

# Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

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

**Актуальность.** Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) сопряжена с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью. **Цель.** Оценить 6-месячную эффективность раннего назначения дапаглифлозина пациентам с ОДСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по сравнению со стандартной терапией.

**Материалы и методы.** Представлены результаты 6-месячного наблюдения 122 пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ (28±6%), разделенных в соотношении 50:50 на 2 группы: стандартной терапии (группа 1) и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – дапаглифлозина (группа 2). Дапаглифлозин назначался в дозе 10 мг в среднем через 24 (8–44) ч от госпитализации. Пациенты обеих групп получали внутривенную диуретическую терапию. В обеих группах преобладали мужчины (82 и 85,2%), большинство пациентов имели III функциональный класс СН (77 и 82%), группы не различались по наличию сахарного диабета 2-го типа ( $p=0,335$ ). Анализировались показатели в момент включения в исследование, при достижении компенсации СН, через 6 мес.

**Результаты.** Средняя дозировка внутривенного фуросемида в группе 1 составила 60 мг/сут, в группе 2 – 40 мг/сут ( $p=0,017$ ). Суммарный диурез за первые 4 дня госпитализации в группе 2 был значимо выше –  $9149 \pm 2897$  мл, чем в группе 1 –  $6841 \pm 1973$  мл. Усиление диуретической терапии потребовалось 42,6% пациентов группы 1 и 24,6% пациентов группы 2 ( $p=0,035$ ). Длительность госпитализации составила 13 и 8 койко-дней ( $p<0,001$ ). За 6 мес наблюдения пациентов, госпитализированных по причине ОДСН, было больше в группе 1 ( $p=0,001$ ), прием дапаглифлозина не оказал влияния на смертность ( $p=1$ ). В группе 2 через 6 мес N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида снизился больше ( $p=0,009$ ), увеличение ФВ ЛЖ также было более существенным ( $p=0,008$ ). Дельта ФВ ЛЖ между поступлением и визитом через 6 мес в группе 1 составила 4%, в группе 2 – 6,5% ( $p=0,008$ ). При выписке из стационара и через 6 мес в группе 2 наблюдались более низкие показатели систолического давления в легочной артерии, функциональный класс СН ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Результаты свидетельствуют об эффективности раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от сахарного диабета 2-го типа на госпитальном этапе и при длительном наблюдении.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация 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. Ингибиторы НГКТ-2 в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2024;26(10):649–655. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202795

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) ассоциирована с неблагоприятным прогнозом за счет повышенного риска смерти и повторных госпитализаций [1]. Недостижение компенсации сердечной недостаточности (СН) при выписке сопряжено с большей частотой повторных госпитализаций у данной категории пациентов [2]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) снижают риски смерти по сердечно-сосудистым причинам, госпитализаций по поводу СН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Такие данные получены как в отдельных исследованиях, так и в метаанализе [3, 4].

В последнее время проведен ряд исследований влияния указанной группы препаратов на течение ОДСН при раннем их назначении. Большинство исследований посвящено эмпаглифлозину [5–8], в одном использовался сотаглифлозин [9]. Кроме того, 3 работы были объедине-

ны в метаанализ, где показано снижение риска повторных госпитализаций по причине СН и улучшение качества жизни пациентов этой группы [10]. Исследование с дапаглифлозином DAPA-RESPONSE-AHF продемонстрировало схожие результаты в снижении риска повторных госпитализаций и улучшении симптомов у пациентов с ОДСН [11]. При этом в недавно опубликованных результатах исследования с дапаглифлозином DICTATE-AHF значимого влияния на прогноз не получено, тем не менее показан более выраженный диуретический ответ при использовании препарата в добавление к стандартной терапии (СТ) СН [12, 13]. Таким образом, на настоящий момент недостаточно данных применения иНГКТ-2 у пациентов с ОДСН, особенно в оценке ранних и отсроченных эффектов препарата.

**Цель исследования** – оценить 6-месячную эффективность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с группой СТ.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru

**Посакалова Анастасия Евгеньевна** – аспирант, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Насонова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

<sup>✉</sup>**Igor V. Zhiron** – D. Sci. (Med.), Prof., 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. ORCID: 0000-0002-9260-9520

**Svetlana N. Nasonova** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

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

# SGLT-2 inhibitors in the management of acute decompensated heart failure

Anastasiya E. Poskakalova<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.** Acute decompensated heart failure (ADHF) is associated with an unfavorable prognosis and low survival of patients.

**Aim.** Evaluation of the six-month efficacy of early dapagliflozin administration in patients with ADHF with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) in comparison with standard therapy.

**Materials and methods.** The results of the six-month follow-up of 122 patients with ADHF with a reduced LVEF (28±6%), who were divided equally into 2 groups: the standard therapy (group 1) and the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor – dapagliflozin (group 2). Dapagliflozin was prescribed at a dose of 10 mg by a mean of 24 (8–44) hours from admission to the hospital. Patients of both groups received intravenous diuretic therapy. The study mainly included male patients (82 and 85.2%, respectively), most patients were classified as NYHA class III (77 and 82%), the groups did not differ with respect to type 2 diabetes mellitus ( $p=0.335$ ). The parameters were analyzed at the time of inclusion in the study and when ADHF compensation was achieved, and six months after discharge.

