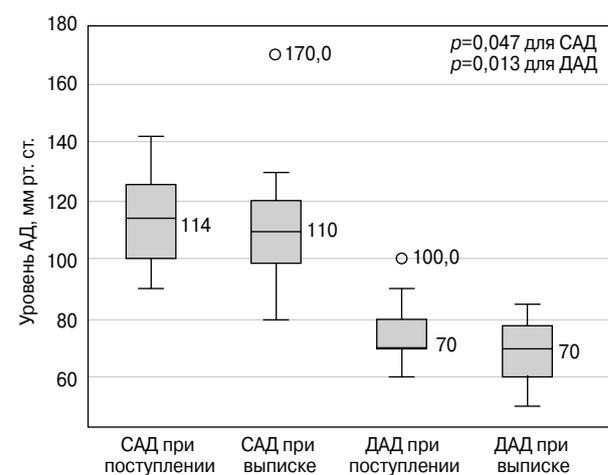
NT-proBNP после лечения статистически значимо снизился ( $p=0,007$ ), до лечения медиана – 3700 пг/мл (Q1–Q3: 1745–5331), после – 1366 пг/мл (Q1–Q3: 1025–2878). Снижение маркера отмечалось у 90% пациентов.

Инфекции мочевыводящих путей обнаружены у 1 (2,3%) пациента после начала приема дапаглифлозина в процессе госпитализации, что купировано фосфомицином, не потребовало отказа от лечения иSGLT-2 (рис. 1). У 2 (4,7%) пациентов без СД 2 наблюдалась транзиторная гипогликемия на фоне приема дапаглифлозина, не потребовавшая отказа от лечения препаратом (см. рис. 1).

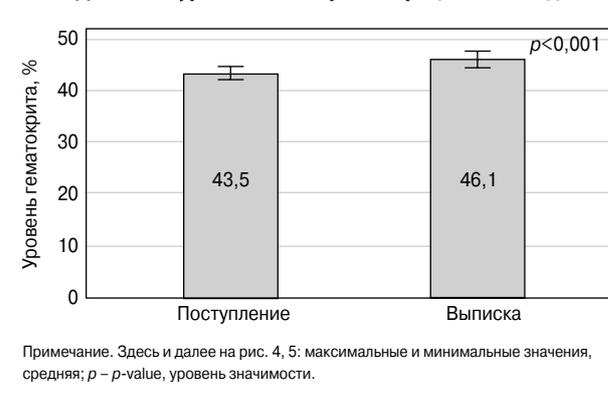
Гипотония (снижение САД  $<90$  мм рт. ст.) отмечена у 10 (23,3%) пациентов и не зависела от этиологии ХСН, ФК, приема АРНИ ( $p>0,05$  для всех показателей); см. рис. 1. Установлено статистически значимое снижение САД и диастолического АД (ДАД) в ходе проводимого лечения ( $p=0,047$  и  $p=0,013$  соответственно). Медиана САД до лечения – 114 мм рт. ст. (Q1–Q3: 100–126), при выписке из стационара – 110 мм рт. ст. (Q1–Q3: 98–120); рис. 2. Медиана ДАД до лечения – 70 мм рт. ст. (Q1–Q3: 70–80), при выписке из стационара – 70 мм рт. ст. (Q1–Q3: 61–78); см. рис. 2. Снижение САД и ДАД отмечалось у 60,5 и 48,8% пациентов соответственно.

Увеличение гематокрита в процессе госпитализации выявлено у 29 (67%) пациентов из 36, данные о которых собраны (см. рис. 1). Значения гематокрита  $>55\%$  после начала приема дапаглифлозина 10 мг отмечены у 1 (2,3%) пациента. Гематокрит в ходе лечения статистически значимо повышался – с  $43,5\pm 3,6$  до  $46,1\pm 4,9\%$  ( $p<0,001$ ); рис. 3. При этом повышении гематокрита не зависело от наличия или отсутствия СД 2, увеличения диуретической терапии,

**Рис. 2. Динамика САД, ДАД в процессе наблюдения.** Максимальные и минимальные значения, межквартильный размах и медианы;  $p$  –  $p$ -value, уровень значимости.



