

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Чарая Кристина Вахтанговна

**Влияние применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го  
типа на течение кардиоренального синдрома при острой декомпенсации  
хронической сердечной недостаточности**

3.1.20. Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

Щекочихин Дмитрий Юрьевич

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Острая декомпенсация сердечной недостаточности .....	11
1.2 Кардиоренальный синдром.....	12
1.3 Гипонатриемия. Терминология .....	26
1.4 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа. История применения.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Дизайн исследования .....	37
2.2 Оценка коморбидности .....	39
2.3 Критерии включения и исключения.....	40
2.4 Статистический анализ .....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Характеристика пациентов .....	46
3.2 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от значений фракции выброса левого желудочка .....	60
3.3 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от этиологии сердечной недостаточности.....	68
3.4 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия фибрилляции предсердий .....	75
3.5 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ .....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одно из наиболее распространенных заболеваний в терапевтической и кардиологической практике [13, 136]. По данным 2017 г., распространенность ХСН составляла около 64 млн. человек в мире [21]. Заболеваемость ХСН постоянно увеличивается в связи с улучшением возможностей лечения сердечно-сосудистых заболеваний и старением населения [90].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из ведущих причин госпитализаций в стационары терапевтического профиля, характеризуется высокой смертностью и частотой повторных госпитализаций [21]. Поскольку в большинстве случаев клиническая манифестация ОДСН связана с симптомами перегрузки объемом и застойными явлениями, основой лечения являются петлевые диуретики [86]. Распространенным осложнением, возникающим при лечении ОДСН, является развитие острого почечного повреждения (ОПП), или кардиоренального синдрома 1-го типа (КРС – 1). Согласно ряду исследований, развитие ОПП при ОДСН связано с ухудшением прогноза у таких пациентов. Отдельной проблемой, значительно ограничивающей эффективность лечения, является снижение эффективности петлевых диуретиков развитие резистентности к диуретикам, развивающееся в рамках КРС – 1 у пациентов с ОДСН [151].

Пероральные сахароснижающие препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i) продемонстрировали снижение смертности и частоты госпитализаций по поводу ОДСН у пациентов с ХСН независимо от гликемического статуса [9, 55, 78]. Также было показано, что применение SGLT2i у пациентов с ХСН связано с меньшими среднесуточными дозами петлевых диуретиков. Это ставит вопрос о возможности применения SGLT2i у пациентов с ОДСН. Одним изстораживающих факторов является снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) [22],

наблюдаемое в начале применения SGLT2i, что, возможно, неблагоприятно влияет на прогноз при ОДСН [21].

Таким образом, актуально изучение влияния SGLT2i на функцию почек при ОДСН и течение КРС с целью определения возможностей их использования в клинической практике.

### **Степень ее разработанности**

Гипогликемические пероральные средства из класса SGLT2i продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ОДСН у пациентов с ХСН. Несмотря на успехи в применении SGLT2i при ХСН, вопрос об использовании препаратов данной группы при ОДСН оставался открытым. По данным пилотного исследования К. Damman и соавт., эмпаглифлозин не влиял на одышку, уровень NT - proBNP и ответ на диуретическую терапию при ОДСН, однако был безопасен в применении и снижал смертность и частоту повторных госпитализаций в течение 60 дней после выписки. Одним изстораживающих факторов при назначении SGLT2i является временное снижение рСКФ, наблюдаемое при начале приема препаратов этой группы, что может быть связано с худшим прогнозом. Вышеизложенное послужило предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

### **Цель и задачи**

Цель исследования – определить влияние применения ингибитора натрий – глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2i) дапаглифлозина на течение кардиоренального синдрома (КРС) при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).

Задачи исследования:

1. Исследовать ассоциацию терапии дапаглифлозином и частоту возникновения ОПП, определяемого как увеличение креатинина крови на  $\geq 0.3$  мг / дл ( $\geq 26.5$  мкмоль / л) в течение 48 ч и / или снижение темпа диуреза  $< 0.5$  мл / кг /

ч в течение 6 часов (KDIGO) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) у больных с ОДСН.

2. Оценить влияние терапии дапаглифлозином на динамику веса пациентов за время госпитализации у больных с ОДСН.

3. Изучить влияние терапии дапаглифлозином на развитие резистентности к диуретикам (определяемую как необходимость увеличения суточной дозы фуросемида более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же необходимость добавления другого класса диуретических препаратов у больных с ОДСН).

4. Определить влияние терапии дапаглифлозином на развитие гипонатриемии и динамику концентрации сывороточного натрия за время госпитализации у больных с ОДСН.

### **Научная новизна**

Впервые было показано влияние назначения представителя класса SGLT2i, дапаглифлозина, в первые 24 часа госпитализации по поводу ОДСН на течение КРС, в том числе на функцию почек и развитие рефрактерности к петлевым диуретикам. Также впервые проанализировано влияние дапаглифлозина на динамику веса за период госпитализации, концентрацию натрия крови, исходы госпитализации (смертность, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)) и 30-дневный прогноз после выписки из стационара (смертность и повторные госпитализации по любой причине).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Показано, что раннее (в течение первых 24 часов) назначение дапаглифлозина пациентам, госпитализированным в стационарные отделения с связи с ОДСН, безопасно и позволяет оптимизировать тактику ведения таких пациентов, способствует более раннему достижению эуволемии и снижению вероятности развития КРС-1 (определяемой как развитие ОПП и резистентности к диуретикам).

## Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой открытое контролируемое рандомизированное исследование, проведенное на базе скоропомощного кардиологического отделения Городской Клинической больницы No 7 департамента здравоохранения г. Москва в период с 06.12.2020 г по 07.04.2022 г. В исследование включено 303 пациента с ОДСН и рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Скрининг и включение проводились в первые 24 часа госпитализации. Пациенты рандомизировались в одну из двух групп: в основной группе в дополнение к стандартной терапии назначался дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Дапаглифлозин был выбран в качестве представителя группы SGLT2i препаратов в связи с его доступностью в лечебном учреждении на момент проведения исследования. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию ОДСН, основу которой составляет внутривенное введение фуросемида. Дозировки и режим введения препаратов подбирались лечащим врачом. Внутривенное введение 40 мг фуросемида допускалось не позднее, чем в первые 24 часа с момента поступления (при условии, что пациент ранее не получал регулярно петлевые диуретики). Если в течение месяца до госпитализации проводилась регулярная терапия петлевыми диуретиками, суточная доза увеличивалась более чем в 2 раза с переходом на внутривенное введение.

Клиническое состояние пациентов и контроль биохимических показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов) оценивался при рандомизации, спустя 48 часов после рандомизации и при выписке. В качестве показателя эффективности диуретической терапии за время госпитализации оценивалась динамика массы тела каждое утро натощак.

Первичной конечной точкой являлось развитие КРС-1 (развитие ОПП и резистентности к диуретикам в период от рандомизации до выписки) [48, 9]. За вторичные конечные точки были приняты развитие ОПП (повышение уровня креатинина крови  $\geq 26.4$  мкмоль/л в течение 48 часов (KDIGO) [64, 9]), смерть по любой причине за время госпитализации, перевод в отделение ОРИТ, динамика веса за время госпитализации, развитие резистентности к диуретикам, динамика

концентрации натрия крови за время госпитализации, динамика концентрации натрия крови за первые 48 часов с момента рандомизации, персистирование гипонатриемии за время госпитализации, повторная госпитализация по любой причине в течение 30 дней после выписки и смерть по любой причине в течение 30 дней после выписки

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

1. У больных, госпитализированных в связи ОДСН, применение дапаглифлозина связано с уменьшением частоты развития КРС-1 (определяемого как развитие ОПП и резистентности к диуретикам).

2. У больных, госпитализированных в связи ОДСН, применение дапаглифлозина связано с более выраженной динамикой снижения массы тела за период госпитализации.

3. Применение дапаглифлозина у больных, госпитализированных в связи ОДСН, связано с меньшей частотой возникновения резистентности к диуретикам.

4. Применение дапаглифлозина у больных, госпитализированных в связи ОДСН, связано со статистически значимым увеличением концентрации натрия крови за период госпитализации.

5. У больных, госпитализированных в связи ОДСН, назначение дапаглифлозина не приводит к значимому ухудшению функции почек.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология п. 4, 14, 17.

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

Все полученные диссертантом данные достоверны, базируются на большом объеме клинического материала. Используются современные методы клинического, инструментального и лабораторного обследования, что позволило

получить статистически значимые результаты, воспроизводимые в различных условиях. Проведен анализ и сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике. Протокол обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования «Влияние применения ингибиторов натрий – глюкозного котранспортера 2-го типа на течение кардиоренального синдрома при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности». Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Апробация диссертации состоялась на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), дата апробации – 21 апреля 2023 года, протокол научно-методического заседания кафедры №6.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Чарая Кристины Вахтановны на тему «Влияние применения ингибиторов натрий – глюкозного котранспортера 2-го типа на течение кардиоренального синдрома при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности» внедрены в лечебный процесс кардиологического отделения Университетской клинической больницы №1, акт № 227 от 30 марта 2023 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Чарая Кристины Вахтановны на тему «Влияние применения ингибиторов натрий – глюкозного котранспортера 2-го типа на течение кардиоренального синдрома при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности» внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Неотложная



кардиология», читаемой студентам по направлению подготовки «Лечебное дело», акт № 226 от 30 марта 2023 года.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал во всех этапах исследования: разработке дизайна исследования, постановке целей и задач исследования, анализе литературных данных по теме диссертации, наборе участников исследования, оценке их клинических данных, имеющихся лабораторно-инструментальных показателей: данные одноканальной ЭКГ, данные ЭХОКГ с тканевой доплерографией, уровень артериального давления, сбор данных о проводимой кардиотропной терапии. Автором самостоятельно проводился забор биологического материала (крови) и подготовка образцов для дальнейшего лабораторного анализа. Автору принадлежит ведущая роль в статистической обработке данных. Диссертантом сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Полученные результаты опубликованы в научных журналах и доложены на отечественных и международных конференциях. Вклад автора является определяющим в проведении диссертационной работы.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, из них 3 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, в том числе в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; а также 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка

сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 16 рисунками. Обзор литературы проведен на основании анализа 156 источников, в том числе отечественных – 22 и зарубежных – 134.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Острая декомпенсация сердечной недостаточности

Согласно результатам российского исследования ЭПОХА-О-ХСН, ОДСН является одной из основных причин госпитализации в стационары терапевтического профиля [20] и характеризуется неблагоприятным прогнозом с высокой частотой повторных госпитализаций после выписки из стационара [11] [21].

Основным механизмом ОДСН является выраженная задержка жидкости, клинически проявляющаяся одышкой и отечным синдромом [21]. В зависимости от гемодинамического профиля пациентов с ОДСН принято выделять четыре группы пациентов [123]. Данная классификация основана на таких показателях, как адекватность перфузии, проявляющаяся в виде цианоза, и наличие застоя и перегрузки жидкостью (в виде периферических отеков, асцита, плеврального выпота, расширенной, не спадающей на вдохе нижней полой вены (НПВ), ортопноэ, сердечной астмы, хрипов в легких) (Рисунок 1.1) [93].

В клинической практике большая часть больных, госпитализированных с ОДСН, относится к группе «влажных и теплых», для которой характерно поддержание адекватной перфузии, несмотря на значительную перегрузку объемом [21, 93]. «Теплый» профиль в данном случае можно объяснить активацией нейрогуморальных систем, приводящей к системной вазоконстрикции и задержке жидкости, благодаря чему у большинства пациентов артериальное давление (АД) остается в пределах нормальных значений даже при снижении сердечного выброса (СВ) за счет увеличения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и объема циркулирующей крови (ОЦК) [21, 94].

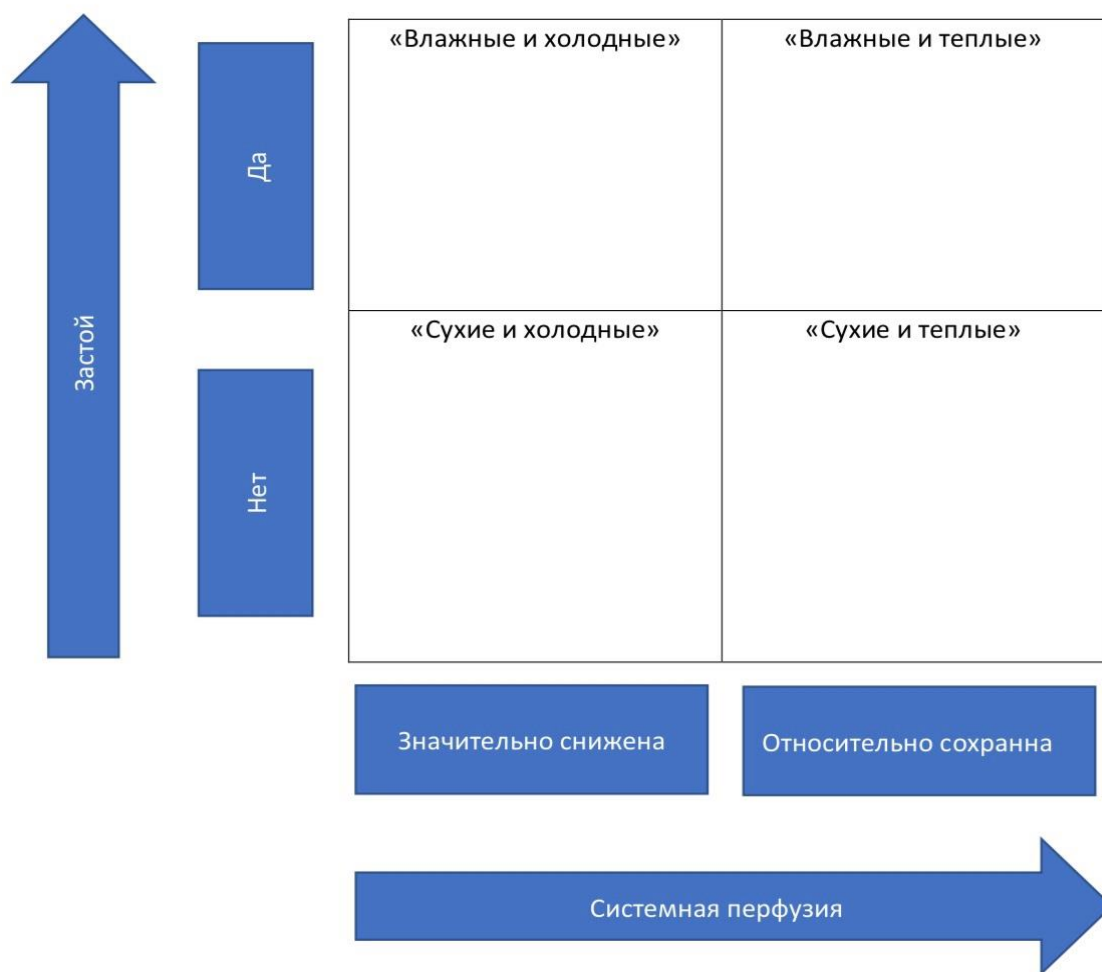


Рисунок 1.1 – Клиническая характеристика больных с ОДСН

В большинстве случаев активная диуретическая терапия у таких больных в течение нескольких дней позволяет вернуться к компенсированному состоянию (эволемии) [21, 119]. Наиболее тяжелой группой пациентов являются «влажные и холодные», лечение которых часто требует перевода в ОРИТ. ОДСН практически никогда не приводит к двум оставшимся вариантам нарушения гемодинамики («сухие и теплые» и «холодные и сухие») [21, 54].

## 1.2 Кардиоренальный синдром

### *Терминология*

В зависимости от скорости развития и первичного пораженного органа было предложено выделять 5 типов КРС: 1 тип, или острый КРС – снижение

рСКФ при остром ухудшении сердечной функции (например, ОДСН); 2 тип, или хронический КРС – снижение рСКФ при стабильном течении ХСН; 3 тип, острый ренокардиальный синдром – дисфункция сердца при быстром развитии острого почечного поражения (ОПП); 4 тип, хронический ренокардиальный синдром – ухудшение сердечной функции при хронической болезни почек (ХБП); 5 тип – вторичный кардиоренальный синдром, при котором одновременно поражаются почки и сердце (Рисунок 1.2) [21].



Рисунок 1.2 – Классификация КРС

При ОДСН формируется КРС-1, клиническими проявлениями которого является снижение рСКФ и развитие резистентности к диуретикам [8, 48].

### ***Распространенность снижения СКФ при ХСН***

Распространенность ХБП среди пациентов с ХСН освещена в ряде клинических исследований. В исследовании ESCAPE ХБП, определяемая как СКФ менее 60 при поступлении в стационар, выявлялась у 31.4% пациентов,

госпитализированных с ОДСН [47]. В систематическом обзоре и мета-анализе 16 исследований с включением 80000 пациентов с ХСН Smith G.L. и соавт. было показано, что у 63% пациентов значения составляли рСКФ менее 90 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> [21, 61].