**Results.** The average dosage of intravenous furosemide in group 1 was 60 mg/day, in group 2 – 40 mg/day ( $p=0.017$ ). Cumulative urine output over first 4 day of hospitalization in group 2 was significantly higher – 9149±2897 ml than in group 1 – 6841±1973 ml. Higher doses of diuretics during hospitalization were required by 42.6% of patients in group 1 and 24.6% of patients in group 2 ( $p=0.035$ ). The average length of hospital stay were 13 and 8 days, respectively ( $p<0.001$ ). During the six months follow-up, the number of ADHF hospitalizations were significantly higher in group 1 ( $p=0.002$ ), additional intake of dapagliflozin had no effect on mortality ( $p=1$ ). The decrease in NT-proBNP level and increase in LVEF were more significant in group 2 after six months of therapy ( $p=0.006$  and  $0.008$ , respectively). The LVEF delta between admission to the hospital and a visit after six months in group 1 was 4%, in group 2 – 6.5%;  $p=0.008$ . At discharge from the hospital and after 6 months of therapy, group 2 patients had a lower rate of pulmonary artery systolic pressure and NYHA class of heart failure ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The results indicate the efficacy of early dapagliflozin administration in patients with ADHF with a reduced LVEF, regardless of diabetes, both at the hospital stage and with long-term follow-up.

**Keywords:** acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT-2 inhibitors, dapagliflozin

**For citation:** Poskakalova AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. SGLT-2 inhibitors in the management of acute decompensated heart failure. Consilium Medicum. 2024;26(10):649–655. DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202795

## Материалы и методы

Представлены результаты 6-месячного наблюдения 122 пациентов, которые в равном соотношении (50:50) разделены на 2 группы: группа СТ (группа 1) и группа СТ+иНГКТ-2 (группа 2). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам из группы 2 назначался дапаглифлозин в среднем через 24 ч (Q1–Q3: 8–44 ч) от поступления в стационар.

Критерии включения/исключения опубликованы ранее и являются стандартными для данных категорий пациентов и типа исследования [14].

Всем пациентам в момент отбора и при достижении компенсации СН выполнены стандартные лабораторные исследования, определен N-терминальный предсерстный натрийуретический пептид (NT-proBNP), сделаны рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография в покое, проведен тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), заполнен Миннесотский опросник качества жизни (MLHFQ), оценена одышка по модифицированной шкале Борга. Через 6 мес после выписки из стационара проведены аналогичные исследования, за исключением рентгенографии органов грудной клетки.

Статистическую обработку полученных данных делали с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26. Оценку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика представлена в зависимости от распределения данных: при нормальном распределении показатели приведены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (ДИ), при отличии от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й про-

центиль – Q1; 75-й процентиль – Q3). Для выявления различий между группами по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применяли точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для определения силы связи между сопоставляемыми признаками применяли критерий V Крамера. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена. Для сравнения не связанных между собой совокупностей применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение связанных совокупностей проводили с использованием парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона, критерия Фридмана при распределении, отличном от нормального. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности  $p<0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 122 пациента с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ [28±6 (27–29)%]. Пациенты обеих групп сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

В обеих группах преобладали лица мужского пола (82 и 85,2% соответственно). Среди этиологии хронической СН (ХСН) превалировала ишемическая болезнь сердца – ИБС (54,1 и 63,9% соответственно). В обеих группах большинство пациентов имели III функциональный класс (ФК) ХСН на момент поступления (77 и 82% соответственно). Тяжесть состояния пациентов подтверждалась значительным повышением концентрации NT-proBNP (4364 и 3839 пг/мл соответственно).

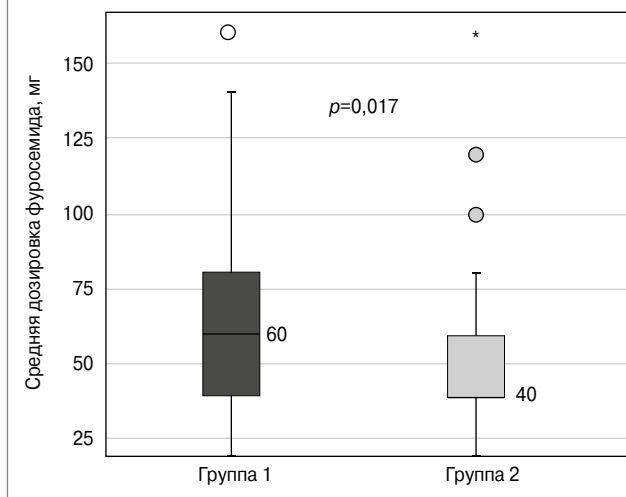
Пациенты обеих групп на протяжении госпитализации получали медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями РКО-2020, включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов,  $\beta$ -адре-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов обеих групп