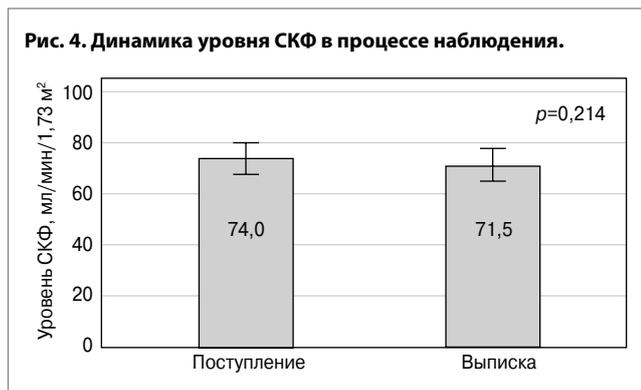
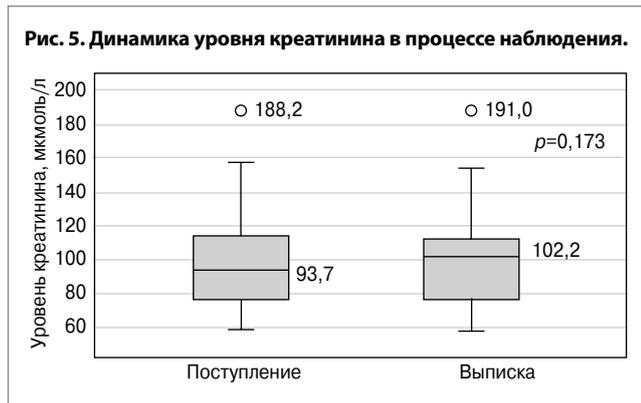
**Рис. 3. Динамика уровня гематокрита в процессе наблюдения.**



Примечание. Здесь и далее на рис. 4, 5: максимальные и минимальные значения, средняя;  $p$  –  $p$ -value, уровень значимости.

гипотонии ( $p>0,05$  для всех показателей). При сравнении с помощью  $t$ -критерия Стьюдента пациентов с анемией и без, с гипотонией и без по уровню гематокрита при выписке установлены статистически значимые различия ( $p=0,014$  и  $0,007$  соответственно). Уровень гематокрита при выписке среди пациентов с анемией оказался существенно меньше, чем среди тех, у кого данного заболевания не наблюдалось: средние составляли  $40,7\pm 2,9\%$  (95% ДИ 37,2–44,3) и  $46,4\pm 4,8\%$  (95% ДИ 44,8–48,1) соответственно. Уровень гематокрита при выписке среди пациентов с гипотонией оказался значительно меньше, чем среди пациентов без гипотонии: средние составляли  $41,7\pm 4,3\%$  (95% ДИ 38,5–45,1) и  $46,9\pm 4,6\%$  (95% ДИ 45,2–48,6) соответственно.

ОПП, характеризующееся снижением СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, на 25% и более, развилось у 4 (9,3%) пациентов (см. рис. 1), оно не зависело от этиологии ХСН, ФК, наличия или отсутствия СД 2, приема АРНИ, потребности в усилении диуретической терапии, гипотонии ( $p>0,05$  для всех показателей). При этом не отмечено снижения СКФ  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Также между поступлением и выпиской из стационара не отмечено выявленного статистически значимого снижения уровня СКФ ( $p=0,214$ ), до лечения среднее значение –  $74\pm 19,8$ , после –  $71,5\pm 21,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (рис. 4). Различия уровня СКФ при выписке в зависимости от необходимости в увеличении диуретической терапии, ОПП являлись статистически не значимыми ( $p>0,05$ ). При сравнении с помощью  $t$ -критерия Стьюдента пациентов с гипотонией и без по уровню СКФ при выписке установлены статистически значимые различия ( $p=0,04$ ). Уровень СКФ при выписке

**Рис. 4. Динамика уровня СКФ в процессе наблюдения.****Рис. 5. Динамика уровня креатинина в процессе наблюдения.**

ке среди пациентов с гипотонией оказался существенно ниже, чем у пациентов без таковой: средние составляли  $60,8 \pm 25,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ 42,4–79,3) и  $73,7 \pm 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ 66,6–80,8) соответственно. При подсчете уровня креатинина наблюдалась тенденция к увеличению: до лечения – 93,7 мкмоль/л (Q1–Q3: 78–114,9), после – 102,2 мкмоль/л (Q1–Q3: 77,1–113,2), однако также статистически не значимая ( $p=0,173$ ); рис. 5.

Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек), синкопальные состояния вследствие гипотонии, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин. В исследовании не изучался липидный профиль.

Увеличение дозы проводимой диуретической терапии потребовалось для 8 (18,6%) пациентов и не зависело от этиологии ХСН, ФК, наличия или отсутствия СД 2, приема АРНИ ( $p>0,05$  для всех показателей).