По данным метаанализа Damman K., снижение рСКФ на 5 мл / мин в течение года значимо ухудшает прогноз у пациентов с ХСН [58]. При этом наиболее простой в использовании и получившей широкое распространение в клинической практике и в большинстве исследований при этом остается формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [87, 21].

### ***Патофизиология и клиническое значение снижения рСКФ при ХСН***

Функции почек в организме можно свети к трем основным:

- 1) клиренс – осуществляется клубочками нефрона
- 2) поддержание гомеостаза – тубулярная функция
- 3) нейрогуморальная функция [91, 93].

рСКФ отражает первую из них, то есть функционально связана именно с почечными клубочками [86].

Согласно определению KDIGO [64], рСКФ является произведением числа функционирующих нефронов (N) на СКФ каждого нефрона по отдельности (single nephron СКФ, snСКФ), то есть  $рСКФ = N \times snСКФ$ . Таким образом, в стабильном состоянии (в том числе и при стабильном течении ХСН) рСКФ в основном отражает именно число функционирующих нефронов. С гибелью функционирующих нефронов связано снижение рСКФ, происходящее постепенно с возрастом в течение жизни. Однако последнее утверждение имеет смысл только при условии, что snСКФ остается стабильной. В связи с вышеизложенным KDIGO добавили в качестве одного из критериев постановки диагноза ХБП микроальбминурию (МАУ) как маркер повреждения нефронов. Наличие МАУ или протеинурии отражает в данном случае повреждение клубочков нефрона и может служить основанием для поставки диагноза ХБП даже при сохранной рСКФ.

Почечная перфузия поддерживается четырьмя нейрогуморальными системами, тесно взаимодействующими друг с другом: ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), симпато – адреналовой (САС), системой антидиуретического гормона (АДГ) и натрийуретическими пептидами [107, 112].

Ключевым ферментом системы РААС является ренин, синтезируемый в юктагломерлярном аппарате (ЮГА) почек. Ренин запускает преобразование ангиотензиногена в ангиотензин I (АТ I), далее ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) преобразовывает АТ I в ангиотензин II (АТ II). АТ II связывается с АТ1-рецепторами, активация которых приводит к вазоконстрикторному действию и стимуляции секреции альдостерона надпочечниками [19, 122]. Альдостерон, в свою очередь, способствует встраиванию натрий-калиевых каналов в эпителий канальцев собирательных трубочек и тем самым увеличивает реабсорбцию воды в дистальных отделах нефрона [122].

АДГ синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и накапливается в задней доле гипофиза, высвобождаясь в ответ на повышение осмолярности плазмы крови [1] и недозаполненность артериального русла, снижение среднего АД или уменьшение эффективного циркуляторного объема [109]. Благодаря активации V1a рецепторов сосудистой стенки АДГ приводит к системной вазоконстрикции. При активации же V2 рецепторов в собирательных трубочках нефронов происходит перемещение белка-канала аквапорина 2 к апикальной поверхности эпителия собирательных трубочек, в результате чего увеличивается реабсорбция свободной воды [50].

САС реализует свое действие через катехоламины, одними из которых являются адреналин и норадреналин, синтезируемые в мозговом слое надпочечников [1]. Активация  $\alpha 1$ -адренорецепторов на гладкомышечных клетках сопровождается вазоконстрикцией периферических сосудов. Симпатическая активность на сердце опосредована  $\beta 1$ -адренорецепторами, стимуляция которых приводит к положительному хроно-, ино- и дромотропному эффектам [22]. САС тесно взаимодействует с РААС, поскольку АТ II способствует высвобождению

норадреналина посредством связывания его с пресинаптическими рецепторами постганглионарных волокон [4, 7].

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП), состоящий из 28 аминокислотных остатков, образуется из своего предшественника, содержащего 126 аминокислот. Стимулами для секреции ПНП является напряжение стенок предсердий и повышенное внутрипредсердное давление. Биологическое действие ПНП опосредуется через В-рецепторы, активация которых повышает секрецию гуанилатциклазы, благодаря чему оказываются натрийуретическое, диуретическое и вазодилатирующее действия. Таким образом, действие АДГ противоположно действию РААС [7].

В норме ответ на растяжение и дилатацию миокарда предсердий происходят следующие события:

- высвобождаются ПНП, способствующие увеличению экскреции натрия в дистальных отделах нефрона
- уменьшается секреция АДГ в задней доле гипофиза
- уменьшается активность САС.

Таким образом, перечисленные механизмы направлены на увеличение экскреции натрия и воды почками, благодаря чему поддерживается ОЦК [21, 138]. Однако при ХСН их действие недостаточно вследствие уменьшения эффективного артериального кровотока и развития недозаполненности артериального русла [96, 125].

Хорошо известно негативное влияние хронической активации САС и РААС у пациентов с ХСН, в том числе прямое повреждающее воздействие на сердце и почки [121]. Перечисленные системы составляют основу нейрогуморальной активации, являющейся одним из звеньев в патогенезе ХСН. Уже на ранних стадиях ХСН происходит повышение секреции ренина [112]. Под влиянием ренина образуется ангиотензин 2 (АТII), благодаря вазоконстрикторным свойствам которого повышается постнагрузка, способствующая дальнейшему снижению сердечного выброса [21, 122]. АТII и активация САС также



задействованы в развитии эндотелиальной дисфункции, накоплении свободных радикалов и развитии оксидативного стресса [34].

Характерная для тяжелой ХСН недозаполненность сосудистого русла активирует РААС, что, в свою очередь, приводит к увеличению абсорбции натрия и воды почками [41]. В данном случае механизм активации РААС схож с таковым при развитии значимой гиповолемии, когда очень высокие уровни АТII вызывают вазоконстрикцию афферентной артериолы и снижение фракции фильтрации [137]. Однако при ХСН вызванная активацией РААС и САС вазоконстрикция способствует снижению почечной перфузии и рСКФ [138].

Частью нейрогуморальной активации, задействованной в патогенезе ХСН, является и система АДГ [101]. В результате снижения ЭЦО происходит активация барорецепторов, в результате чего даже при наличии застойных явлений может увеличиваться секреция АДГ, способствующая задержке осмотически не связанной воды [30, 79, 101].

Одним из звеньев патогенеза как ХСН, так и ХБП является хронический воспалительный процесс, происходящий в организме. В почках маркеры острой фазы фактора некроза опухоли альфа (TNF-а) и интерлейкина 6 (IL-6) вызывают гибель мезангиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к прямому повреждению клубочков нефронов [49].

### ***Распространенность снижения СКФ при ОДСН***

В настоящее время признаны три определения ОПП [37, 41]: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function), AKIN (Acute Kidney Injury Network) и KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) (KDIGO) [39, 111, 139] (Таблица 1.1). Термин «ОПП», заимствованный из нефрологической литературы, используется для обозначения увеличения концентрации креатинина крови или снижения рСКФ и / или уменьшения объема выделяемой мочи [122]. Согласно определению [48], КРС1 – это ОПП, возникшее вследствие острого ухудшения сердечной функции (например, ОДСН).

Наиболее распространенным определением ОПП является нарастание креатинина крови  $\geq 0.3$  мг / дл ( $\geq 26.5$  мкмоль / л) в течение 48 ч и /или снижение

темпа диуреза  $<0.5$  мл /кг /ч в течение 6 часов (KDIGO) [64]. Все три определения ОПП включают снижение темпа диуреза  $<0.5$  мл /кг /ч в течение 6 часов.

Таблица 1.1 – Определения ОПП

	KDIGO	RIFLE	AKIN
Определение ОПП	Нарастание креатинина крови $\geq 0.3$ мг / дл ( $\geq 26.5$ мкмоль / л) в течение 48 ч	Нарастание креатинина крови $\geq 1.5$ раза и /или снижение СКФ $\geq 25\%$	Нарастание креатинина крови $\geq 0.3$ мг / дл ( $\geq 26.5$ мкмоль / л) и /или в 1.5 раза в течение 48 часов
Снижение темпа диуреза $<0.5$ мл /кг / ч в течение 6 часов.			
Примечание: мг/дл – миллиграмм на децилитр; мкмоль л – микромоль на литр; ОПП – острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ч – час.			

У 70% пациентов с ОДСН отмечается повышение уровня креатинина сыворотки, причем у 20-30% его прирост составляет 26.4 мкмоль / л и более в течение 48 часов, что формально является ОПП согласно критериям KDIGO [21, 64]. Для обозначения снижения рСКФ при ОДСН в англоязычной литературе используется термин «ухудшение функции почек» (WRF – worsening renal function). Снижение при ОДСН встречается одинаково часто при СНнФВ и СНсФВ и обычно развивается в первые 2-3 суток госпитализации [21, 103].

### ***Патофизиология снижения СКФ при ОДСН***

Патогенез КРС-1 сложен и может развиваться при любом из перечисленных профилей пациентов, показанных на Рисунке 1.1, однако механизм развития КРС-1 может различаться в зависимости от гемодинамического профиля [49].

При ОДСН snСКФ динамична за счет лабильности показателей гемодинамики, выраженности гиперволемии и различной степени активации нейрогуморальных систем [21]. Таким образом, суммарная рСКФ при ОДСН не отражает количества функционирующих нефронов [36]. Более того, в условиях ОДСН большей проблемой является поддержание гомеостаза (волемический статус, электролитный баланс). Контроль диуреза критически важен при ОДСН (оптимально – 3-4 литра в сутки), как и контроль электролитов крови. В ряде

клинических исследований было показано, при разрешении застойных явлений снижение рСКФ за время госпитализации было сопряжено с лучшим прогнозом [150].

Традиционно ухудшение почечной функции в данном случае связывали с гипоперфузией вследствие снижения сердечного выброса (СВ), а также нейрогуморальной активацией и выбросом вазоактивных веществ, способствующих снижению почечной перфузии с развитием возможной ишемии почек [123].

Патогенез ухудшения почечной функции на фоне снижения СВ и вследствие этого почечной перфузии кажется наиболее простым для понимания. Однако, несмотря на то что значительное снижение СВ может отражаться на почечной функции, у большинства пациентов с ОДСН вклад уменьшенного СВ в развитие ОПП не столь значим [105]. Поскольку у большинства пациентов систолическое АД (САД) увеличено и почти у половины сохранная ФВЛЖ, предполагается, что ухудшение почечной функции может быть связано с иными механизмами, в частности, с венозным застоем и увеличением давления в правом предсердии (ПП) [106, 110].

Известно, что почечная перфузия зависит от градиента давления в клубочках, который в свою очередь зависит от баланса среднего АД и ЦВД [95]. Косвенным свидетельством данного утверждения являются результаты ретроспективного анализа исследования Pre-RELAX, где снижение САД в течение 48 после начала лечения являлось независимым предиктором развития ОПП за время госпитализации [67].

При «холодном» профиле выраженное снижение СВ сопровождается увеличением ЦВД у «влажных» пациентов. Наиболее вероятно, что у таких пациентов снижение почечной функции связано со снижением перфузии при относительно невысоких значениях ЦВД из-за снижения системного АД [47, 52, 84, 106]. При этом увеличение почечного венозного давления сопровождается снижением градиента давления в клубочках даже при сохранном системном АД, что в итоге способствует снижению почечной перфузии и рСКФ [46]. Таким

образом, снижение СВ и недозаполненность артериального русла с системной и почечной вазоконстрикцией, ведущей к системной и почечной гипоперфузии с нейрогуморальной активацией, играют ведущую роль в патогенезе ОПП при ОДСН [129, 134].

Тяжелые нарушения гемодинамики почек могут привести к срыву ауторегуляции и последующей задержке натрия и воды, что, в свою очередь, может приводить к ухудшению почечной функции и олигурии [138]. Возникающее при значимом ухудшении перфузии почек снижение доставки кислорода в совокупности с увеличением потребности в кислороде в почечных клубочках (так как увеличение реабсорбции натрия связано с увеличением потребности в энергии) влечет за собой повреждение клубочков [122].

Хотя снижение системного АД и СВ могут вносить вклад в развитие снижения почечной функции, объяснить ими внезапную дисфункцию почек при ОДСН можно лишь частично. Во-первых, в большинстве случаев снижение СВ и почечного кровотока компенсируются за счет увеличения фракции фильтрации, которая поддерживает рСКФ [99]. Во-вторых, данное объяснение не распространяется на «теплые» профили пациентов с ОДСН.

Патогенез снижения почечной функции при относительно сохранной перфузии («теплый и мокрый» профиль) менее изучен [144]. Очевидно, что при данном типе декомпенсации почечная перфузия снижается непропорционально относительно сохранному СВ. Как и при «холодном и мокром» профиле, ведущим клиническим проявлением у («теплых и мокрых» пациентов является перегрузка объемом. Последняя приводит к повышению ЦВД, что, в свою очередь, ведет к снижению градиента давления в капиллярах клубочков, в результате чего кровоток в нефронах почек замедляется. В результате перечисленных процессов снижается почечная функция, что проявляется ростом креатинина крови и снижением диуреза [135]. В такой ситуации даже небольшое снижение СВ может привести к критическому снижению перфузии почек. С другой стороны, для «теплого» профиля характерно наличие сопутствующей гипертонической болезни (ГБ), которая может быть связана с ХБП вследствие

уменьшения числа функционирующих нефронов [119]. Так как АД у таких пациентов обычно повышено, влияние ЦВД на почечную перфузию у таких пациентов менее значимо, чем при «холодном» профиле [47, 52, 59, 105].

Предполагается, что наличие застойных явлений является ведущим звеном в патогенезе КРС-1 у «влажных» пациентов. Высокое ЦВД прямо передается на почечные вены и влияет на почечную перфузию за счет повышения внутриклубочкового давления, способствуя снижению СКФ и почечной перфузии [46]. Помимо этого, повышение почечного перфузионного давления приводит к увеличению интрерстициального давления в почках за счет их плотной капсулы, вызывая гипоксию и увеличение гидростатического давления в капсуле Боумена, тем самым способствуя снижению СКФ [58, 107]. Повышение интерстициального давления может вызывать коллапс трубочек, препятствует клубочковой фильтрации, в результате чего развивается ухудшение почечной функции [107]. Также повышение ЦВД и внутриклубочкового давления связано с активацией РААС и САС и выбросом таких вазоактивных веществ, как эндотелин [49, 120].

Теория о ведущей роли повышенного ЦВД в патогенезе КРС при ОДСН подтверждается данными ряда исследований. Так, при анализе показателей центральной гемодинамики у пациентов с ОДСН и дилатационной кардиомиопатией было продемонстрировано, что наиболее важными предикторами развития КРС является повышенное ЦВД и отсутствие его снижения в результате терапии диуретиками [21, 105]. Было показано, что увеличению ЦВД при легочном сердце, констриктивном перикардите и ХСН часто сопутствует задержка натрия почками. Механизм снижения натрийуреза в данном случае неясен, однако было предположено, что повышение ЦВД само по себе способствует задержке натрия и воды почками [41]. В более ранних исследованиях было показано, что у пациентов с более высокими значениями N-терминального фрагмента мозгового ПНП (NT-proBNP) и ЦВД выше риск развития КРС-1 [123]. По данным еще одного исследования [30], рСКФ при ОДСН обратно пропорциональна уровню NT-proBNP, тем самым иллюстрируя взаимосвязь почечной дисфункции и повышения ЦВД. Венозный застой,

развивающийся при правожелудочковой СН и выраженной трикуспидальной регургитации с увеличением давления в ПП, также может способствовать развитию ухудшения почечной функции [89]. Часто снижение почечной функции транзиторно и разрешается в ответ на стандартное лечение ОДСН. Учитывая последнее, можно предположить ведущую роль повышенного ЦВД в развитии ОПП при ОДСН [123].

Одним из предполагаемых факторов ухудшения почечной функции при ОДСН также является повышение внутрибрюшного давления, развивающееся вследствие отека висцеральной клетчатки и асцита [118]. Внутрибрюшная гипертензия может способствовать снижению рСКФ за счет уменьшения фильтрационного градиента в клубочках почек и увеличения почечного интерстициального давления, что подтверждается повышением рСКФ и увеличением диуреза после эвакуации асцита у больных с ОДСН [21, 57]. Предполагается, что почечная перфузия снижается опосредованно вследствие развития венозной гипертензии в почечных венах. Более того, само по себе увеличение внутрибрюшного давления может способствовать увеличению ЦВД [79], таким образом затрагивая еще один механизм развития почечной дисфункции.