| Показатель                               | Группа 1 (n=61)      | Группа 2 (n=61)   | p     |
|------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Возраст, лет**                           | 61±10 (58–64)        | 61±12 (58–64)     | 0,994 |
| Мужской/женский пол, абс. (%)            | 52 (85,2) / 9 (14,8) | 50 (82) / 11 (18) | 0,807 |
| СД 2, абс. (%)                           | 23 (37,7)            | 17 (27,9)         | 0,335 |
| Причина ХСН                              |                      |                   |       |
| ИБС, абс. (%)                            | 39 (63,9)            | 34 (54,1)         | 0,357 |
| ГБ, абс. (%)                             | 16 (26,2)            | 10 (14,8)         | 0,178 |
| ДКМП, абс. (%)                           | 7 (11,5)             | 11 (18,1)         | 0,676 |
| НРС, абс. (%)                            | 2 (3,3)              | 3 (4,9)           | 0,417 |
| ФП/ТП, абс. (%)                          | 37 (60,7)            | 31 (50,8)         | 0,157 |
| ИМ в анамнезе, абс. (%)                  | 38 (62,3)            | 33 (54,1)         | 0,359 |
| ФВ ЛЖ при поступлении, %**               | 28±6 (26–29)         | 28±6 (26–29)      | 0,821 |
| III ФК ХСН при поступлении, абс. (%)     | 47 (77)              | 50 (82)           | 0,681 |
| IV ФК ХСН при поступлении, абс. (%)      | 14 (23)              | 11 (18)           | 0,574 |
| NT-proBNP*, пг/мл                        | 4364 (2552–8859)     | 3839 (1745–6492)  | 0,186 |
| Креатинин исходно*, мкмоль/л             | 103,4 (82,1–138,2)   | 93,9 (78–114,1)   | 0,414 |
| СКФ исходно*, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 66 (45–82)           | 70 (57–88)        | 0,575 |

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИМ – инфаркт миокарда, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, НРС – нарушения ритма сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \*Me (Q1–Q3); \*\*M±SD (95% ДИ).

Рис. 1. Сравнение средней дозировки фуросемида между группами.



ноблокаторы. По назначению препаратов группы не отличались.

Всем пациентам группы 2 назначался дапаглитфлозин в дозе 10 мг в утренние часы 1 раз в сутки с объяснением необходимости тщательного соблюдения правил личной гигиены.

Во время госпитализации средняя дозировка фуросемида, вводимого внутривенно, в группе 1 составила 60 (40–80) мг/сут, в группе 2 – 40 (40–60) мг/сут;  $p=0,017$  (рис. 1).

Усиление диуретической терапии в процессе госпитализации (увеличение дозировки фуросемида) потребовалось 26 (42,6%) пациентам группы 1 и 15 (24,6%) пациентам группы 2 ( $p=0,035$ ). В ходе исследования ни в одной из групп не было пациентов, нуждавшихся в добавлении инотропной или вазопрессорной терапии.

В процессе госпитализации оценивался диурез в первые 4 дня от начала лечения: в группе 2 суммарный диурез был

Рис. 2. Сравнение суммарного диуреза за 4 дня между группами.

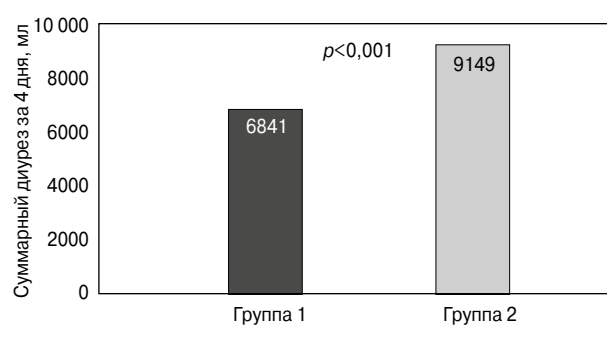


Рис. 3. Сравнение длительности госпитализации между группами.

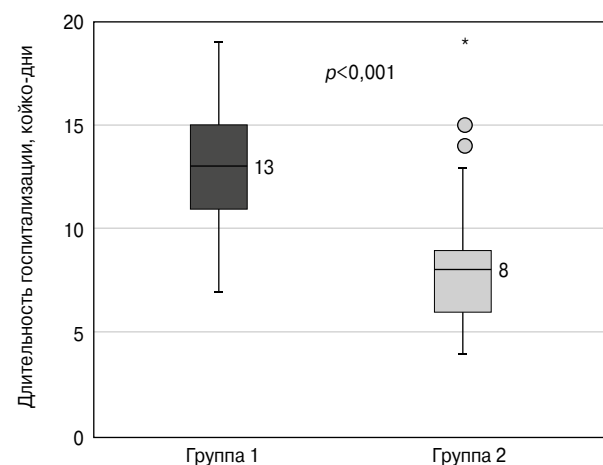
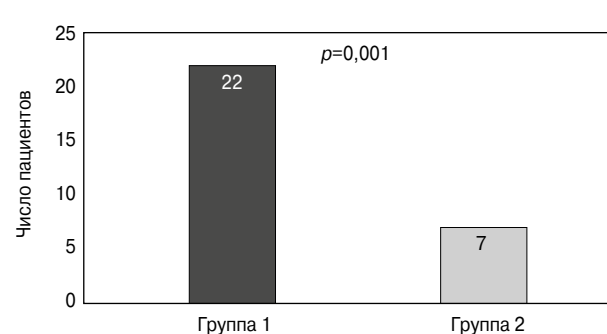


Рис. 4. Сравнение числа пациентов, госпитализированных по причине ОДСН за 6 мес наблюдения, между группами.