Установлены статистически значимые корреляционные связи, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена: возраста с длительностью ХСН ( $\rho=0,323$ ;  $p=0,035$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; длительности ХСН с количеством госпитализаций за полгода до поступления ( $\rho=-0,302$ ;  $p=0,049$ ) – обратная связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; длительности ХСН с гематокритом при поступлении ( $\rho=0,355$ ;  $p=0,025$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; проведенных дней в стационаре со средней дозой диуретической терапии ( $\rho=0,457$ ;  $p=0,002$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; систолического и диастолического АД при поступлении с уровнем мочевого кислоты ( $\rho=0,414$ ;  $p=0,006$ ;  $\rho=0,483$ ;  $p=0,001$  соответственно) – прямые связи с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при поступлении с ДАД при поступлении ( $\rho=0,493$ ;  $p=0,001$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при достижении компенсации с временем назначения дапаглифлозина (в часах;  $\rho=0,463$ ;  $p=0,006$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при достижении компенсации со средней дозой диуретической терапии ( $\rho=0,346$ ;  $p=0,031$ ) – прямая связь с умеренной теснотой

по шкале Чеддока; средней дозы диуретической терапии с креатинином при достижении компенсации ( $\rho=0,306$ ;  $p=0,046$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; креатинина и мочевого кислоты при достижении компенсации ( $\rho=0,368$ ;  $p=0,018$ ) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока.

Дальнейший подсчет выявленных зависимостей производился при помощи парной линейной регрессионной модели. При построении зависимости уровня мочевого кислоты от САД при поступлении получено, что при увеличении САД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня мочевого кислоты на 3,6 мкмоль/л. При построении зависимости уровня мочевого кислоты от ДАД при поступлении получено, что при увеличении ДАД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня мочевого кислоты на 7,3 мкмоль/л. При использовании метода множественной линейной регрессии для определения зависимости уровня мочевого кислоты от САД и ДАД получены статистически значимые данные только для ДАД.

При построении зависимости уровня гематокрита при выписке от времени до назначения дапаглифлозина (в часах) получено, что при увеличении времени до назначения дапаглифлозина на 1 ч следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 0,1%. При построении зависимости уровня гематокрита при выписке от средней дозы диуретической терапии получено, что при увеличении средней дозы диуретической терапии на 1 мг следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 0,1%. При использовании метода множественной линейной регрессии для определения зависимости уровня гематокрита при выписке от средней дозы диуретической терапии и времени до назначения дапаглифлозина (в часах) получены статистически значимые данные для обоих показателей.

При построении зависимости уровня гематокрита от ДАД при поступлении получено, что при увеличении ДАД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 1,4%. При построении зависимости уровня креатинина при выписке от уровня мочевого кислоты при выписке получено, что при увеличении уровня мочевого кислоты на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличения уровня креатинина на 0,1 мкмоль/л.

## Обсуждение

Ранее назначение иSGLT-2 при ОДХСН изучено недостаточно, особенно мало информации по применению дапаглифлозина в такой клинической ситуации. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой безопасности препарата. Так, начало применения дапаглифлозина приходилось в среднем на 2-й день от поступления в стационар после клинической стабилизации состояния. В исследованиях с эмпаглифлозином в дозе 10 мг при ОДХСН препарат назначался либо в течение 24 ч от госпитализации (EMPA-RESPONSE-AHF), либо через 24 ч, но не более 5 дней от момента клинической стабилизации (EMPULSE). В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPAG-HF выбрана тактика назначения 25 мг эмпаглифлозина для достижения максимального диуретического эффекта, также препарат назначался в течение ближайших 12 ч после поступления в стационар, не дожидаясь клинической стабилизации, что в итоге не привело к проблемам с безопасностью [5, 9]. В исследовании SOLOIST-WHF пациентам с СД 2 и ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ назначался сотаглифлозин во время госпитализации по поводу ОДХСН после стабилизации состояния или в течение 3 дней после выписки [10].

У пациентов в нашем исследовании отмечены как увеличение ФВ ЛЖ, так и статистически значимое снижение показателя NT-proBNP. Схожие результаты получены в упоминавшемся выше исследовании EMPAG-HF, где

NT-proBNP снижался более выраженно в группе эмпаглифлозина (-1861 и -727,2 пг/мл через 5 дней;  $p < 0,001$ ) [9]. Однако в более раннем пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF не продемонстрировано большего снижения уровня NT-proBNP в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо [5]. В исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (40% из которых имели историю перегрузки объемом в течение последнего месяца) снижение маркера наблюдалось на протяжении многих месяцев, что, по предположению авторов, связано с обратным ремоделированием ЛЖ [14, 15].