Помимо гемодинамических причин, в развитии КРС-1, как и при КРС-2, задействованы нейрогуморальные механизмы, в частности РААС и САС, а также воспалительный процесс и оксидативный стресс [56, 133]. Активация нейрогуморальных систем характерна для любого варианта ухудшения почечной функции при ОДСН и возникает в ответ на ухудшение перфузии почек [122]. Активация РААС важна для поддержания почечной перфузии, поскольку АП II вызывает увеличение фильтрации плазмы крови в почечных клубочках и вазоконстрикцию эфферентной артериолы, в результате чего уменьшается гидростатическое давление, увеличивается реабсорбция натрия в проксимальном извитом канальце (ПИК) и перитубулярное онкотическое давление. Также АП II увеличивает продукцию эндотелина-1 (ЭТ-1) и вызванную альдостероном реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона. Сам по себе ЭТ-1 обладает

провоспалительным свойством и является вазоконстриктором, что также негативно сказывается на работе почек [120]. За счет симпатической активации увеличивается капиллярное онкотическое давление перитубулярных и уменьшается гидростатическое давление, что в конечном счете ведет к увеличению реабсорбции воды [89, 122]. В результате задержки натрия и воды увеличивается интерстициальное давление и изменяется структура интерстиция, что ведет к перераспределению воды и электролитов из сосудистого русла в интерстиций [6, 71].

Снижение рСКФ при ОДСН может быть связано и с ятрогенными причинами. Гемодинамические эффекты иАПФ (вазодилатация эфферентной артериолы) ассоциированы со снижением фильтрационного давления, а также «преранальная» ОПП вследствие уменьшения эффективного циркуляторного объема при использовании петлевых диуретиков может являться причиной ОПП у госпитализированных больных [112].

Таким образом, можно выделить два типа ухудшения почечной функции при ОДСН: в первом случае оно в основном обусловлено увеличением ЦВД и наличием системного и почечного застоя с коллапсом собирательных трубочек [31, 149]. Второй, менее распространенный вариант, преимущественно связано со снижением СВ и недозаполненностью артериального русла, ведущим к гипоперфузии почек и вазоконстрикции афферентной артериолы. Оба варианта могут сосуществовать и играть важную роль в развитии ОПП. Необходимо отметить, что при любом профиле ОДСН целью лечения является разрешение застойных явлений и восстановление почечной перфузии [119].

Несмотря на то, что понимание патофизиологии КРС-1 улучшилось за последние годы, в настоящее время не разработаны общепризнанные способы профилактики и лечения данного синдрома. Одной из причин является множество звеньев патогенеза КРС-1, задействованных в его развитии. При этом воздействие на одно из звеньев патогенеза может не влиять на остальные [123].

Обобщенная схема механизмов ухудшения почечной функции в зависимости от гемодинамического профиля пациентов представлена на Рисунке 1.3.



Рисунок 1.3 – Механизм развития ОПП при ОДСН

### ***Клиническое значение снижения СКФ при ОДСН***

Хотя влияние ХБП на клинические исходы при ОДСН хорошо известно, значение же ухудшения почечной функции за время госпитализации по поводу ОДСН не столь однозначно [53]. Причиной тому может быть отсутствие общепризнанного определения ухудшения почечной функции, различный гемодинамический статус пациентов и наличие предшествующей ХБП у части из них [53, 59].

По данным исследования ADHERE [33], большая выраженность почечной дисфункции у пациентов с ОДСН прямо коррелировала с неблагоприятными



исходами госпитализации, включая перевод в ОРИТ, необходимость механической вентиляции легких, длительность госпитализации и смертность. В исследовании [108] было показано, что ОПП при ОДСН связано с худшим прогнозом только при сохранении застойных явлений при выписке. Также было показано, что ОПП ассоциировано с увеличением продолжительности госпитализации. С другой стороны, было предположено, что при более длительной госпитализации у тяжелых пациентов чаще проводят контроль анализов крови (чем, возможно, и объяснялась большая частота ОПП).

Разрешение застойных явлений часто сопряжено с транзиторным снижением рСКФ. В исследовании [108, 124] ОПП произошло у 44% из всех пациентов, у которых при выписке не было застойных явлений. Прогноз при этом оставался одинаковым у всех пациентов с разрешением застоя за время госпитализации независимо от наличия ОПП. В то же время худший прогноз отмечался у пациентов с ОПП и застоем при выписке.

Возможным фактором снижения рСКФ использование больших доз диуретиков и возникающая вследствие этого транзиторная гиповолемия в артериальном русле. Однако необходимо отметить, что в данном случае транзиторное снижение рСКФ имеет относительно благоприятный прогноз, в отличие от прогрессирующего снижения рСКФ при ХСН [124]. В исследовании ESCAPE [85] ОПП встречалось чаще у пациентов с лучшим ответом на диуретики (что оценивалось как динамика веса за время госпитализации, увеличение гематокрита и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК). 180-дневный прогноз у таких пациентов также был более благоприятным. По данным одноцентрового исследования [65], применение высоких доз диуретиков было связано с увеличением частоты ОПП, однако прогностическое значение это увеличение приобрело только при сниженной эффективности диуретиков.

### 1.3 Гипонатриемия. Терминология

Гипонатриемия (определяемая как концентрация натрия в сыворотке менее 135 ммоль / л) является наиболее частым электролитным нарушением у пациентов с ОДСН [1, 97].

#### *Патофизиология и значение гипонатриемии при ОДСН*

Гипонатриемия при ОДСН – многофакторное состояние, в патогенезе которого участвуют нейрогуморальная активация и сопутствующее медикаментозное лечение. Европейское общество кардиологов (ЕОК) рекомендует различать при ОДСН гиперволемическую гипонатриемию и гипонатриемию истощения, вызванную ятрогенными причинами [150]. В большинстве случаев гипонатриемия при ОДСН является гиперволемической (связанной с избытком осмотически не связанной (свободной) воды в организме). Гипонатриемия, выявленная госпитализированных по поводу ОДСН больных, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, повторными госпитализациями и высокой смертностью [101].

В основе патогенеза гиперволемической гипонатриемии при ОДСН лежит повышенная секреция АДГ, возникающая в ответ на «недозаполненность» артериального русла [101]. В результате избыток осмотически несвязанной воды манифестирует в виде снижения концентрации натрия крови. Таким образом, у гиперволемической гипонатриемии и КРС – 1 при ОДСН есть по крайней мере одно общее звено патогенеза. Более того, было показано, что снижение концентрации натрия крови при ОДСН является одним из факторов риска ухудшения функции почек [21]. Показано, что персистенция гипонатриемии связана с неблагоприятным прогнозом при ОДСН [97], а восстановление после гипонатриемии может улучшить почечные исходы у больных ОДСН с КРС-1 [125].

Другой вид электролитного дисбаланса, гипонатриемия истощения, при ОДСН связана с применением дистально работающих диуретиков, в частности тиазидных [150].

В качестве стратегии лечения гипонатриемии, связанной с перегрузкой объемом при ОДСН, ЕОК предлагает временное прекращение применения диуретиков, работающих в дистальных отделах нефрона, ограничение потребления воды, стимуляцию дистального кровотока в нефронах почек, использование препаратов из класса селективных ингибиторов рецепторов АДГ, или ваптанов, и коррекцию сопутствующего дисбаланса калия и магния в сыворотке. Авторами подчеркивается, что применение петлевых диуретиков является основой терапии гипонатриемии при ОДСН [150]. При этом ни один из предложенных ЕОК способов коррекции гипонатриемии при ОДСН не является универсальным. Отмена дистально работающих диуретиков (в частности, тиазидных и тиазидоподобных) может быть затруднительна ввиду частого их применения в сочетании с петлевыми диуретиками для преодоления резистентности к лечению [98]. Ограничение воды является простым, но неэффективным и плохо переносимым способом лечения [92]. В качестве одного из способов лечения гипонатриемии у пациентов с ОДСН рассматривали применение ваптанов [2], однако не было показано, что данная группа препаратов улучшают прогноз при ОДСН [6]. Кроме того, использование ваптанов было связано с гиперкоррекцией уровня натрия и гепатотоксичностью [96]. Было высказано предположение, что ваптаны, способствуя экскреции свободной воды, способствуют уменьшению объема как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости, что приводит скорее к обезвоживанию, чем к разрешению застойных явлений при ОДСН [6]. Ацетазолamid, диуретик проксимального действия, также рекомендован ЕОК для лечения гипонатриемии при ОДСН, однако рандомизированных клинических исследований (РКИ), в рамках которых оценивалось влияние ацетазоламида на динамику натрия крови при ОДСН, в настоящее время нет [150]. Таким образом, в настоящее время очевидно отсутствие общепризнанного способа коррекции гипонатриемии при ОДСН, способного в перспективе улучшить прогноз у данной группы больных.

## 1.4 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа. История применения

С 2008 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) проводит проверку сердечно-сосудистой безопасности новых противодиабетических средств [5]: перед выходом на рынок каждого лекарственного препарата должно быть доказано, что он не увеличивает риск развития у пациентов крупных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) [18]. Таким образом последовательно были проведены исследования глифлозинов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и подтвержденным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ) (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемическая цереброваскулярная болезнь или болезнь периферических артерий) или множественными факторами риска его развития [18]: EMPA-REG OUTCOME [83] с эмпаглифлозином в 2015 г., программа CANVAS (исследования CANVAS [43] и CANVAS-R [45]) с канаглифлозином в 2017 г. и DECLARE-TIMI58 [60] с дапаглифлозином в 2019 г. (Таблица 1.2). В качестве первичной конечной точки в указанных исследованиях был принят комбинированный показатель, включавший смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда и инсульт.

Таблица 1.2 – Исследования III фазы у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском

	EMPA-REG OUTCOME (2015 г.)	Программа CANVAS (2017 г.)	DECLARE-TIMI58 (2019 г.)
Медиана наблюдения, лет	3.1	2.4	4.2
Количество пациентов и их характеристика	(n = 7020) с СН: 10% с ССЗ в анамнезе: 99% СКФ < 60 мл / мин: 26% срСКФ: 74 мл / мин	(n = 1461) с СН: 14% с ССЗ в анамнезе: 66% СКФ < 60 мл / мин: 16% срСКФ: 77 мл / мин	(n = 1724) с СН: 10% с ССЗ в анамнезе: 41% СКФ < 60 мл / мин: 16% срСКФ: 85 мл / мин

Продолжение Таблицы 1.2

МАСЕ	0.86 [0.74 – 0.99]	0.86 [0.75 – 0.97]	0.93 [0.84 – 1.03]
Сердечно-сосудистая смертность	0.62 [0.49 – 0.77]	0.87 [0.72 – 1.06]	0.98 [0.82 – 1.17]
Госпитализации по поводу СН	0.65 [0.50 – 0.85]	0.67 [0.52 – 0.87]	0.73 [0.61 – 0.88]
Сердечно-сосудистая смертность / Госпитализации по поводу СН	0.65 [0.50 – 0.85]	0.78 [0.67 – 0.91]	0.83 [0.73 – 0.95]
Почечные преимущества	↓ОПП: – 24% ↓ АУ* ↓комбинированной почечной конечной точки – 12,7%†	↓ АУ*- 27% ↓комбинированной почечной конечной точки – 40%‡	↓ОПП: ↓ АУ* ↓комбинированной почечной конечной точки – 24%
Примечание: АУ – альбуминурия; ОПП – острое почечное повреждение; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МАСЕ – major adverse cardiovascular events; * отношение альбумин/креатинин мочи >300 мг / г (30 мг / ммоль); † удвоение уровня креатинина в сыворотке, сопровождающееся снижением рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , начало заместительной почечной терапии или смерть вследствие почечной недостаточности; ‡ снижение рСКФ на 40%, необходимость заместительной почечной терапии или смерть от почечной причины; § снижение рСКФ на ≥40% до <60 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup> , развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) или смерть от заболевания почек или ССЗ)			

Популяции пациентов, включенных в исследования, отличались друг от друга: в EMPA-REG OUTCOME включались только пациенты с установленным ССЗ, в CANVAS 44% пациентов не имели подтвержденного ССЗ, а в DECLARE TIMI 58 пациентов с ССЗ было меньше всего (41%) [18]. Пациенты различались и по средней СКФ: в EMPA-REG OUTCOME средняя СКФ была наименьшей и составила 74 мл / мин / 1.72 м<sup>2</sup>, в CANVAS – 77 мл / мин / 1.72 м<sup>2</sup>, в DECLARE-TIMI 58 – 85 мл / мин / 1.72 м<sup>2</sup>. Несмотря на это, все три препарата продемонстрировали снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также снижение почечных конечных точек [18, 22]. Данные эффекты проявились как в популяции пациентов с установленным исходно сердечно-сосудистым заболеванием, так и в популяции пациентов с множественными факторами риска их развития [18]. В метаанализе Zelniker T. и соавт. [140], объединившем результаты исследований EMPA-REG OUTCOME,

CANVAS и DECLARE-TIMI 58, было установлено, что наиболее значимым эффектом применения глифлозинов являлось снижение риска госпитализации по поводу СН (на 31%) и прогрессирования ХБП (на 45%) [18]. Во всех трех исследованиях была показана хорошая переносимость и безопасность применения глифлозинов у пациентов с установленным ССЗ и высоким риском развития ССЗ [18]. Руководствуясь результатами исследований, в 2019 г. ЕОК [24] рекомендовало применение глифлозинов в качестве первой линии терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ и СД2 и преддиабетом [18].

Полученные результаты поставили вопрос, сохранятся ли благоприятные эффекты глифлозинов у пациентов без СД2. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования DAPA – HF [75] включавшего пациентов с документированным диагнозом симптоматической СНнФВ (ФК NYHA II-IV) и ФВЛЖ  $\leq 40\%$  независимо от их гликемического статуса. Все пациенты должны были получать базовую стандартную терапию СНнФВ. Впервые в рамках РКИ препарат группы SGLT2i назначался не с целью коррекции СД2, а для лечения СНнФВ [17]. По результатам исследования DAPA-HF было установлено, что применение дапаглифлозина ассоциировано со снижением риска наступления комбинированной конечной точки (госпитализация по поводу ОДСН, обращение за неотложной помощью по поводу ухудшения ХСН или смерть по сердечно-сосудистым причинам) на 26% (0.75 [0.65 - 0.85];  $P < 0.001$ ). Также было отмечено снижение количества госпитализаций по поводу ОДСН в группе дапаглифлозина (0.70 [0.59 - 0.83]), снижение относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18% (0.82 [0.69 - 0.98]) и смерти от всех причин на 17% (0.83 [0.71 - 0.97]) [22], на 25% снизился относительный риск комбинированной точки из госпитализация по поводу ОДСН или смерти по сердечно-сосудистым причинам (0.75 [0.65 - 0.85]). Между группами не была показана разница в ухудшении функции почек (0.71 [0.44 - 1.16]). Перечисленные эффекты не зависели от значений HbA1C на момент включения в исследование [62]. Была показана совместимость дапаглифлозина с разными классами препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний ( $\beta$ -блокаторы (ББ),

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 2-го типа (БРА), диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), сердечные гликозиды, статины) [15].

Как и исследование DAPA – HF [75], исследование EMPEROR-REDUCED [51, 70] включало пациентов со стабильной СНнФВ независимо от наличия СД2. Применение эмпаглифлозина было связано со снижением на 25% относительного риска по первичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу сердечной недостаточности; (0.75 [0.65 – 0.86]) [22] и снижением частоты госпитализаций по поводу СН (0.69 [0.59 – 0.81]) [18, 93].

В метаанализе Zannad F. и соавт. было еще раз подчеркнуто, что лечение SGLT2i дапаглифлозином и эмпаглифлозином у пациентов со стабильной СНнФВ ассоциировано со снижением смертности от ССЗ независимо от гликемического статуса (Таблица 1.3) [141].

Таблица 1.3 – Исследования SGLT2i среди пациентов с СНнФВ

	DAPA-HF (2019 г.)	EMPEROR-REDUCED (2020 г.)
Медиана наблюдения, лет	1.5	1.4
Количество пациентов и их характеристика	(n = 4744) с СД2: 42% ФВЛЖ ≤40% рСКФ <60 мл / мин: 41% срСКФ: 66 мл / мин	(n = 3730) с СД2: 50% ФВЛЖ ≤40% рСКФ <60 мл / мин: 48% срСКФ: 61.8 ± 21.7 мл / мин
ПКТ	↓ *: – 26%	↓ ‡: – 25%
Сердечно-сосудистая смертность	0.82 [0.69 – 0.98]	0.92 [0.75 – 1.12]
Госпитализации по поводу СН	0.70 [0.59 – 0.83]	0.69 [0.59 – 0.81]
Смерть от всех причин	0.83 [0.71 – 0.97]	0.92 [0.77 – 1.10]

Продолжение Таблицы 1.3

Сердечно-сосудистая смертность / Госпитализации по поводу СН	0.75 [0.65 – 0.85]	0.75 [0.65 – 0.86)]
Почечные эффекты	↓Снижение функции почек†	↓комбинированной почечной конечной точки – 40% §
Примечание: ПКТ – первичная конечная точка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СН – сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам; † стойкое уменьшение рСКФ на 50% и более или развитие терминальной почечной недостаточности или почечная смерть; ‡ сердечно-сосудистая смертность или госпитализация по поводу СН; § хронический гемодиализ, трансплантация почки, стойкое снижение рСКФ.		