значимо выше –  $9149 \pm 2897$  мл (95% доверительный интервал – ДИ 8407–9890), чем в группе 1 –  $6841 \pm 1973$  мл (95% ДИ 6336–7346), что сказалось на длительности госпитализации (рис. 2).

Пациенты группы 1 находились в стационаре значимо дольше пациентов группы 2: длительность госпитализации в среднем составила 13 (11–15) и 8 (6–9) койко-дней соответственно;  $p<0,001$  (рис. 3).

За 6 мес наблюдения пациентов обеих групп госпитализировали по причине ОДСН, при этом в группе 1 таких случаев было статистически значимо больше – 22 (36,1%) и 7 (11,5%) соответственно;  $p=0,001$  (рис. 4).

Суммарно в группе 1 зафиксировано 29 случаев, в группе 2 – 9 случаев. В группе 1 более 1 раза госпитализированы 5 (8,2%) пациентов (3 пациента имели по 2 госпитали-

Рис. 5. Внутригрупповая динамика уровня NT-proBNP.

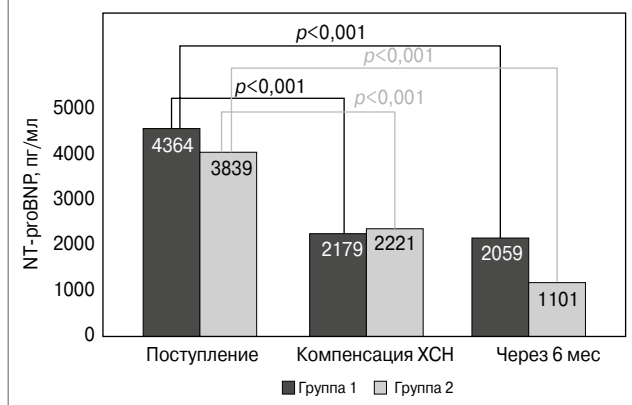
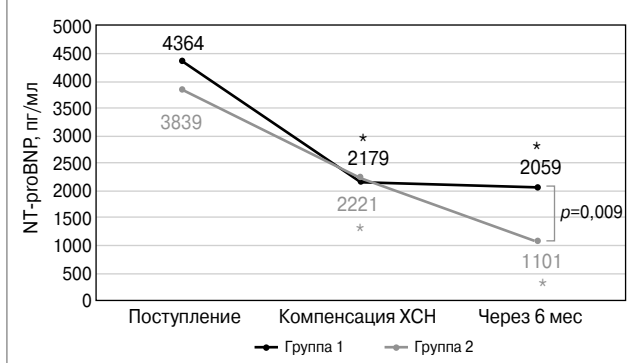


Рис. 6. Динамика уровня NT-proBNP.



зации, 2 пациента – по 3), тогда как в группе 2 – 2 (3,3%) пациента (каждый имел по 2 госпитализации), различия статистически не значимы ( $p=0,439$ ).

За период 6-месячного наблюдения в каждой группе умерло по 3 пациента ( $p=1$ ). Выбыли из 6-месячного наблюдения ввиду различных вмешательств в группе 1 – 7 пациентов, в группе 2 – 10 пациентов ( $p=0,602$ ).

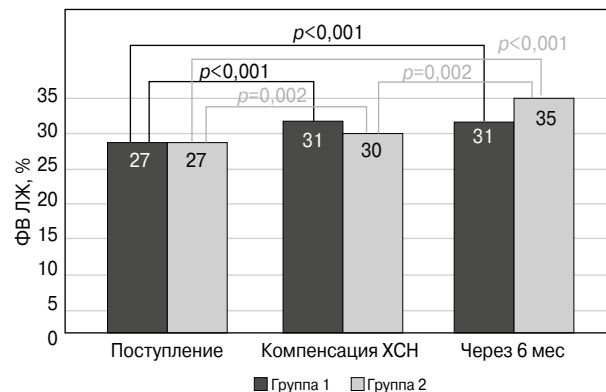
В обеих группах при оценке динамики NT-proBNP отмечалось статистически значимое снижение показателя ( $p<0,001$  для обеих групп). Снижение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 4364 (2552–8859) до 2179 (1385–3526) пг/мл, в группе 2 с 3839 (1745–6492) до 2221 (999,6–3198) пг/мл;  $p<0,001$  для обеих групп] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 4364 (2552–8859) до 2059 (1456–4204,5) пг/мл, в группе 2 с 3839 (1745–6492) до 1101 (415,8–3371,5) пг/мл;  $p<0,001$  для обеих групп]; рис. 5.

При сравнении NT-proBNP между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась только через 6 мес терапии. В группе 1 показатель был значимо выше, чем в группе 2;  $p=0,009$  (рис. 6).