Инфекции мочевыводящих путей, по нашим данным, обнаружены у 1 (2,3%) пациента после начала приема дапаглифлозина в процессе госпитализации. В исследовании EMPAG-HF такие инфекции отмечены с большей частотой в группе плацебо (4 против 1) [9]. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF не зарегистрировано ни одного случая инфекции мочевыводящих путей в группе приема эмпаглифлозина [5].

В приведенном исследовании у 2 пациентов без СД 2 наблюдалась транзиторная гипогликемия на фоне приема дапаглифлозина. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF в группе приема эмпаглифлозина зарегистрирована гипогликемия у 1 (3%) пациента, что не позволило говорить о статистически значимой разнице с группой плацебо [5]. В исследовании SOLOIST-WHF частота клинически значимой гипогликемии в группе сотаглифлозина оказалась выше, чем в группе плацебо (1,5% против 0,3%) [10].

Гипотония, по нашим данным, отмечена у 10 пациентов. Также наблюдалось значимое снижение как САД, так и ДАД в исследуемой выборке пациентов. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF частота гипотонии не отличалась между группами, однако в группе приема эмпаглифлозина симптомная гипотония зафиксирована у 1 (3%) пациента [5].

В нашем исследовании у более чем 1/2 пациентов выявлено статистически значимое увеличение гематокрита. Значения гематокрита  $>55\%$  после начала приема дапаглифлозина 10 мг отмечены у 1 (2,3%) пациента. Уровень гематокрита зависел от наличия анемии и гипотонии. Препараты группы *iSGLT-2* неоднократно демонстрировали склонность к повышению гематокрита. Так, в исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН повышение гематокрита наблюдалось даже после 52 нед наблюдения [14, 15]. В исследовании EMPULSE наблюдалось повышение гематокрита в группе приема эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо, однако частота гиповолемии не отличалась между группами [6, 7]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН частота симптомной гиповолемии не отличалась между группами приема дапаглифлозина и плацебо [16].

ОПП развилось у 4 (9,3%) пациентов. Однако уровни креатинина, СКФ между поступлением и выпиской из стационара значимо не отличались, при этом у пациентов с гипотонией уровень СКФ при выписке оказался существенно ниже, чем у пациентов без таковой. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF частота серьезных побочных эффектов, включая ОПП, оказалась сопоставима с группой плацебо ( $p=0,54$ ). Также между группами не отличалась частота ухудшения почечной функции [5]. В исследовании EMPAG-HF также не отмечено разницы в СКФ между группами ( $p=598$ ), кроме того, в обеих группах ОПП не наблюдалось [9].

В метаанализе рандомизированных исследований EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF, EMPULSE не показано увеличения риска ОПП, гипотонии, гипогликемии на фоне лечения *iSGLT-2* [11]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после начала приема дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо частота гиповолемии, ухудшения почечной функции, ги-

погликемии не отличалась и в группе препарата не превышала 2% для каждого показателя [16]. При анализе данных исследования EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН частота симптомной гипотонии, гиповолемии, ухудшения почечной функции в группе эмпаглифлозина не увеличивалась [14, 15]. В исследовании EMPULSE в группе приема эмпаглифлозина не отмечено большей частоты случаев гипогликемии, гипотонии, ОПП, инфекций мочевыводящих путей, чем в группе плацебо [6, 7]. В исследовании SOLOIST-WHF значимых отличий между группами препарата и плацебо в отношении гипотонии (6,0% против 4,6%), инфекций мочевыводящих путей (4,8% против 5,1%), ОПП (4,1% против 4,4%) не наблюдалось [10].

Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек), синкопальные состояния вследствие гипотонии, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин, что согласуется с данными других исследований [5, 6, 9]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН частота ампутаций нижних конечностей и диабетического кетоацидоза не отличалась между группами [16].

### Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются малая выборка пациентов, отсутствие данных о группе сравнения, большое число пациентов, не вошедших в исследование на моменте скрининга по разным причинам, а также отсутствие единого протокола лечения ОДХСН, что могло повлиять на результаты исследования.

### Заключение

Можно заключить, что дапаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ОДХСН независимо от наличия или отсутствия СД 2. Возможность его раннего назначения у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения в более масштабных проспективных контролируемых исследованиях.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol №273 dated 22.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologija*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ejhf.1492
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54. DOI:10.1002/ejhf.890
- Damman K, Weusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ejhf.1713
- Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ejhf.2137
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. DOI:10.1038/s41591-021-01659-1
- Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e007048. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
- Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-72. DOI:10.7326/M21-0651
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. 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. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):20. DOI:10.1186/s12933-022-01455-2
- Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-24. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.071
- Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure – Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). *ClinicalTrials.gov*. April 27, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>. Accessed: 06.12.2021.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023