Продолжалось и исследование влияния глифлозинов на почечную функцию. Первым исследованием, где ПКТ была кардиоренальной, было исследование CREDENCE. Популяция исследования состояла из пациентов с СД2, альбумин-креатининовым (А / Кр) соотношением в моче >300–5000 мг / г и рСКФ 30 – 90 мл / мин / 1.73 м2 на фоне приема блокаторов РААС [44, 72, 22, 18]. Первичная конечная точка была комбинированной и включала развитие ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение рСКФ <15 мл / мин / 1.73 м2), удвоение креатинина крови или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин. По результатам риск наступления ПКТ снизился на 30% по сравнению с плацебо 0.70 [0.59 – 0.82], в связи с чем исследование было остановлено досрочно Комитетом по мониторингу безопасности. Применение канаглифлозина было связано со снижением относительного риска комбинированной почечной конечной точки (развития ТПН, удвоения креатинина крови или смерти от почечных причин) на 34% (0.66 [0.53 – 0.81]) [18, 22], относительного риска развития ТПН на 32% (0.68 [0.54 – 0.86]), риска наступления комбинированной точки, состоящей из сердечно-сосудистой смерти



(ССС), инфаркта миокарда или инсульта (0.80 [0.67– 0.95]) и госпитализаций по поводу ухудшения ХСН (0.61 [0.47 – 0.80]) [44].

Следующим исследованием, посвященным изучению почечных эффектов глифлозинов, было исследование DAPA-СКД [73]. Как и в исследовании CREDENCE, критерием включения была протеинурия (соотношение А/Кр в моче 200–5000 мг / г) в сочетании с рСКФ = 25 – 75 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, однако гликемический статус пациентов не учитывался при включении [22]. Первичная конечная точка была комбинированной и включала развитие ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение рСКФ <15 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup>), снижение рСКФ не менее, чем на 50% от исходного уровня или смерть от болезней почек или сердечно-сосудистых причин. Исследование также было приостановлено досрочно в связи с однозначной эффективностью дапаглифлозина: через 2.4 года события ПКТ произошли у 9.2% пациентов в группе дапаглифлозина и у 14.5% пациентов в группе плацебо (0.61 [0.51 – 0.72]) [22]. Также отмечалось снижение риска наступления комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ на 50% и более, развитие ТПН или смерть от почечных причин) (0.56 [0.45 – 0.68]), комбинированной точки из госпитализации по поводу ухудшения ХСН или СССР (0.71 [0.55 – 0.92]), снижение риска смерти от любых причин (0.69 [0.53 – 0.88]) [22]. Помимо снижения ПКТ, впервые было показано, что глифлозины уменьшают смертность от всех причин у пациентов с ХБП независимо от значений HbA1C (Таблица 1.4) [22, 74, 114].

Таблица 1.4 – Исследования влияния SGLT2i на функцию почек

	CREDENCE (2019 г.)	DAPA-СКД (2020 г.)
Медиана наблюдения, лет	2.6	2.4
Количество пациентов и их характеристика	(n = 4401) с СД2: 100% с ССЗ в анамнезе: 50% с СН: 15% СКФ <60 мл / мин: 59% срСКФ: 56.2 мл / мин	(n = 4304) с СД2: 67.5% с ССЗ в анамнезе: 37.4% с СН: 12.4% СКФ <60 мл / мин: 89.5% срСКФ: 43 мл / мин

Продолжение Таблицы 1.4

ПКТ	↓ *: – 30%	↓ПКТ‡
Развитие ТПН	↓: – 32%	NR
Госпитализации по поводу СН	0.61 [0.47 – 0.80]	NR
Смерть от всех причин	0.87 [0.72 – 1.06]	0.69 [0.53 – 0.88]
Комбинированная почечная точка	↓ на 34%†	↓комбинированной почечной конечной точки§
Примечание: ПКТ – первичная конечная точка; СН – сердечная недостаточность; срСКФ – средняя скорость клубочковой фильтрации; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; * композитная ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение срСКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), удвоение показателя креатинина в сыворотке крови или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин; † ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение срСКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), удвоение креатинина крови или смерть от почечных причин; ‡ развитие ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение рСКФ <15 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup> ), скорость падения расчетной рСКФ не менее, чем на 50% от исходного уровня или смерть от болезней почек или сердечно-сосудистых причин; § снижение СКФ на 50% и более, развитие ТПН или смерть от почечных причин.		

Впервые в рамках РКИ с пациентами, госпитализированными по поводу ОДСН, представитель класса SGLT2i – сотаглифлозин – был применен в исследовании SOLOIST – WHF в 2020 г. Гемодинамически стабильные пациенты с СД2 рандомизировались в одну из двух групп (сотаглифлозина или плацебо) перед выпиской из стационара или в течение 3 дней после [143]. Пациенты включались независимо от значений ФВЛЖ. Медиана наблюдения составила 9 мес. Исследование было прекращено досрочно по финансовым причинам, однако было показано, что сотаглифлозин снижает риск наступления ПКТ по сравнению с плацебо на 33% (0.67 [0.52 – 0.85]) [22] и риск комбинированной точки из госпитализации по поводу ОДСН или обращения к врачу по поводу ухудшения ХСН (0.64 [0.49 – 0.83]). Значительная разница по частоте наступления ПКТ между двумя группами впервые появилась примерно через 1 мес. от начала терапии [22]. Однако сотаглифлозин был нейтрален в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности (0.84 [0.58 – 1.22]) и общей смертности (0.82

[0.59 – 1.14]). Снижение рСКФ за период наблюдения было более значимым в группе сотаглифлозина (–0.34 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> vs –0.18 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> (–0.16 [–1.30 – 0.98])). Частота ОПП не различалась между группами сотаглифлозина и плацебо (4.1% в группе сотаглифлозина vs 4.4% в группе плацебо).

В исследование EMPA-RESPONSE-AHF [126] (2020 г.) пациенты, госпитализированные с ОДСН, включались независимо от гликемического статуса и значений ФВЛЖ в первые 24 часа с момента поступления в стационар. Среднее значение ФВЛЖ составило 36%. Продолжительность приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки составила 30 дней [22]. В качестве ПКТ были приняты изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (изменение массы тела в пересчете на дозу фуросемида), динамика показателя NT-proBNP, длительность госпитализации. Первые три из перечисленных конечных точек оценивались на 4-е сутки госпитализации.

Несмотря на то, что преимуществ SGLT2i в отношении ПКТ не было показано, применение эмпаглифлозина было связано с увеличением общего диуреза на 4-е сутки. Также эмпаглифлозин снижал частоту комбинированной точки из внутрибольничного ухудшения течения ХСН, повторных госпитализаций по поводу ОДСН или смерти от любых причин в течение 60 дней наблюдения (4 (10%) пациентов в группе эмпаглифлозина и у 13 (33%) пациентов в группе плацебо,  $p = 0.014$ ) (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Первые исследования SGLT2i у пациентов с ОДСН

	SOLOIST – WHF (2020 г.)	EMPA – RESPONSE – AHF (2020 г.)
Медиана наблюдения	9 мес	90 дней
Количество пациентов и их характеристика	(n = 1222) с СД2: 100% ФВЛЖ <50% – 79.1% рСКФ <60 мл / мин: NR срСКФ: 49.7 мл / мин	(n = 80) с СД2: 33% ФВЛЖ <50% – NR рСКФ <60 мл / мин: NR срСКФ: 54 мл / мин
ПКТ	↓ *: – 33%	→ПКТ†
Госпитализации по поводу СН или обращение к врачу по поводу ухудшения СН	0.64 [0.49 – 0.83]	↓ на 60-е сутки после госпитализации

Продолжение Таблицы 1.5

Госпитализации по поводу СН или обращение к врачу по поводу ухудшения СН	0.64 [0.49 – 0.83]	↓ на 60-е сутки после госпитализации
Смерть от всех причин	0.82 [0.59 – 1.14]	NR
Сердечно-сосудистая смертность	0.84 [0.58 – 1.22]	NR
Почечные эффекты	↓ рСКФ: -0.16 [-1.30 – 0.98] ОПП: 4.1% vs 4.4%	↓рСКФ в группе эмпаглифлозина в первые 72 часа от момента назначения (-10 ± 12 vs. -2 ± 12 мл / мин / 1.73 м2), p = 0.009 Увеличение общего диуреза на 4-е сутки
Примечание: ОПП – острое почечное повреждение; ПКТ – первичная конечная точка рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * ССС, госпитализация или обращение к врачу по поводу ухудшения СН; † изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (изменение массы тела в пересчете на дозу фуросемида), динамика показателя N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического (NT-proBNP), длительность госпитализации.		

В опубликованных в 2020 г Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН применение дапаглифлозина рекомендовано пациентам с СНнФВ независимо от их гликемического статуса при отсутствии эффекта от стандартной терапии, то есть иАПФ, АРА, препарата валсартан + сакубитрил, β-блокаторов и АМКР с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций [16]. Таким образом, к концу 2020 года оставался открытым вопрос применения глифлозинов у пациентов с ФВЛЖ более 40% без СД2 и при ОДСН. Настороженность вызывало и то, что инициация глифлозинов вызывала транзиторное снижение рСКФ, наблюдаемое во многих исследованиях [116]. Несмотря на то, что глифлозины показали свою безопасность в рамках многоцентровых РКИ, оправданность их назначения в первые сутки госпитализации по поводу ОДСН, то есть в самый «уязвимый» период, с учетом возможного ухудшения функции почек оставалась под вопросом [5, 9].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Открытое контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе скорпомощного кардиологического отделения Городской Клинической больницы № 7 департамента здравоохранения г. Москва в период с 06.12.2020 г по 07.04.2022 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка № 33 – 20. Все пациенты изучали и подписывали добровольное согласие на участие в исследовании.

#### *Терминология*

*Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)* рассчитывали по формуле СКД-EPI [27]:

$$pСКФ = 141 \times \min(Scr / \kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr / \kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{\text{возраст}} \times 1.018 \text{ [если женский пол]}, \quad (2.1)$$

где Scr – уровень сывороточного креатинина, константа  $\kappa$  равняется 0,7 для женщин и 0.9 для мужчин,  $\alpha$  равняется – 0.329 для женщин и – 0.411 для мужчин.

*Острый КРС, или КРС-1*, определяли как ОПП, возникшее из-за острого ухудшения сердечной функции, проявляющееся снижением функции почек и развитием резистентности к диуретикам [48, 9].

*Острое почечное повреждение (ОПП)* определяли как повышение уровня креатинина крови  $\geq 26.4$  мкмоль / л и более в течение 48 часов и /или снижение темпа диуреза  $< 0.5$  мл /кг /ч в течение 6 часов (KDIGO) [64].

*Резистентность диуретикам* определяли как необходимость увеличения суточной дозы фуросемида более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же необходимость добавления другого класса диуретических препаратов [151]). Исходной считалась суточная доза фуросемида за первые сутки госпитализации.

*Гипонатриемию* определяли как концентрацию натрия крови менее 135 ммоль / л [97].

С учетом влияния гипергликемии на перемещение натрия из клеток во внеклеточную жидкость, значения натрия крови корректировались при концентрации глюкозы крови более 5.55 ммоль / л по следующей формуле:

$$\text{Корректированный Na} = \text{Сывороточный Na} + 1.6 \times [\{\text{ГЛК (моль / л)} - 5.6\} / 5.6] \quad (2.2)$$

где ГЛК – концентрация глюкозы крови.

С учетом влияния гипертриглицеридемии на перемещение натрия из клеток во внеклеточную жидкость [21], значения натрия крови корректировались при концентрации триглицеридов (ТАГ) крови более 10 ммоль / л по следующей формуле:

$$\text{Корректированный Na} = \text{Сывороточный Na} + [ \{ [0.21 \times \text{ТАГ (ммоль / л)}] - 0.6 \} \times (\text{Na}^+ / 100) ], \quad (2.3)$$

где ТАГ – концентрация триглицеридов [29].

*Догоспитальную гипонатриемию* определяли как концентрацию натрия крови 134 ммоль / л и менее в день госпитализации.

*Внутригоспитальную гипонатриемию* определяли как снижение уровня натрия крови до 134 ммоль / л и ниже, при значениях концентрации натрия крови при поступлении, превышающих 134 ммоль / л.

*Нормонатриемию* определяли как уровень натрия крови 135 ммоль / л и более.

*Персистирование гипонатриемии* определялось как уровень натрия в сыворотке крови 134 ммоль / л и менее при выписке у пациентов с гипонатриемией при рандомизации [97]).

*Госпитальную гипонатриемию* определяли как уровень натрия в сыворотке крови 134 ммоль / л и менее при выписке у пациентов с нормонатриемией при рандомизации.

## 2.2 Оценка коморбидности

Влияние сопутствующих заболеваний на исходы оценивали с использованием индекса коморбидности Чарлсона [28]. При расчете этого показателя каждому заболеванию у пациента соответствует определенный балл (Таблица 2.1). Все набранные баллы суммируются, что и составляет индекс коморбидности.

Таблица 2.1 – Расчет индекса коморбидности Чарлсона

Заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
ХСН	1
Болезни периферических артерий	1
Цереброваскулярные болезни	1
Деменция	1
Хронические болезни легких	1
Ревматические болезни	1
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1
Нетяжелое поражение печени (неосложненный цирроз, хронический гепатит)	1
Сахарный диабет без осложнений	1
Сахарный диабет с хроническими осложнениями	2
Гемиплегия и параплегия	2
Болезни почек (гломерулонефрит, почечная недостаточность)	2
Злокачественные новообразования, включая лимфомы и лейкозы, кроме солидных опухолей кожи	2
Тяжелые поражения печени (осложненный цирроз)	3
Злокачественные солидные опухоли с метастазированием	6
ВИЧ в стадии СПИД	6
Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ВИЧ – вирус иммунодефицита человек; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита.	

### 2.3 Критерии включения и исключения

В исследование включались пациенты, госпитализированные в связи с ОДСН.

Диагноз ставился на основании:

1) наличия застойных явлений (отека легких, ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки, периферических отеков, набухания шейных вен, гепатомегалии, асцита, гепатоягулярного рефлюкса)

2) необходимости внутривенного введения петлевых диуретиков.

Диагноз подтверждался данными эхокардиографии (ЭХОКГ) – снижением ФВЛЖ <50% или критериями диастолической дисфункции левого желудочка (соотношение максимальной скорости митрального потока в раннюю диастолу к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу ( $E / e' > 14$ ); индекс объема левого предсердия  $> 34$  мл / м<sup>2</sup>; максимальная скорость трикуспидальной регургитации  $> 2.8$  м / с) [128] и наличием расширенной, не коллабирующей при вдохе нижней полой вены.

*Критерии включения:*

1. Клинически диагностированная ОДСН (согласно критериям, описанным выше).

2. Необходимость внутривенного введения петлевых диуретиков в первые сутки госпитализации.