В обеих группах при оценке динамики ФВ ЛЖ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ( $p<0,001$  для обеих групп). Увеличение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 27 (23–32) до 31 (25–35)%, в группе 2 с 27 (23–31) до 30 (27–35)%;  $p<0,001$ ;  $p=0,002$  соответственно] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 27 (23–32) до 31 (26–35)%, в группе 2 с 27 (23–31) до 35 (30–42)%;  $p<0,001$  для обеих групп]. В группе 2 отмечалось значимое увеличение показателя от момента выписки из стационара до конечной точки в 6 мес [с 30 (27–35) до 35 (30–42)%;  $p=0,002$ ]; рис. 7.

При сравнении ФВ ЛЖ между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась только через 6 мес терапии. В группе 2 показатель был значимо выше, чем в группе 1;  $p=0,008$  (рис. 8).

Рис. 7. Внутригрупповая динамика ФВ ЛЖ.



Примечание. Уровень значимости различий в группе 1 (Ме):  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ; в группе 2:  $p_{1-2}=0,002$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ,  $p_{1-3}<0,001$ .

Рис. 8. Динамика ФВ ЛЖ.

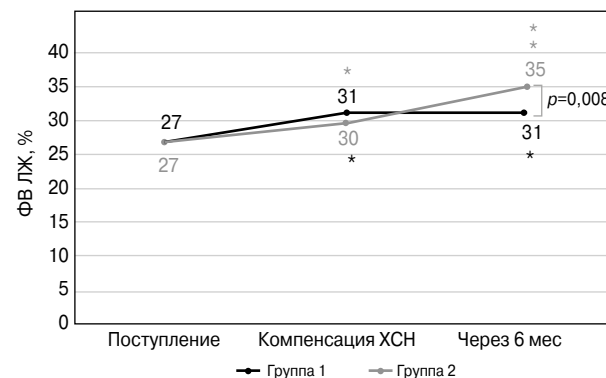
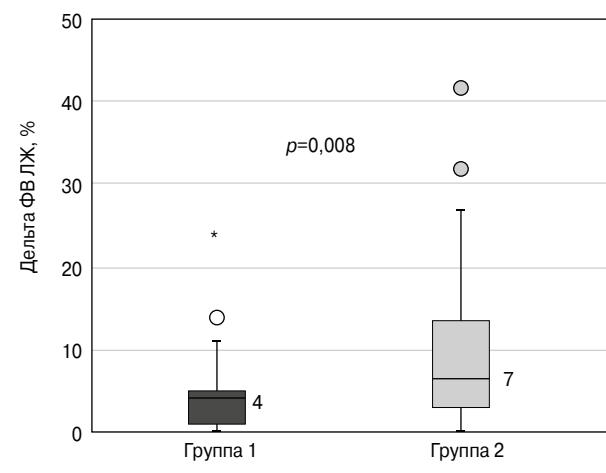


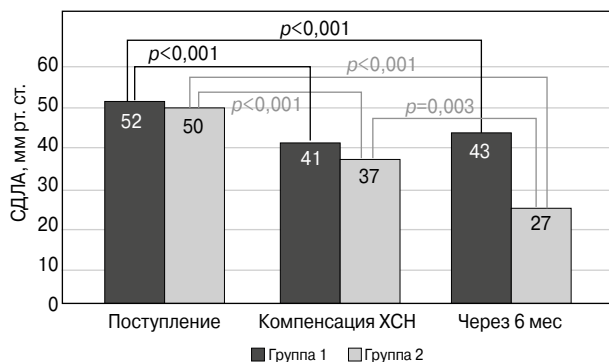
Рис. 9. Дельта ФВ ЛЖ между поступлением и визитом через 6 мес.



Дельта ФВ ЛЖ между поступлением в стационар и амбулаторным визитом через 6 мес также значимо отличалась и составила в группе 1 – 4 (1–5)%, в группе 2 – 6,5 (3–14)%;  $p=0,008$  (рис. 9).

В обеих группах при оценке динамики систолического давления в легочной артерии (СДЛА) отмечалось статистически значимое изменение показателя ( $p<0,001$  для обеих групп). Снижение было существенным в 1-й половине периода наблюдения [в группе 1 с 52 (43–61) до 41 (34–50) мм рт. ст., в группе 2 с 50 (42–60) до 37 (33–43) мм рт. ст.;  $p<0,001$  для обеих групп] и при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 52 (43–61) до 43 (39–50) мм рт. ст., в

Рис. 10. Динамика СДЛА внутри групп.



Примечание. Уровень значимости различий в группе 1:  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ; в группе 2:  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{2-3}=0,003$ ,  $p_{1-3}<0,001$ .

Рис. 11. Динамика СДЛА между группами.