3. Возраст  $> 18$  лет

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

*Критерии исключения:*

1. Кардиогенный шок (САД  $< 90$  мм рт. ст. в течение более 30 минут, среднее артериальное давление (ср АД) менее 65 мм рт. ст. в течение более 30 минут или необходимость в вазопрессорах для поддержания систолического давления  $\geq 90$  мм рт. ст.; признаки критической гипоперфузии органов –



измененный психический статус, холодные кожные покровы, снижение темпа диуреза <30 мл / час, уровень лактата крови >2 ммоль / л)

2. Необходимость внутривенного введения инотропных препаратов и вазодилататоров

3. Необходимость механической поддержки кровообращения

4. Необходимость неинвазивной (НИВЛ) и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ)

5. Активный инфекционный процесс в мочевыводящих путях

6. Наличие в анамнезе сахарного диабета 1-го типа (СД1), эпизодов диабетического кетоацидоза или гипогликемии, потребовавших срочного медицинского вмешательства

7. Наличие в анамнезе паренхиматозных заболеваний почек

8. Регулярная терапия любым препаратом из группы SGLT2i, проводимая в течение месяца до госпитализации

9. Потенциально обратимые причины сердечной недостаточности, такие как воспалительные заболевания миокарда, перикардит, миксомы предсердий, анемия, гипер- и гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в случае если с момента развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) прошло менее месяца), миокардиальная недостаточность как компонент полиорганной недостаточности, пороки сердца (в том числе значимые клапанные пороки – аортальная регургитация 3-й степени, стеноз аорты с градиентом давления >50 мм рт.ст., за исключением вторичной митральной и трикуспидальной регургитации) [9]

10. pСКФ <30 мл / мин / 1.73 m<sup>2</sup> (СКД-ЕП)

11. Индивидуальная непереносимость компонентов препаратов

12. Печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)

13. Наличие психического заболевания (в виде неспособности подписать информированное согласие, непонимания цели и возможных последствий исследования)

14. Беременность и грудное вскармливание

15. Отказ от подписания информированного согласия

## Протокол исследования

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

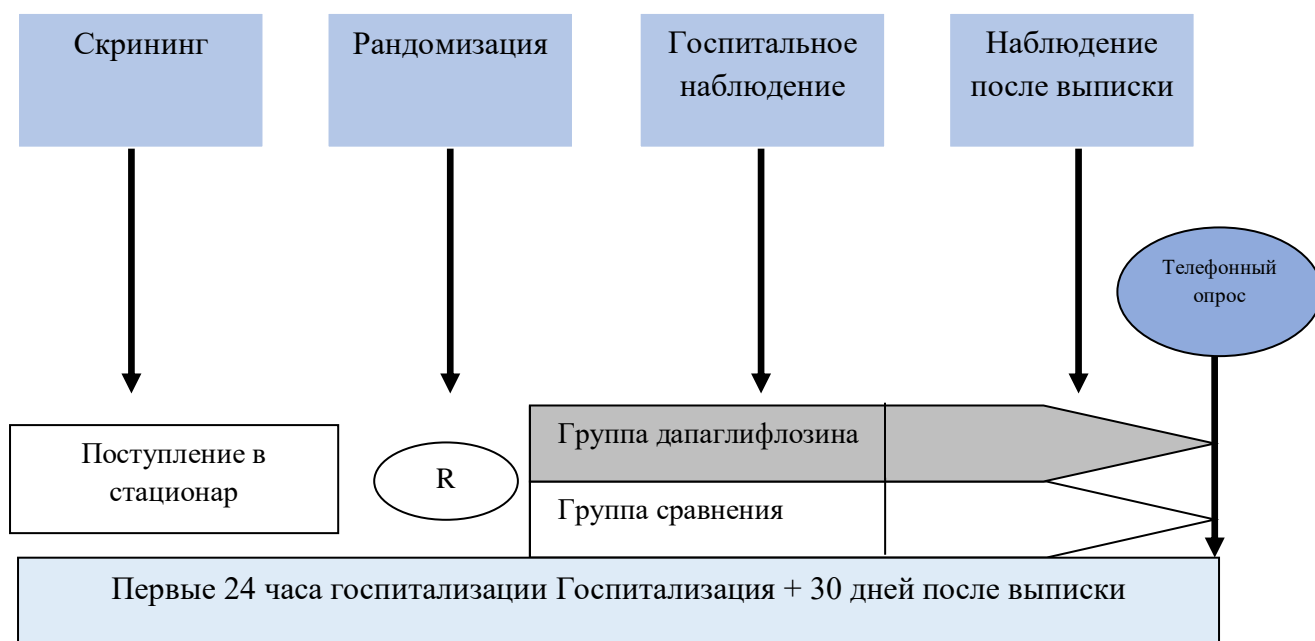


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Скрининг и включение проводились в первые 24 часа госпитализации.

Пациенты рандомизировались методом «конвертов»: каждый участник получал один из непрозрачных пронумерованных запечатанных конвертов, завернутых в алюминиевую фольгу. В конверте указывалось, в какую группу (дапаглифлозина или контроля) пациент распределяется. Конверты были изготовлены лицом, не участвующим в исследовании, и врач-исследователь заранее не знал о последовательности рандомизации.

Всем включенным пациентам рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона [28].

Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали препарат из группы SGLT2i, дапаглифлозин, в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Дапаглифлозин был выбран в качестве представителя данной группы препаратов в связи с его доступностью в лечебном учреждении на момент проведения исследования. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию

ОДСН [25], основу которой составляет внутривенное введение фуросемида [9]. Дозировки и режим введения препаратов подбирались лечащим врачом.

Внутривенное введение 40 мг фуросемида допускалось не позднее, чем в первые 24 часа с момента поступления (при условии, что пациент ранее не получал регулярно петлевые диуретики). Если в течение месяца до госпитализации проводилась регулярная терапия петлевыми диуретиками, суточная доза увеличивалась более чем в 2 раза с переходом на внутривенное введение.

Клиническое состояние пациентов и контроль биохимических показателей (креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов) оценивался при рандомизации, спустя 48 часов после рандомизации и при выписке. В качестве показателя эффективности диуретической терапии за время госпитализации оценивалась динамика массы тела каждое утро натощак.

*Конечные точки*

*Первичные конечные точки:*

- развитие КРС-1 (развитие ОПП и резистентности к диуретикам в период от рандомизации до выписки) [9, 48].

*Вторичные конечные точки:*

- развитие ОПП – повышение уровня креатинина крови  $\geq 26.4$  мкмоль/л в течение 48 часов (KDIGO) [64])
- смерть по любой причине за время госпитализации
- перевод в отделение ОПИТ
- динамика веса за время госпитализации
- развитие резистентности к диуретикам
- динамика концентрации натрия крови за время госпитализации
- динамика концентрации натрия крови за первые 48 часов с момента рандомизации
- персистенция гипонатриемии за время госпитализации
- повторная госпитализация по любой причине в течение 30 дней после выписки

- смерть по любой причине в течение 30 дней после выписки

*Анализировали следующие демографические и клинические данные:*

- возраст
- пол
- выраженность отечного синдрома (наличие отека легких, ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки, периферических отеков, набухания шейных вен, гепатомегалии, асцита, гепатоюгулярного рефлюкса) [9]
- наличие сердечной астмы
- наличие хрипов в легких
- ишемический и неишемический генез ХСН
- артериальное давление и частота сердечных сокращений (ЧСС) при рандомизации
- наличие фибрилляции предсердий (ФП)
- ФВЛЖ
- значения Nt-proBNP крови
- значения гемоглобина при поступлении
- значения креатинина крови при рандомизации и в динамике
- значения мочевины крови при рандомизации и в динамике
- значения мочевой кислоты крови при рандомизации и в динамике
- значения натрия крови при рандомизации и в динамике
- наличие гипонатриемии при рандомизации и в динамике
- значения хлора крови при рандомизации и в динамике
- значения калия крови при рандомизации и в динамике
- значения глюкозы крови при поступлении
- значение индекса коморбиндности Чарлсона

*Наблюдение после выписки*

Через 30 дней после выписки проводился телефонный опрос пациентов или же их родственников, при котором выяснялись случаи повторных госпитализаций и смертей.

## 2.4 Статистический анализ

Все количественные переменные проверяли на наличие нормального распределения при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывались средним значением и стандартным отклонением. В случае, если распределение отличалось от нормального, оно описывалось медианой и межквартильным размахом между 25 и 75 перцентилем и сравнивались при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t-критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). При анализе трех и более групп использовался однофакторный дисперсионный анализ. Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения использовались критерий хи-квадрат или критерий Фишера. Частоту воздействия факторов риска (назначение дапаглифлозина) определяли с помощью критерия отношения шансов (ОШ).

Для статистического анализа использовались SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Чикаго, США). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика пациентов

За период наблюдения было госпитализировано 475 пациентов с направительным диагнозом ОДСН. В исследование было включено 303 пациента, соответствующих критериям включения (149 – в группу дапаглифлозина, 154 – в группу сравнения) (Рисунок 3.1).

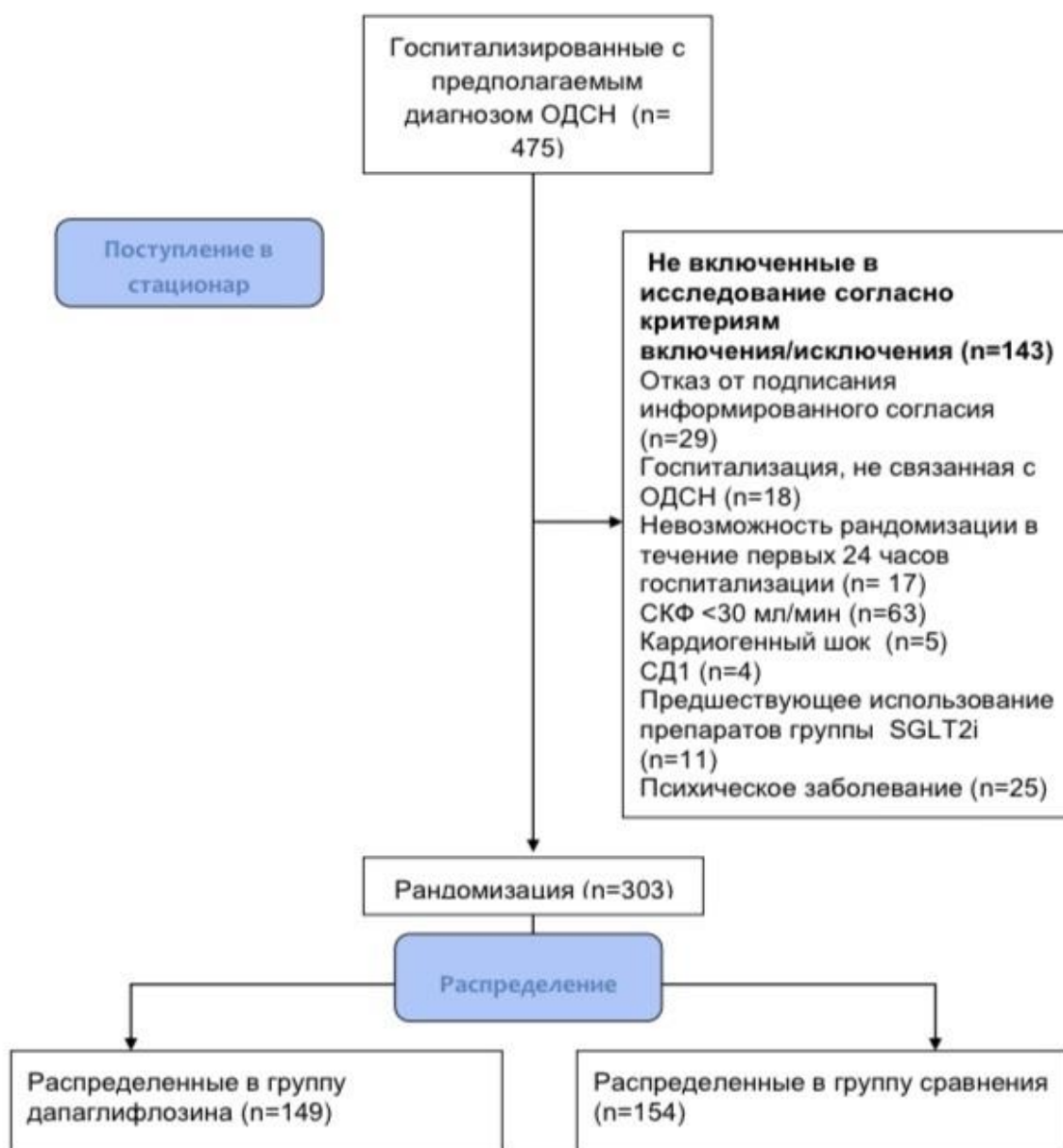


Рисунок 3.1 – Рандомизация и включение пациентов

Средний возраст пациентов составил  $74 \pm 12$  года. Мужчины составили 55.4% всей выборки. У 33% пациентов был СД2. Средняя ФВЛЖ равнялась  $45 \pm 14\%$ , средняя рСКФ –  $53 \pm 20.4$  мл / мин /  $1.73$  м<sup>2</sup>.

У 174 (57%) пациентов в течение года до настоящей госпитализации в анамнезе были госпитализации по поводу ХСН.

### **Определение биомаркеров ХСН**

У 172 (56.8%) больных из обследованной выборки был определен уровень NT-proBNP, взятой в течение первых 24 часов после поступления в стационар. Медиана уровня NT-proBNP составила 6223 [4121; 10239] пг / мл.

Сформированные группы сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Исходные характеристики

Показатель	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Средний возраст, лет	$73 \pm 11$	$75 \pm 13$	0.08
Мужчины, n (%)	88 (59)	77 (50)	0.11
ХСН в анамнезе, n (%)	88 (59)	88 (57)	0.83
Сердечная астма, n (%)	83 (56)	79 (51)	0.44
Влажные хрипы, n (%)	137 (92)	145 (94.2)	0.32
Отечный синдром, n (%)	149 (100)	154 (100)	NS
В т.ч. анасарка, n (%)	9 (6)	14 (9)	0.32
В т.ч. асцит, n (%)	28 (19)	31 (20)	0.77
В т.ч. выпот в плевральные полости, n (%)	89 (60)	103 (67)	0.2
сАД при поступлении, мм рт.ст.	$130 \pm 16$	$138 \pm 17$	0.35
дАД при поступлении, мм рт.ст.	$78.6 \pm 8.8$	$78.9 \pm 9$	0.83
ЧСС при поступлении, уд / мин	$96.7 \pm 19.4$	$96.9 \pm 22$	0.22
ФП, n (%)	100 (67)	106 (69)	0.75
СКФ, мл / мин / $1,73$ м <sup>2</sup>	52 [38.75; 70.25]	49 [37; 61]	0.08
СКФ < 60 мл / мин / $1,73$ м <sup>2</sup> , n (%)	92 (61.7)	107 (69.5)	0.16
СКФ < 45 мл / мин / $1,73$ м <sup>2</sup> , n (%)	81 (54.3)	94 (61)	0.24
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	8 (5.4)	9 (5.8)	0.86

Продолжение Таблицы 3.1

Дефибриллятор, n (%)	3 (2)	3 (1.95)	0.97
ИМ в анамнезе, n (%)	74 (49.7)	70 (45.5)	0.46
Предшествующие ЧКВ в анамнезе, n (%)	39 (26)	37 (24)	0.67
АКШ в анамнезе, n (%)	7 (4.6)	6 (4)	0.73
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	137 (92)	145 (94)	0.22
Время от поступления в стационар до рандомизации, ч	11 [8.5; 17]	10 [7.25; 17]	0.32
Индекс коморбидности	6.9 ± 2.7	7.2 ± 2.1	0.46
В т.ч. ОНМК в анамнезе, n (%)	18 (12)	17 (11)	0.78
В т.ч. заболевания периферических артерий, n (%)	8 (5.4)	9 (5.8)	0.64
В т.ч. СД 2-го типа, n (%)	49 (33)	57 (37)	0.45
В т.ч. хронические заболевания легких, n (%)	51 (34)	55 (36)	0.79
В т.ч. язвенная болезнь желудка и 12-п, n (%)	18 (12)	17 (11)	0.78
Данные ЭХОКГ			
ФВЛЖ ≥50%, n (%)	66 (44)	71 (46)	0.4
ФВЛЖ = 40 – 49%, n (%)	22 (15)	32 (21)	0.17
ФВЛЖ <40%, n (%)	61 (41)	51 (33)	0.16
Средняя ФВЛЖ, %	44.5 ± 13.7	45.3 ± 12.8	0.38
Лабораторные данные			
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	6.6 [5.4; 7.9]	6.5 [5.6; 8.2]	0.95
Тропонин, нг / мл	0.04 [0.02; 6.68]	0.04 [0.02; 0.16]	0.23
NT-proBNP, пг / мл	5133,5 [2122; 9017]	4115 [2158; 9448]	0.74
Гемоглобин при поступлении, мг/дл	126 ± 21	122 ± 25	0.15
Анемия, n (%)	60 (40)	65 (42)	0.73
Концентрация натрия крови, ммоль / л	139.8 ± 4.32	140.85 ± 4.04	0.048
Гипонатриемия, n (%)	24 (16)	16 (10.4)	0.14
Амбулаторная терапия			
иАПФ /АРА, n (%)	100 (67)	105 (68)	0.84
Бета – адреноблокаторы, n (%)	97 (65)	102 (66)	0.84
Спиронолактон, n (%)	58 (39)	63 (41)	0.68
Тиазидные диуретики, n (%)	8 (5.4)	6 (4)	0.54



Продолжение Таблицы 3.1

АРНИ, n (%)	2 (1.3)	3 (2)	0.68
Петлевые диуретики, n (%)	79 (53)	85 (55)	0.7
Примечание: АКШ – аортокоронарное шунтирование; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор дАД; диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; иАПФ / БРА: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II; ИМ: инфаркт миокарда; мг / дл – миллиграмм на децилитр; мл / мин – миллилитров в минуту; мм рт.ст. – миллилитр ртутного столба; ммоль / л – миллимоль на литр; нг / мл – наногрaмм на миллилитр; пг/мл – пикограмм на миллилитр; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; сАД: систолическое артериальное давление; СД: сахарный диабет; СКФ: скорость клубочковой фильтрации; уд / мин – ударов в минуту; ФВЛЖ: фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН: хроническая сердечная недостаточность; ч – час; ЧКВ: чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС: частота сердечных сокращений; ЭХОКГ: эхокардиография; NT-proBNP – фрагмент предшественника натрийуретического пептида «мозгового» типа.			

Необходимо отметить значительное снижение рСКФ у большинства обследованных пациентов: так, среднее значение рСКФ составило  $51.5 \pm 19$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ , при этом у 175 (57.6%) больных рСКФ оказалась менее 45 мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ , что соответствует 3В и 4 стадиям ХБП (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Исходные показатели функции почек (n = 303)

Показатель	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Креатинин крови, мкмоль / л	$104.6 \pm 31.6$	$109.35 \pm 34.32$	0.22
Мочевина крови, ммоль / л	7.85 [5.76; 11.73]	8.7 [6.4; 12.2]	0.16
Мочевая кислота, мкмоль / л	$458 \pm 144$	$493 \pm 145$	0.1
рСКФ, мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$55.7 \pm 19$	$50.7 \pm 16.5$	0.08
рСКФ $\geq 60$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$ , n (%)	57 (38.3)	47 (30.6)	0.16
рСКФ = 45 – 59 мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$ , n (%)	11(7.4)	13 (8.4)	0.73
рСКФ = 30 – 44 мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$ , n (%)	81 (54.3)	94 (61)	0.24

### *Исходы госпитализации*

Применение дапаглифлозина в основной группе сопровождалось уменьшением частоты возникновения КРС-1 (определяемого как ОПП и развитие резистентности к диуретикам) – 49 (33%) vs 74 (48%),  $p = 0.007$ .

В основной группе по сравнению с контрольной не наблюдалось эпизодов ухудшения почечной функции (повышения уровня креатинина крови на  $\geq 26.4$  мкмоль / л в течение 48 часов (41 (29.5%) и 38 (24.7%), соответственно;  $p = 0.57$ ).

На момент рандомизации рСКФ в группе дапаглифлозина и в контрольной группе была  $55.7 \pm 19$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  и  $50.7 \pm 16.5$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ , соответственно ( $p = 0.08$ ). Через 48 часов отмечено снижение рСКФ в группе дапаглифлозина (  $-6 [-15; 1]$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ ) по сравнению с контрольной группой (  $2 [-4.5; 1]$ мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ ),  $p = 0.013$ , что, однако, не сопровождалось значимыми межгрупповыми различиями по рСКФ ( $50.1 \pm 19.3$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  в группе дапаглифлозина и  $54.2 \pm 19.4$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  в группе контроля,  $p = 0.1$ ). К моменту выписки рСКФ в группе дапаглифлозина и группе контроля также не различались ( $51.9 \pm 19.6$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  и  $53.1 \pm 19.8$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ , соответственно ( $p = 0.66$ )) (Рисунок 3.2). Снижение рСКФ за период госпитализации [рандомизация; день выписки] оказалось значимым в группе дапаглифлозина ( $-3.9 [-11; 2]$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  vs  $1 [-4.25; 5.25]$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$ ;  $p = 0.04$ ) (Таблица 3.3).

Отмена дапаглифлозина из-за снижения рСКФ ниже  $30$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  потребовалась у 36 (12%) пациентов с последующим возобновлением терапии после нормализации креатинина у 21 (58%).

Таблица 3.3 – Динамика рСКФ

Параметр	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Динамика рСКФ [рандомизация; 48 часов после рандомизации], мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$-6 [-15; 1]$	$2 [-4.5; 1]$	0.013

Продолжение Таблицы 3.3

Динамика рСКФ [48 часов после рандомизации; день выписки], мл / мин / 1.73 м2	0 [-5; 7]	2 [-3.6; 7.25]	0.63
Динамика рСКФ [рандомизация; день выписки], мл / мин / 1.73 м2	-3.9 [-11; 2]	1 [-4.25; 5.25]	0.04
рСКФ при рандомизации, мл / мин / 1.73 м2	55.7 ± 19	50.7 ± 16.5	0.08
рСКФ через 48 часов после рандомизации, мл / мин / 1.73 м2	50.1 ± 19.3	54.2 ± 19.4	0.1
рСКФ при выписке, мл / мин / 1.73 м2	51.9 ± 19.6	53.1 ± 19.8	0.66

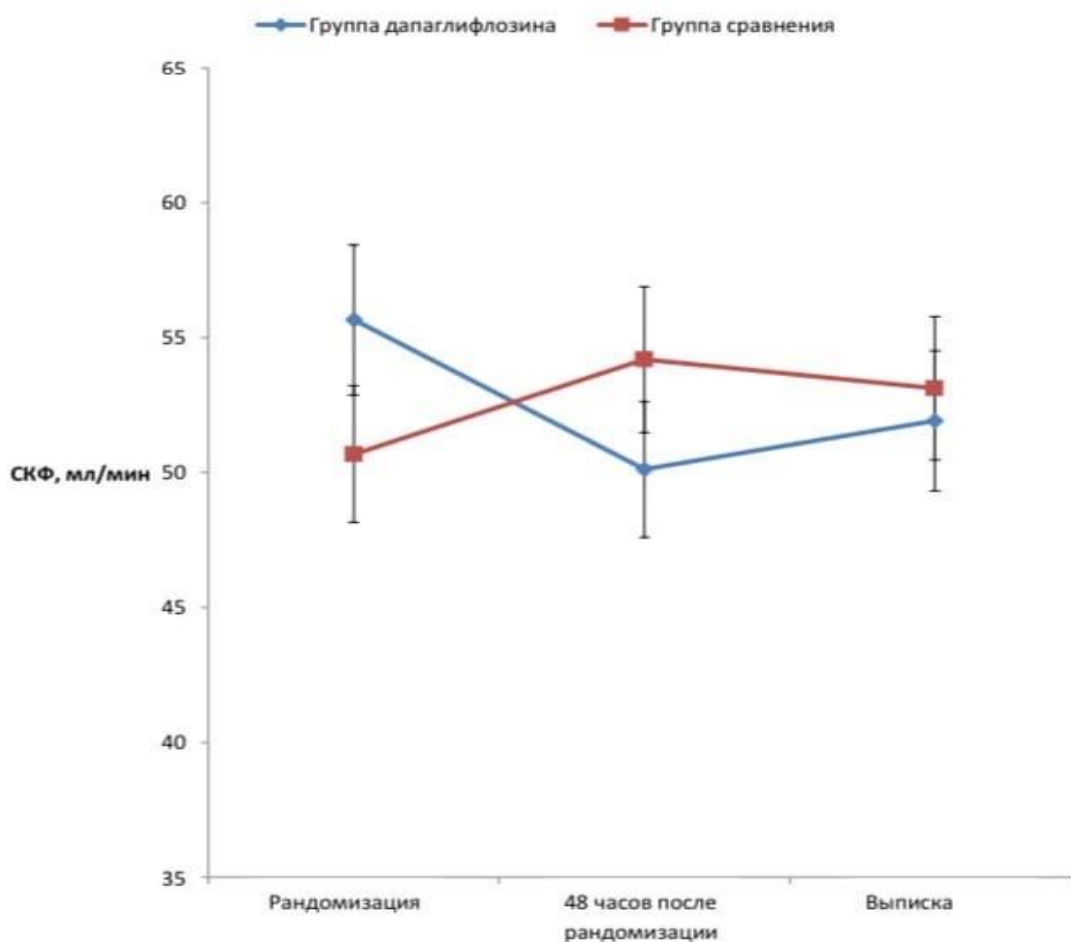


Рисунок 3.2 – Динамика СКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения

Внутрибольничная смертность составила 19 (6.5%) (8 (5.4% в контрольной группе, 11 (7.1%) в группе дапаглифлозина;  $p = 0.52$ ), перевод в ОРИТ – 14 (4.6%).

По итогам анализа динамики снижения веса выявлены статистически значимые межгрупповые различия (4450 [3000; 4000] г vs 3000 [1500; 4700] г;  $p = 0.001$ ) в пользу группы дапаглифлозина (Рисунок 3.3).

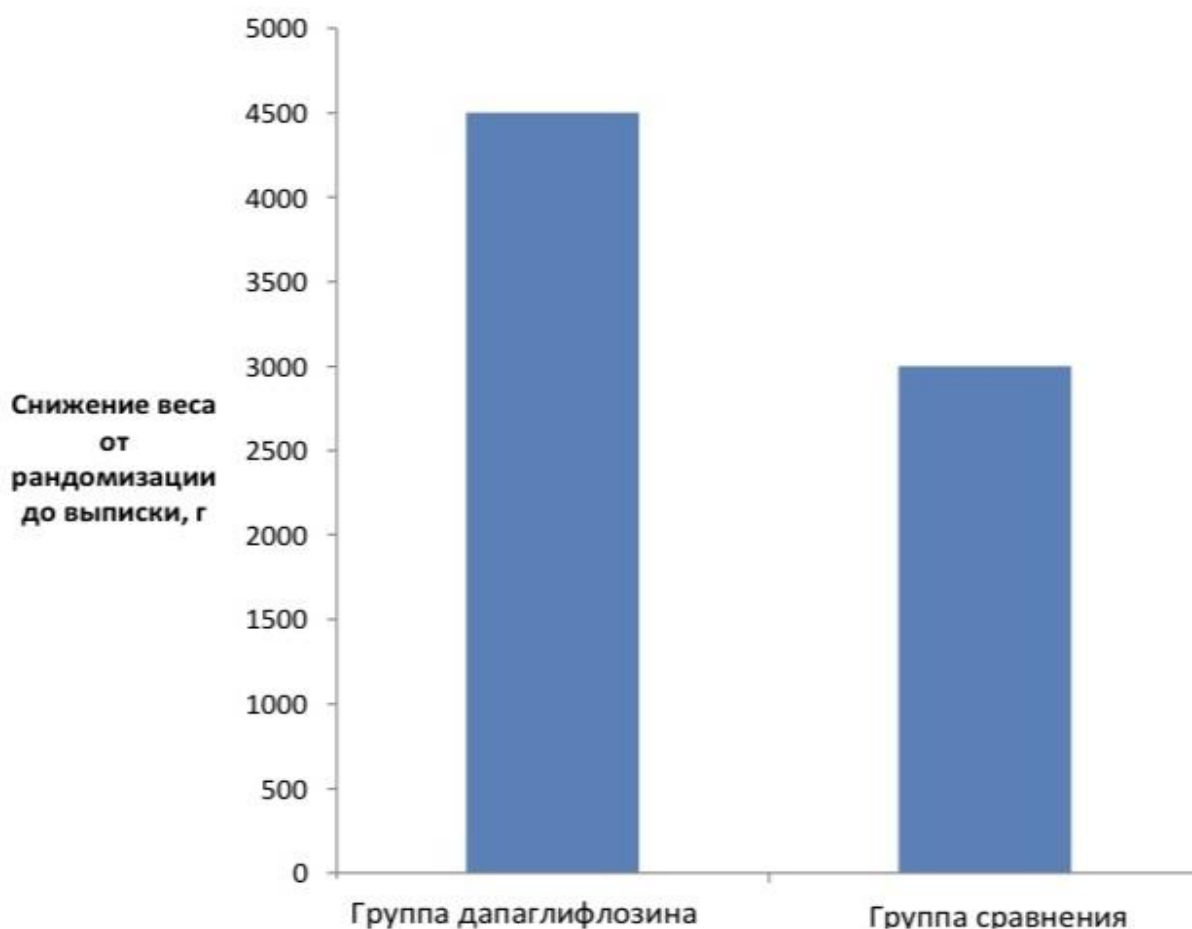


Рисунок 3.3 – Снижение веса пациентов от рандомизации до выписки

Применение дапаглифлозина было связано с меньшей частотой возникновения резистентности к диуретикам (17 (11.4%) в главной группе vs 31 (20.1%) в группе сравнения,  $p = 0.037$ ), меньшей необходимостью увеличения доз фуросемида (23 (16.5%) vs 46 (29.9%),  $p = 0.045$ ) и меньшими средними дозами фуросемида за время госпитализации ( $91.42 \pm 38.17$  мг vs  $100.94 \pm 39.9$  мг,  $p = 0.046$ ) (Рисунок 3.4).

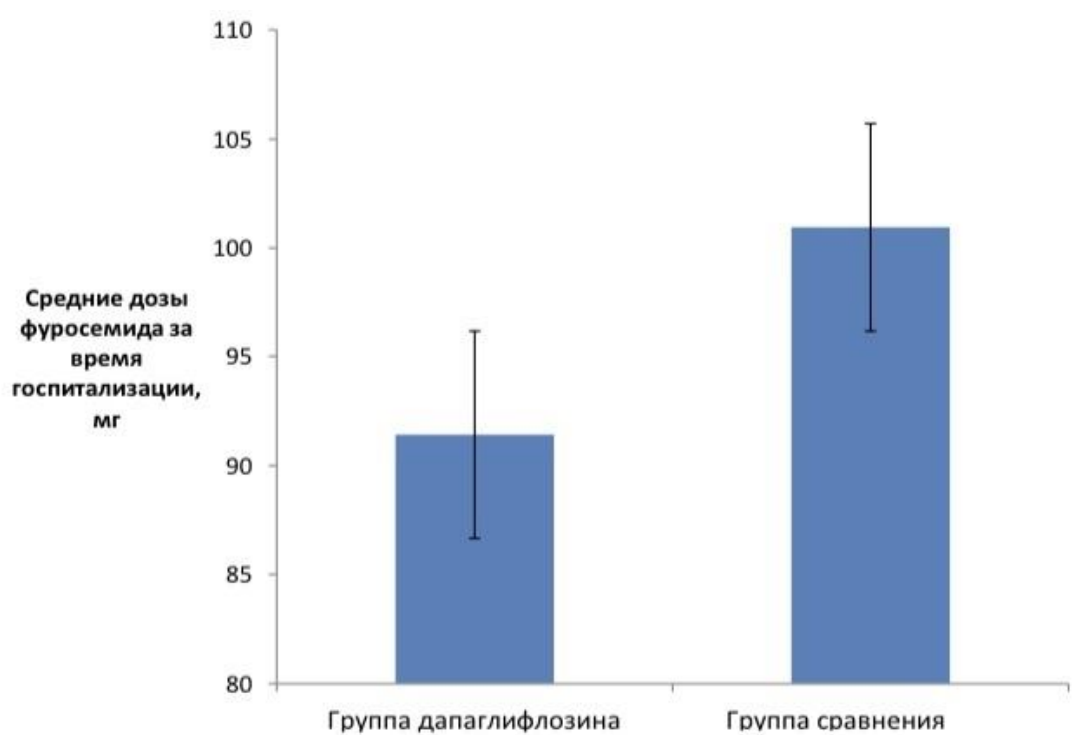


Рисунок 3.4 – Средние дозы фуросемида за время госпитализации

### *Динамика концентрации натрия в крови*

При рандомизации концентрация натрия в сыворотке крови в группе дапаглифлозина и в группе сравнения составила  $139.8 \pm 4.32$  ммоль / л и  $140.85 \pm 4.04$  ммоль / л соответственно ( $p = 0.048$ ). Спустя сорок восемь часов после рандомизации в группе дапаглифлозина наблюдалось увеличение концентрации сывороточного натрия ( $2 [-2; 4]$  ммоль / л) по сравнению с группой сравнения ( $-1 [-3,75; 2]$ );  $p < 0.001$ , что сопровождалось выравниванием уровней натрия ( $141.08 \pm 4.08$  ммоль/л в группе дапаглифлозина против  $140.05 \pm 4.82$  ммоль / л в контрольной группе;  $p = 0.096$ ).

На момент выписки концентрация натрия крови также не различалась между группами ( $140.98 \pm 4.77$  ммоль / л vs  $139.86 \pm 4.45$  ммоль / л;  $p = 0.082$ ) (Рисунок 3.5).