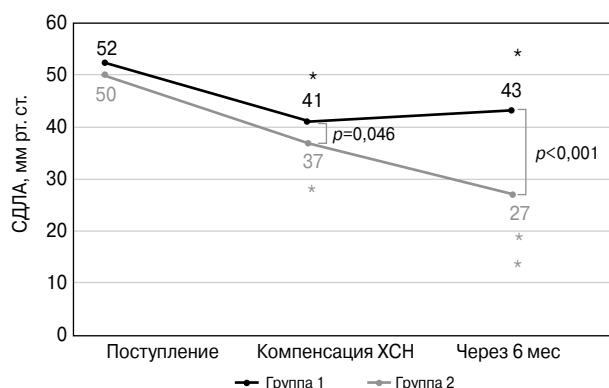
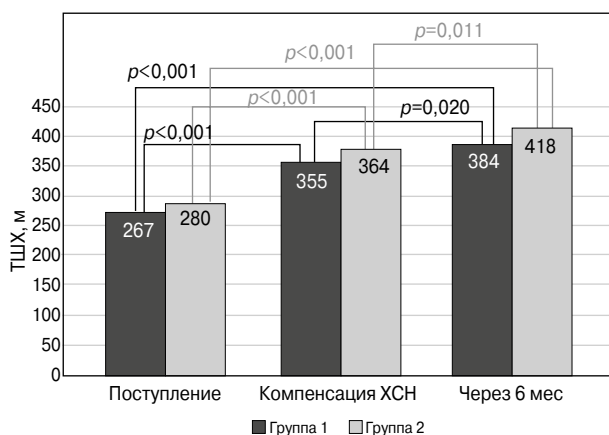


Рис. 12. Внутригрупповая динамика ТШХ.



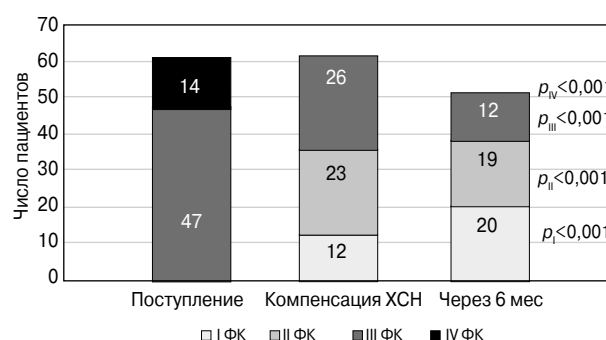
Примечание. Уровень значимости различий в группе 1:  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{2-3}=0,020$ ; в группе 2:  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{2-3}=0,011$ .

группе 2 с 50 (42–60) до 27 (21–35) мм рт. ст.;  $p<0,001$  для обеих групп], а также от момента выписки из стационара до конечной точки через 6 мес [снижение в группе 2 с 37 (33–43) до 27 (21–35) мм рт. ст.;  $p=0,003$ ] (рис. 10).

При сравнении СДЛА между группами попарно в каждой точке наблюдения статистическая разница отмечалась во 2-й точке и через 6 мес терапии. В группе 2 показатель был значимо ниже, чем в группе 1 ( $p=0,046$  и  $p<0,001$  соответственно); рис. 11.

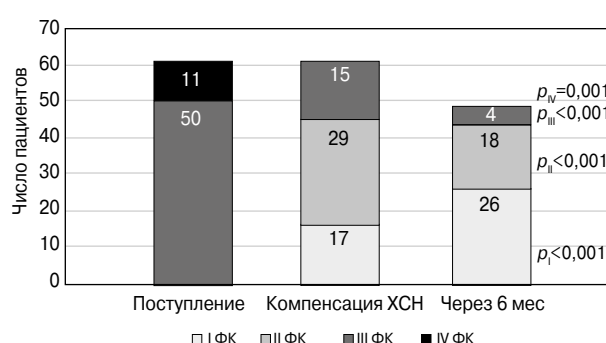
В обеих группах при оценке динамики ТШХ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ( $p<0,001$  для обеих групп). Прирост был существенным в 1-й по-

Рис. 13. Динамика ФК ХСН в группе 1.



Примечание. Здесь и далее в рис. 14: уровень значимости указан для каждого ФК в динамике.

Рис. 14. Динамика ФК ХСН в группе 2.



ловине периода наблюдения [в группе 1 с 267 (203–318) до 355 (289–400) м, в группе 2 с 280 (213–325) до 364 (301–413) м;  $p<0,001$  для обеих групп], при сравнении исходного и конечного показателей [в группе 1 с 267 (203–318) до 384 (309–438) м, в группе 2 с 280 (213–325) до 418 (353–460) м;  $p<0,001$  для обеих групп], а также от момента выписки из стационара до конечной точки через 6 мес [в группе 1 с 355 (289–400) до 384 (309–438) м, в группе 2 с 364 (301–413) до 418 (353–460) м;  $p=0,020$  и  $p=0,011$  соответственно]; рис. 12. При сравнении дистанции ТШХ между группами попарно в каждой точке наблюдения статистической разницы не получено ( $p>0,05$  для всех измерений).

В обеих группах при оценке динамики ФК ХСН за весь период наблюдения отмечалось статистически значимое изменение показателя;  $p<0,05$  для обеих групп (рис. 13, 14).