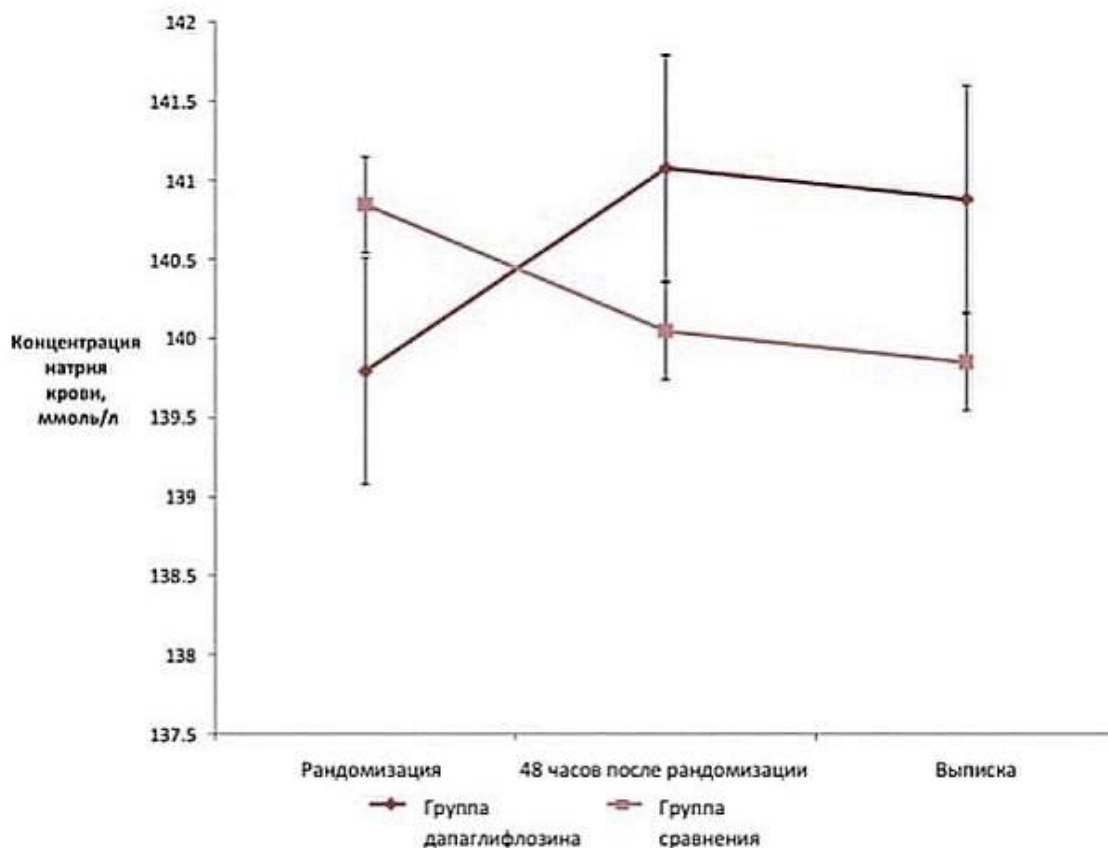


Рисунок 3.5 – Динамика концентрации натрия крови

В группе дапаглифлозина, по сравнению с группой сравнения, наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации натрия за период наблюдения [рандомизация; выписка] (1 [-3; 3.75] ммоль / л vs -2 [-4.5; 2] ммоль / л;  $p = 0.015$ ) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Динамика концентрации натрия крови

	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Концентрация натрия крови, ммоль/л			
При рандомизации	139.8 ± 4.32	140.85 ± 4.04	0.048
48 часов после рандомизации	141.08 ± 4.08	140.05 ± 4.82	0.096
При выписке	140.98 ± 4.77	139.86 ± 4.45	0.082

Продолжение Таблицы 3.4

Динамика концентрации натрия крови, ммоль/л			
48 после рандомизации; рандомизация	2 [-2; 4]	-1 [-3.75; 2]	<0.001
День выписки; 48 часов после рандомизации	0.5 [-2; 2]	0.5 [-4; 2]	0.31
День выписки; Рандомизация	1 [-3; 3.75]	-2 [-4.5; 2]	p = 0.015

В группе дапаглифлозина гипонатриемия наблюдалась у пациентов 24 (16%) при рандомизации и у пациентов 13 (8.7%) при выписке ( $p = 0.053$ ). В группе сравнения гипонатриемия наблюдалась у пациентов 16 (10.4%) при рандомизации и у пациентов 22 (14.3%) при выписке ( $p = 0.3$ ) (Рисунок 3.6).

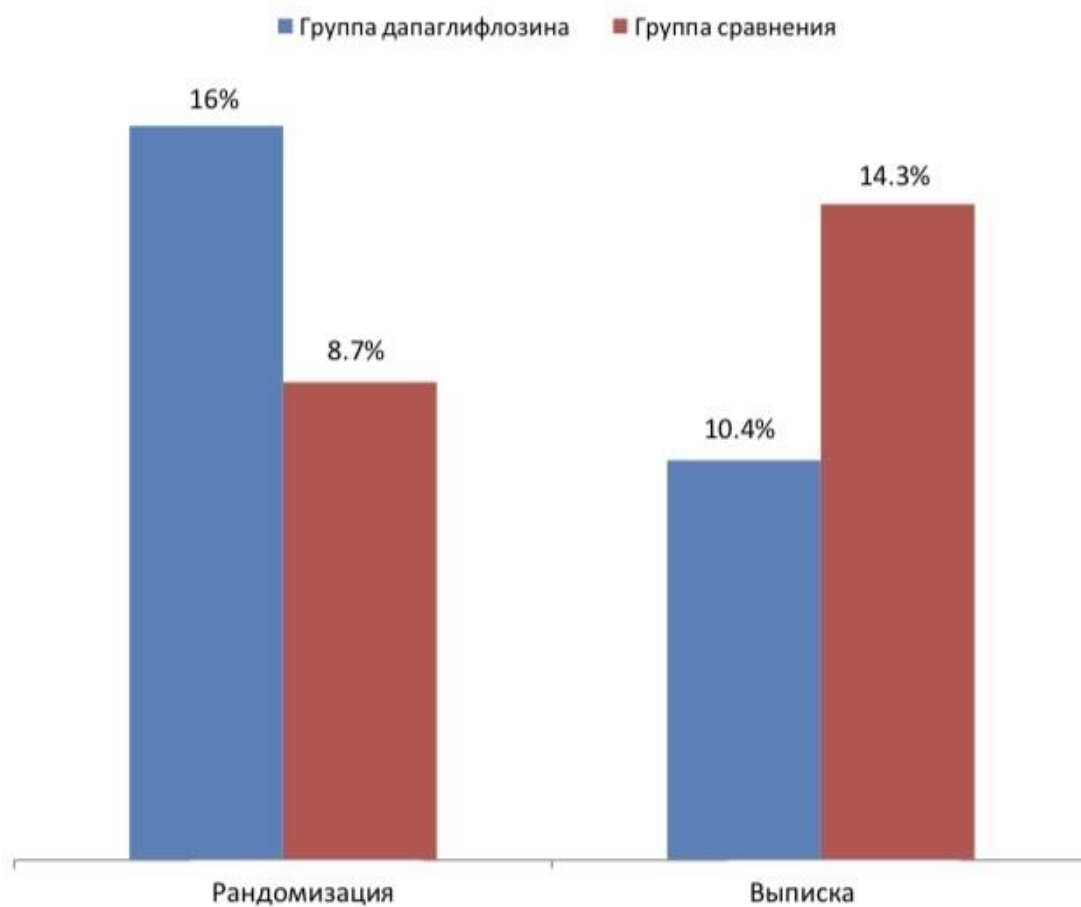


Рисунок 3.6 – Процент гипонатриемии в группе дапаглифлозина и в группе сравнения при рандомизации и выписке

Из 40 пациентов с исходной гипонатриемией она персистировала (сохранялась до выписки) у 6 (25%) в группе дапаглифлозина и у 13 (81.3%) в контрольной группе ( $p < 0.001$ ). Среди 35 пациентов с гипонатриемией при выписке количество гипонатриемии de novo (определяемой как гипонатриемия, развившаяся во время госпитализации и отсутствовавшая при рандомизации) не различалось между группами (7 (53.8%) в группе дапаглифлозина vs 9 (40.1%) в контрольной группе;  $p = 0.46$ ). Также была проанализирована динамика концентрации натрия крови в подгруппе пациентов с гипонатриемией при рандомизации ( $n = 40$ ). В группе дапаглифлозина, по сравнению с группой сравнения, наблюдалось более выраженное увеличение концентрации натрия крови в промежуток между рандомизацией и выпиской (5.5 [2; 11.5] vs 2 [0; 2.75];  $p = 0.03$ ). В подгруппе с нормонатриемией при рандомизации ( $n = 263$ ) в группе дапаглифлозина отмечался рост концентрации натрия крови по сравнению с контрольной (0.5 [-3; 2] vs -2 [-4; 1];  $p = 0.038$ ).

В группе дапаглифлозина увеличение концентрации натрия в промежуток между рандомизацией и выпиской было более выраженным в подгруппе пациентов с гипонатриемией при рандомизации по сравнению с подгруппой с нормонатриемией (5.5 [2; 11.5] vs 0 [-3; 2];  $p = 0.001$ ). В группе сравнения увеличение концентрации натрия крови в промежуток между рандомизацией и выпиской не различалось между подгруппами с гипонатриемией и нормонатриемией при рандомизации (2 [0; 2.75] vs -2 [-4; 1];  $p = 0.15$ ) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Динамика концентрации натрия крови в зависимости от наличия гипонатриемии при рандомизации

Динамика концентрации сывороточного натрия у пациентов с гипонатриемией в день рандомизации [день выписки; рандомизация], ммоль / л		
Группа дапаглифлозина (n = 24)	Группа сравнения (n = 16)	P
5.5 [2; 11.5]	2 [0; 2.75]	0.03



## Продолжение Таблицы 3.5

Динамика концентрации сывороточного натрия у пациентов с нормонатриемией в день рандомизации [день выписки; рандомизация], ммоль / л		
Группа дапаглифлозина (n = 125)	Группа сравнения (n = 138)	P
0 [-3; 2]	-2 [-4; 1]	0.038
Динамика концентрации натрия крови в группе дапаглифлозина (n = 149) [день выписки;рандомизация], ммоль / л		
Пациенты с гипонатриемией (n = 24)	Пациенты с нормонатриемией (n = 125 )	P
5.5 [2; 11.5]	0 [-3; 2]	0.001
Динамика концентрации натрия крови в группе сравнения (n = 154) [день выписки;рандомизация], ммоль / л		
Пациенты с гипонатриемией (n = 16)	Пациенты с нормонатриемией (n = 138)	P
2 [0; 2.75]	-2 [-4; 1]	0.15

**Телефонный опрос**

Посредством телефонного опроса удалось дозвониться до 271 (89%) пациентов (136 (91%) в группе дапаглифлозина и 135 (88%) в группе сравнения). Количество смертей в течение 30 суток в группе дапаглифлозина и в группе контроля составило 16 (10.7%) и 24 (16%), соответственно (p=0.21); количество повторных госпитализаций – 27(18%) и 39 (25%), p=0.13.

Информация по исходам госпитализации и 30-ти дневному прогнозу дана в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Исходы госпитализации и 30-дневный прогноз

Показатель	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Госпитальная смертность, n (%)	8 (5.4)	11 (7.1)	0.53
Перевод в ОРИТ, n (%)	5 (3.4)	9 (5.8)	0.3
Длительность госпитализации, дни	5.9 [5.2; 7.1]	5.6 [4.8; 7]	0.14

Продолжение Таблицы 3.6

Смерть в течение 30 дней после выписки, n (%)	16 (10.7)	24 (16)	0.21
Повторная госпитализация в течение 30 дней после выписки, n (%)	27(18)	39 (25)	0.13
Развитие КРС-1	49 (33)	74 (48)	0.007
Увеличение дозы фуросемида, n (%)	23 (16.5)	46 (29.9)	0.045
Удвоение дозы фуросемида, n (%)	13 (8.7)	25 (16.9)	0.05
Добавление другого класса диуретических препаратов, n (%)	12 (8)	17 (11)	0.38
Развитие резистентности к диуретикам, n (%)	18 (12)	43 (27.9)	<0.001
Средние дозы фуросемида за время госпитализации, мг	91.42 ± 38.17	100.94 ± 39.9	0.046
Развитие ОПП, n (%)	41 (29.5)	38 (24.7)	0.57
Снижение веса за время госпитализации, г	4500 [3100; 6200]	3000 [1700; 3500]	0.001
Примечание: КРС-1 – кардиоренальный синдром 1-го типа; ОПП – острое почечное повреждение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.			

Также была проанализирована частота возможных неблагоприятных событий, связанных с применением дапаглифлозина. За время наблюдения ни у одного из пациентов не было выявлено тяжелой гипогликемии, диабетического кетоацидоза и случаев мочеполовых инфекций, а количество эпизодов олигоанурии (снижение диуреза до 400 мл в сутки по определению KDIGO [64]) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Неблагоприятные события

Событие	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
Эпизод симптомной гипотензии, n (%)	7 (4.6)	11 (7)	0.37
Эпизод олигоанурии, n (%)	6 (4)	16 (10.4)	0.33

## Продолжение Таблицы 3.7

Эпизод кетоацидоза, n (%)	0	0	NS
Эпизод инфекции мочеполовых путей, n (%)	0	0	NS

Итоги госпитализации и наблюдения после выписки представлены на Рисунке 3.7.

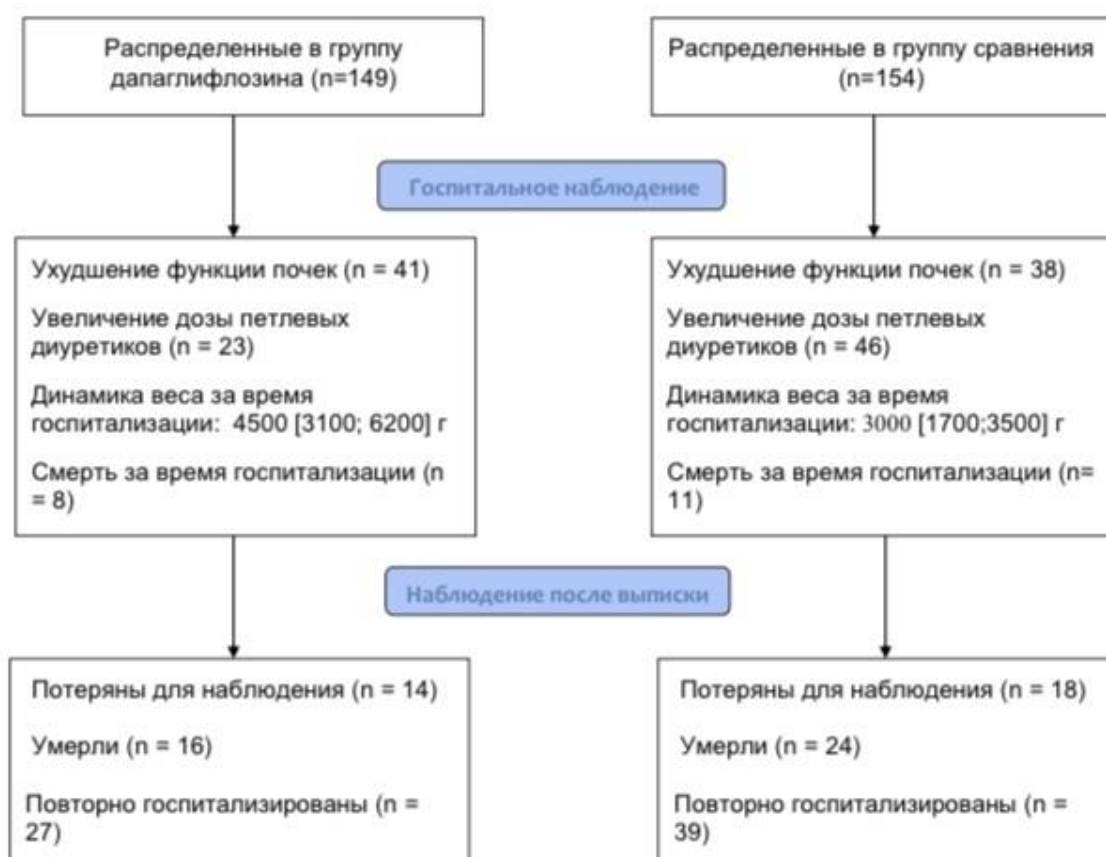


Рисунок 3.7 – Исходы госпитализации и 30-дневного наблюдения после выписки

С целью анализа сопутствующих факторов (значения ФВЛЖ, наличие ФП при поступлении, этиология ХСН, рСКФ при рандомизации) группы дапаглифлозина и сравнения были разделены на подгруппы на основании перечисленных признаков.

### 3.2 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от значений фракции выброса левого желудочка

С целью анализа возможного влияния значений ФВЛЖ на исходы госпитализации основная группа и группа сравнения были разделены на подгруппы (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от значений ФВЛЖ

ФВЛЖ, %	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
≥50	66 (44)	71 (46)	0.4
40 – 49	22 (15)	32 (21)	0.17
<40	61 (41)	51 (33)	0.16

Отмечена тенденция к более выраженному снижению рСКФ в период от рандомизации до выписки в группе дапаглифлозина среди пациентов с ФВЛЖ <40% (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от значений ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Динамика СКФ [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Динамика СКФ [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
≥50	- 6 [-14; 0]	- 5.5 [-4.25; 5.25]	0.09
40 – 49	8.8 [-8.8; 11]	- 8 [-13.2; 1.625]	0.12
<40	- 5.5 [- 11; 3.55]	3.24 [- 4.5; 3.99]	0.01

В целом для группы дапаглифлозина оказалось характерным статистически значимое влияние показателей ФВЛЖ на динамику рСКФ. В группе сравнения динамика рСКФ от рандомизации до выписки не зависела от значений ФВЛЖ (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от значений ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 61)	P
Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 6 [-14; 0]	8.8 [-8.8; 11]	- 5.5 [- 11; 3.55]	0.017
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 51)	P
Динамика рСКФ в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 5.5 [-4.25; 5.25]	- 8 [-13.2; 1.625]	3.24 [- 4.5; 3.99]	0.09

В подгруппе пациентов с промежуточной ФВЛЖ (40 – 49%) частота ОПП была выше в группе сравнения (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	ОПП в группе сравнения, (n = 38)	P
$\geq 50$	23 (56%)	14 (36.8%)	0.087
40 – 49	3 (7.3%)	10 (26.3%)	0.023
$< 40$	15(36.7%)	14 (36.9%)	0.98

Как в группе дапаглифлозина, так и в группе сравнения значения ФВЛЖ не влияли на частоту ОПП внутри групп (Таблица 3.12).