В группе 1 отмечались изменения каждого ФК в динамике от 1 до 3-й точки наблюдения. ФК I: на 1-й точке пациентов с I ФК не было, при выписке 12 (19,7%) пациентов соответствовали I ФК, через 6 мес наблюдения I ФК отмечался у 20 (39,2%) пациентов;  $p_1<0,001$ . ФК II: 0 – 23 (37,7%) – 19 (37,3%) пациентов соответственно;  $p_{II}<0,001$ . ФК III: 47 (77%) – 26 (42,6%) – 12 (23,5%) пациентов соответственно;  $p_{III}<0,001$ . ФК IV: 14 (23%) – 0 – 0 пациентов соответственно;  $p_{IV}<0,001$ . Аналогичные изменения наблюдались в группе 2. ФК I: 0 – 17 – 26 пациентов;  $p_1<0,001$ . ФК II: 0 – 29 – 18 пациентов;  $p_{II}<0,001$ . ФК III: 50 – 15 – 4 пациента;  $p_{III}<0,001$ . ФК IV: 11 – 0 – 0 пациентов;  $p_{IV}=0,001$ .

При сравнении ФК ХСН между группами попарно в каждой точке наблюдения статистически значимые различия выявлены на момент выписки пациентов из стационара [отличалось число пациентов с III ФК: группа 1 – 26 (42,6%) пациентов, группа 2 – 15 (24,6%) пациентов;  $p=0,031$ ] и при сравнении показателей через 6 мес наблюдения [III ФК: группа 1 – 12 (23,5%) пациентов, группа 2 – 4 (8,3%) пациента;  $p=0,040$ ].

## Обсуждение

Ранее назначение дапаглифлозина у пациентов с ОД СН со сниженной ФВ ЛЖ в сравнении с группой приема СТ при последующем наблюдении в течение 6 мес продемонстрировало преимущества по клинико-лабораторно-инструментальным данным: по эффективности диуретического ответа, увеличению ФВ ЛЖ, улучшению ФК СН, снижению NT-proBNP, СДЛА и числа повторных госпитализаций.

Главным этиологическим фактором развития ХСН в нашем исследовании выступала ИБС (54,1 и 63,9%), как показано в систематическом обзоре этиологических факторов развития СН [15]. Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) среди пациентов с СН в исследовании составила 27,9–37,7%, что согласуется с данными литературы – 30–50% [16].

В нашей работе пациенты, получавшие дапаглифлозин, нуждались в меньшей дозировке активной диуретической терапии, им реже требовалось ее усиление, что сократило длительность пребывания в стационаре. Сходное по дизайну исследование продемонстрировало подобную закономерность: пациенты группы дапаглифлозина получали статистически значимо меньшую дозировку петлевых диуретиков ( $p=0,001$ ), реже нуждались в усилении терапии ( $p=0,048$ ), однако средняя длительность госпитализации в этой работе не отличалась [17]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании японских ученых у схожей категории пациентов при применении эмпаглифлозина дозировка фуросемида не отличалась ( $p=0,071$ ), однако диурез после назначения препарата был значимо выше уже в первые 24 ч ( $p=0,005$ ) [7]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с эмпаглифлозином EMPA-RESPONSE-AHF, средние дозировки диуретической терапии между группами не отличались, как и длительность госпитализации ( $p=0,58$ ) [5]. Однако в исследовании DICTATE-AHF с дапаглифлозином у пациентов с ОД СН суммарная дозировка диуретиков и средняя ежедневная дозировка фуросемида была ниже в группе приема препарата ( $p=0,006$  и  $p=0,005$ ), что также сократило время до выписки из стационара;  $p=0,007$  [12, 13].

В процессе госпитализации оценивался диурез в первые 4 дня от начала лечения: в группе 2 суммарный диурез был значимо выше –  $9149 \pm 2897$  мл, чем в группе 1 –  $6841 \pm 1973$  мл. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EMPAG-HF у пациентов с ОД СН суммарный диурез за 5 дней в группе эмпаглифлозина превысил таковой в группе СТ на 25%;  $p=0,003$  [8].

В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF суммарный диурез за первые 4 дня терапии превышал таковой в группе плацебо на 3449 мл;  $p<0,01$  [5]. Через 5 дней терапии в исследовании DICTATE-AHF диурез в группе дапаглифлозина также был значимо выше, чем в группе плацебо;  $p=0,005$  [12, 13]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DAPA-RESPONSE-AHF в группе дапаглифлозина суммарный диурез превышал таковой в группе плацебо к 4-му дню;  $p=0,031$  [11].

В нашем исследовании дапаглифлозин не влиял на летальность в течение 6 мес. Однако в группе 1 значимо большее число пациентов были повторно госпитализированы в течение всего периода наблюдения. Результаты рандомизированного исследования со сходным дизайном указывают на отсутствие влияния добавления дапаглифлозина на смертность и повторные госпитализации по причине СН в течение 30 дней [17]. В исследовании DICTATE-AHF через 30 дней после выписки частота повторных госпитализаций также не отличалась (6 и 7%) [12, 13]. Исследование DAPA-RESPONSE-AHF с применением дапаглифлозина продемонстрировало снижение частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней при отсутствии влияния на смертность [11]. Наступление комбинированной ко-

нечной точки (ухудшение течения СН во время госпитализации, требующее усиления терапии, смерть от всех причин и/или повторные госпитализации по поводу СН) в исследовании EMPA-RESPONSE-AHF в течение 60 дней наблюдалось значительно реже по сравнению с плацебо ( $p=0,014$ ) [5]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPULSE при наблюдении в течение 90 дней на большей выборке пациентов с ОД СН продемонстрировано снижение смерти по всем причинам и событий, связанных с СН (госпитализации по поводу СН, попадания в отделения неотложной помощи по поводу острой СН, незапланированные амбулаторные визиты), при раннем добавлении к терапии эмпаглифлозина (12,8% против 18,5%) [6]. Через 30 дней наблюдения в исследовании EMPAG-HF смертность, ухудшение течения СН не отличались между группами [8]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании SOLOIST-WHF с сотаглифлозином, назначавшемся после стабилизации состояния и перевода на пероральный прием диуретических препаратов либо в течение 3 дней после выписки из стационара, при 9-месячном наблюдении показано статистически значимое снижение общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН;  $p<0,001$  [18].

В нашей работе при оценке динамики NT-proBNP отмечалось статистически значимое снижение показателя в обеих группах, при этом только через 6 мес обнаружено более выраженное снижение показателя в группе 2;  $p=0,009$ . В работе EMPA-RESPONSE-AHF с эмпаглифлозином при исследовании динамики NT-proBNP через 4 дня разницы между группами не получено;  $p=0,63$  [5]. В исследовании EMPAG-HF снижение уровня NT-proBNP было значимо более выражено в группе эмпаглифлозина через 5 дней терапии;  $p<0,001$  [8]. В небольшой работе японских ученых уровень NT-proBNP был значимо ниже в группе эмпаглифлозина уже через 7 дней лечения;  $p=0,040$  [7]. Через 30 дней наблюдения у пациентов исследования EMPULSE отмечалось значимо меньшая концентрация NT-proBNP [6].

В обеих группах при оценке динамики ФВ ЛЖ фиксировалось статистически значимое увеличение показателя в течение всего периода наблюдения. Однако разница между группами отмечалась только через 6 мес в пользу приема дапаглифлозина. В исследованиях с дапа- и эмпаглифлозином у пациентов с ОД СН этот параметр не контролировался в динамике. В исследовании SUGAR-DM-HF у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в течение 36 нед ФВ ЛЖ статистически значимо не отличалась между группами эмпаглифлозина и плацебо;  $p=0,75$  [19].

В обеих группах при оценке динамики ТШХ отмечалось статистически значимое увеличение показателя ( $p<0,001$  для обеих групп). Однако между группами статистической разницы не получено ( $p>0,05$  для всего периода наблюдения). При этом ФК ХСН был более высоким как при выписке, так и через 6 мес терапии в группе 1. В исследовании EMPULSE наблюдалось более значимое улучшение функционального статуса пациентов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатиями через 90 дней – разница составила 4,5 балла [6]. В течение 30 дней наблюдения в исследовании EMPAG-HF статистически значимой разницы в ФК по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца между группами не получено [8]. В исследовании DAPA-RESPONSE-AHF применение дапаглифлозина было сопряжено со значительным улучшением одышки по Визуальной аналоговой шкале уже через 4 дня;  $p<0,001$  [11]. Исследование пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ DETERMINE-Reduced определило влияние приема дапаглифлозина на их функциональный статус по сравнению с плацебо за 16 нед терапии посредством опросника ( $p=0,022$ ), однако не выявило дополнительного влияния на дистанцию ТШХ [20].

## Ограничения

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с его дизайном: оно не было плацебо-контролируемым ослепленным рандомизированным, являлось одноцентровым, не был разработан четкий протокол введения диуретической терапии, также имела место малая выборка пациентов. Кроме того, исследование ограничено критериями включения, что сужает возможности его интерпретации для всей популяции пациентов с ОДСН.

## Заключение

Результаты свидетельствуют об эффективности раннего назначения дапаглифлозина совместно со стандартной терапией у пациентов с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия СД как на госпитальном этапе, так и при длительном наблюдении в течение 6 мес.

**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.

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

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Minutes №273 dated 22.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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 and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Chioncel O, Mbazaa 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/ehf.1492

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024;45(1):53. DOI:10.1093/eurheartj/ehad613
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
- Damman K, Beusekamp 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/ehf.1713
- 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
- Emara AN, Wadie M, Mansour NO, Shams MEE. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Pharmacol.* 2023;961:176179. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.176179
- 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.jahj.2020.10.071
- Saha A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure – DICTATE-AHF. August 28, 2023. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/08/24/03/11/dictate-ahf>. Accessed: 18.03.2024.
- 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):259-65 [Poskakalova AE, Nasonova SN, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Consilium Medicum.* 2023;25(4):259-65 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.4.202263
- Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1186-94. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
- Targher G, Dauriz M, Laroche C, et al; ESC-HFA HF Long-Term Registry investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):54-65. DOI:10.1002/ehf.679
- Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart.* 2022;9(1):e001936. DOI:10.1136/openhrt-2021-001936
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. DOI:10.1056/NEJMoa2030183
- Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186
- McMurray JJV, Docherty KF, de Boer RA, et al. Effect of Dapagliflozin Versus Placebo on Symptoms and 6-Minute Walk Distance in Patients With Heart Failure: The DETERMINE Randomized Clinical Trials. *Circulation.* 2024;149(11):825-38. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2024



OMNIDOCTOR.RU