Средние дозы фуросемида за время госпитализации были меньше в группе дапаглифлозина среди пациентов с промежуточной ФВЛЖ (40 – 49%), однако значения ФВЛЖ не влияли на средние дозы фуросемида за время госпитализации в группе дапаглифлозина (Таблица 3.13)

Таблица 3.12 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина в зависимости от значений ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 61)	P
ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	23 (50%)	3 (13.6%)	15 (24.6%)	0.13
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 51)	P
ОПП в группе сравнения, (n = 38)	14 (19.7%)	10 (31.3%)	14 (27.5%)	0.39

Таблица 3.13 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	P
$\geq 50$	$89.6 \pm 35.5$	$102.5 \pm 30.2$	0.051
40 – 49	$82.1 \pm 37.4$	$107.7 \pm 31.4$	0.02
$< 40$	$95.1 \pm 36.4$	$99.2 \pm 40.3$	0.3

Значения ФВЛЖ не влияли на средние дозы фуросемида за время госпитализации в обеих группах (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 61)	P
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	$89.6 \pm 35.5$	$82.1 \pm 37.4$	$95.1 \pm 36.4$	0.35
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ $< 40\%$ (n = 51)	P

## Продолжение Таблицы 3.14

Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	102.5 ± 30.2	107.7 ± 31.4	99.2 ± 40.3	0.37
--	--------------	--------------	-------------	------

Значения ФВЛЖ не влияли на частоту увеличения дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	P
≥50	5 (28.25)	12 (26.1)	0.69
40 – 49	5 (28.25)	15 (32.6)	0.35
<40	13 (56.5)	19 (41.3)	0.23

Значения ФВЛЖ не влияли на частоту увеличения дозы фуросемида в группе дапаглифлозина, в отличие от группы сравнения, где разница в частоте увеличения дозы оказалась статистически значимой (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ ≥50% (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ <40% (n = 61)	P
Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	5 (7.6)	5 (22.7)	13 (21.3)	0.06
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ ≥50% (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ <40% (n = 51)	P

## Продолжение Таблицы 3.16

Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	12 (16.9)	15 (46.9)	19 (32.3)	0.003
--	-----------	-----------	-----------	-------

Значения ФВЛЖ не влияли на разницу по частоте увеличения доз фуросемида в два и более раза от исходной между группой дапаглифлозина и группой сравнения (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	P
≥50	5 (38.5%)	12 (48%)	0.3
40 – 49	4 (30.75%)	13 (52%)	0.2
<40	4 (30.75%)	10 (40%)	0.58

Значения ФВЛЖ не влияли на частоту удвоения доз фуросемида в группе дапаглифлозина, однако в группе сравнения выявлены статистически значимые различия (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ ≥50% (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ <40% (n = 61)	P
Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	5 (7.6)	4 (18)	4 (6.6)	0.23
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ ≥50% (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ <40% (n = 51)	P



## Продолжение Таблицы 3.18

Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	12 (16.9)	13 (40.6)	10 (19.6)	0.024
--	-----------	-----------	-----------	-------

Значения ФВЛЖ не влияли на разницу по частоте добавления к фуросемиду другого класса диуретических препаратов (ингибиторов карбоангидразы и / или тиазидов) между группой дапаглифлозина и группой сравнения (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	P
≥50	2 (16.7)	7 (41.2)	0.16
40 – 49	3 (25)	3 (17.6)	0.63
<40	7 (58.3)	7 (41.2)	0.36

Значения ФВЛЖ не влияли на частоту добавления другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения (Таблица 3.20)

Таблица 3.20 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ ≥50% (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ <40% (n = 61)	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	2 (3)	3 (13.6)	7 (11.5)	0.13
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ ≥50% (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ <40% (n = 51)	P

## Продолжение Таблицы 3.20

Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 17)	7 (9.8)	3 (9.4)	7 (13.7)	0.75
---	---------	---------	----------	------

Значения ФВЛЖ не влияли на разницу по частоте резистентности к диуретикам между группой дапаглифлозина и группой сравнения (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 18)	Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 43)	P
≥50	6 (33.3)	15 (34.9)	0.9
40 – 49	4 (22.2)	16 (37.2)	0.26
<40	8 (44.5)	12 (27.9)	0.21

Значения ФВЛЖ не влияли на частоту развития резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина, однако в группе сравнения выявлены статистически значимые различия (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ ≥50% (n = 66)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 22)	ФВЛЖ <40% (n = 61)	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 18)	6 (9)	4 (18.2)	8 (13.1)	0.5
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ ≥50% (n = 71)	ФВЛЖ = 40 – 49% (n = 32)	ФВЛЖ <40% (n = 51)	P

## Продолжение Таблицы 3.22

Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 43)	15 (21.1)	16 (50)	12 (23.5)	0.007
--	-----------	---------	-----------	-------

Во всех трех подгруппах пациентов применение дапаглифлозина было ассоциировано с более выраженной динамикой веса пациентов (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Динамика веса пациентов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ, %	Динамика веса в группе дапаглифлозина (n = 149), г	Динамика веса в группе сравнения (n = 154), г	P
≥50	4000 [2500; 5000]	3000 [1350; 4000]	0.046
40 – 49	5000 [3250; 8250]	2762 [1362; 4950]	0.037
<40	4500 [3000; 6550]	3000 [1300; 4500]	0.036

Как в основной группе, так и в группе сравнения динамика веса пациентов не зависела от ФВЛЖ (Таблицы 3.24).

Таблица 3.24 – Динамика веса в группе дапаглифлозина в зависимости от ФВЛЖ

Значения ФВЛЖ в группе дапаглифлозина	ФВЛЖ ≥50%	ФВЛЖ = 40 – 49%	ФВЛЖ <40%	P
Динамика веса, г	4000 [2500; 5000]	5000 [3250; 8250]	4500 [3000; 6550]	0.31
Значения ФВЛЖ в группе сравнения	ФВЛЖ ≥50%	ФВЛЖ = 40 – 49%	ФВЛЖ <40%	P
Динамика веса, г	3000 [1350; 4000]	2762 [1362; 4950]	3000 [1300; 4500]	0.89

### 3.3 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от этиологии сердечной недостаточности

ИМ в анамнезе был у 144 (47.5%) пациентов. В данной подгруппе пациентов генез ХСН определялся как ишемический.

С целью анализа возможного влияния генеза ХСН (ишемический/не ишемический) на исходы госпитализации основная группа и группа сравнения были разделены на подгруппы (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от значений ФВЛЖ

Ишемический генез ХСН,	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
n (%)	74 (49.7)	70 (45.5)	0.46

Независимо от этиологии ХСН, динамика рСКФ в период от рандомизации до выписки не различалась между группами (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от генеза ХСН

Генез ХСН	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
Ишемический 74 (49.7)	- 7.5 [-18.13; 1.5]	- 5 [-10; 2.25]	0.29
Не ишемический 70 (45.5)	- 5[-15; 1]	- 4 [-17; 1]	0.3

Не было выявлено статистически значимого влияния и внутри групп дапаглифлозина и сравнения (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина в зависимости от генеза ХСН

Генез ХСН	Ишемический генез (n = 74)	Не ишемический генез (n = 75)	Р
Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м2	- 7.5 [-18.13; 1.5]	- 5[-15; 1]	0.79
Генез ХСН	Ишемический генез (n = 70)	Не ишемический генез (n = 84)	Р
Динамика рСКФ в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м2	- 5 [-10; 2.25]	- 4 [-17; 1]	0.81

Этиология ХСН не влияла на разницу по частоте ОПП между группами дапаглифлозина и сравнения (Таблица 3.28), однако в группе сравнения ОПП встречалось чаще среди пациентов с ишемическим генезом ХСН (Таблица 3.29).

Таблица 3.28 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии СН

Этиология ХСН	ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	ОПП в группе сравнения, (n = 38)	Р
Ишемическая, n (%)	24 (32.4)	23 (32.6)	0.96
Не ишемическая, n (%)	17 (22.7)	15 (17.9)	0.45

Таблица 3.29 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина в зависимости от этиологии ХСН

Генез ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	Р
ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	24 (32)	17 (22.7)	0.18
Генез ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	Р
ОПП в группе сравнения, (n = 38)	23 (32.8)	15 (17.9)	0.03

Средние дозы фуросемида, применяемые в период от рандомизации до выписки, не различались среди пациентов с ишемической этиологией ХСН, однако статистически значимые различия были получены среди пациентов с ХСН не ишемического генеза (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	Р
Ишемическая, n (%)	95.8 ± 35.3	97.24 ± 36	0.81
Не ишемическая, n (%)	89.9 ± 33.7	100.68 ± 31.2	0.039

В группах дапаглифлозина и сравнения этиология ХСН не оказывала влияние на средние дозы фуросемида, применяемые за время госпитализации (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от этиологии ХСН

Генез ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	Р
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	95.8 ± 35.3	89.9 ± 33.7	0.3
Генез ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	Р
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	97.24 ± 36	100.68 ± 31.2	0.54

Необходимость увеличения дозы фуросемида в период от рандомизации до выписки не различалась среди пациентов с ишемическим генезом ХСН. Среди пациентов с не ишемической ХСН дозу фуросемида чаще увеличивали в группе сравнения (Таблицы 3.32–3.33). Такая же закономерность прослеживается при анализе частоты удвоения суточной дозы фуросемида в период от рандомизации до выписки.

Таблица 3.32 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	P
Ишемическая	15 (21.4)	19 (27.1)	0.33
Не ишемическая	8 (10.7)	27 (32.1)	0.001

Таблица 3.33 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	P
Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	15 (20.3)	18 (24)	0.68
Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	P
Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	19 (27.1)	27 (32.1)	0.5

Разница по необходимости удвоения суточной дозы фуросемида между группами дапаглифлозина и сравнения была показана среди пациентов с не ишемическим генезом (Таблица 3.34). Внутри группы сравнения необходимость удвоения суточной дозы фуросемида также встречалась чаще среди пациентов с не ишемической этиологией ХСН (Таблица 3.35).

Таблица 3.34 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	P
Ишемическая	4 (5)	4 (5.7)	0.93
Не ишемическая	9 (12)	21 (25)	0.036

Таблица 3.35 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	P
Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	4 (5.4)	9 (12)	0.15
Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	P
Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	4 (5.7)	21 (25)	0.001

Разница в необходимости добавления другого класса диуретических препаратов (тиазидов /или ацетазоламида) была показана среди пациентов с не ишемическим генезом ХСН (чаще в группе сравнения) (Таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	P
Ишемическая	10 (13.5)	5 (7.1)	0.21
Не ишемическая	2 (2.7)	12 (14.3)	0.009



В группе дапаглифлозина добавление другого класса диуретических препаратов встречалось чаще у пациентов с ишемической этиологией ХСН, однако в группе сравнения этиология ХСН не оказала влияния на необходимость добавления другого класса диуретиков (Таблица 3.37).

Таблица 3.37 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	10 (13.5)	2 (2.7)	0.014
Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	7 5 (7.1)	12 (14.3)	0.16

Резистентность к диуретикам (определяемая как необходимость удвоения исходных доз фуросемида и/или добавления другого класса диуретических препаратов) встречалась чаще среди пациентов в группе сравнения при не ишемическом генезе ХСН (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	P
Ишемическая	11 (14.9)	12 (17.1)	0.7
Не ишемическая	6 (8)	19 (22.6)	0.011

В группах дапаглифлозина и сравнения этиология ХСН не оказывала влияние на развитие резистентности к диуретикам (Таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 74)	Не ишемическая этиология (n = 75)	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	11 (14.9)	6 (8)	0.18
Этиология ХСН	Ишемическая этиология (n = 70)	Не ишемическая этиология (n = 84)	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	12 (17.1)	19 (22.6)	0.4

Снижение часа пациентов за период от рандомизации до выписки оказалось более выраженным в группе дапаглифлозина независимо от этиологии ХСН (Таблица 3.40), однако внутри групп разница показана не была (Таблица 3.41).

Таблица 3.40 – Динамика веса пациентов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Динамика веса в группе дапаглифлозина (n = 149), г	Динамика веса в группе сравнения (n = 154), г	P
Ишемическая	4500 [3700; 7300]	2850 [1000; 4500]	<0.001
Не ишемическая	3900 [3000; 5250]	3100 [1250; 4000]	0.016

Таблица 3.41 – Динамика веса в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от этиологии ХСН

Этиология ХСН	Ишемическая этиология	Не ишемическая этиология	P
Динамика веса, г	4500 [3700; 7300]	3900 [3000; 5250]	0.1
Этиология ХСН	Ишемическая этиология	Не ишемическая этиология	P
Динамика веса, г	2850 [1000; 4500]	3100 [1250; 4000]	0.94

### 3.4 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

На момент поступления в стационар ФП была у 206 (68%) пациентов (100 (67%) в группе дапаглифлозина и 106 (69%) в группе сравнения,  $p = 0.75$ ).

С целью анализа возможного наличия ФП при поступлении на исходы госпитализации основная группа и группа сравнения были разделены на подгруппы (Таблица 3.42).

Таблица 3.42 – Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия ФП при поступлении

ФП при поступлении	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
n (%)	100 (67%)	106 (69%)	0.75

Наличие ФП при поступлении не влияло на динамику рСКФ от рандомизации до выписки и частоту встречаемости ОПП в группе дапаглифлозина и в группе сравнения (Таблицы 3.43–3.46).

Таблица 3.43 – Динамика СКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от наличия ФП при поступлении

Ритм при поступлении	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
Синусовый	- 4.6 [-12; 6]	- 3 [-12.6; 6]	0.54
ФП	- 8 [-18; 2]	- 4.5 [-11.38; 2]	0.34

Таблица 3.44 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП	Синусовый ритм	P
Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1,73 м <sup>2</sup>	- 8 [-18; 2]	- 4.6 [-12; 6]	0.49

## Продолжение Таблицы 3.44

Ритм при поступлении	ФП	Синусовый ритм	Р
Динамика рСКФ в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 4.5 [-11.38; 2]	- 3 [-12.6; 6]	0.42

Таблица 3.45 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	ОПП в группе сравнения, (n = 38)	Р
ФП	26 (26%)	30 (28.3%)	0.7
Синусовый	15 (30.6%)	8 (16.7%)	0.1

Таблица 3.46 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый (n = 49)	Р
ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	26 (26%)	15 (30.6%)	0.55
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый (n = 48)	Р
ОПП в группе сравнения, (n = 38)	30 (28.3%)	8 (16.7%)	0.12

Средние дозы фуросемида, применяемые в период от рандомизации до выписки, различались среди пациентов с синусовым ритмом при поступлении (Таблица 3.47). Не была выявлена разница и внутри групп (Таблица 3.48).

Таблица 3.47 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	Р
ФП, n (%)	95.6 ± 34.4	100.72 ± 32.5	0.09
Синусовый, n (%)	86.7 ± 39.7	100.1 ± 32.2	0.03

Таблица 3.48 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	95.6 ± 34.4	86.7 ± 39.7	0.2
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	100.72 ± 32.5	100.1 ± 32.2	0.92

Среди пациентов с синусовым ритмом увеличение дозы фуросемида чаще встречалось в группе сравнения (Таблица 3.49).

Таблица 3.49 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	P
ФП, n (%)	12 (12)	19 (17.9)	0.23
Синусовый, n (%)	11 (22.4)	27 (56.3)	<0.001

В группе сравнения увеличение дозы фуросемида встречалось чаще у пациентов с синусовым ритмом (Таблица 3.50).

Таблица 3.50 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	12 (12)	11 (22.4)	0.09

Продолжение Таблицы 3.50

Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	19 (17.9)	27 (56.3)	<0.001

Удвоение дозы фуросемида не различалось среди пациентов с ФП при поступлении, однако среди пациентов с синусовым ритмом удвоение чаще встречалось в группе сравнения (Таблица 3.51).

Таблица 3.51 - Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	P
ФП, n (%)	3 (3)	5 (4.7)	0.52
Синусовый, n (%)	10 (21.7)	20 (41.6)	0.02

Как в группе дапаглифлозина, так и в группе сравнения (Таблица 3.52), удвоение дозы фуросемида чаще встречалось среди пациентов с синусовым ритмом при поступлении.

Таблица 3.52 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	3 (3)	10 (20.4)	<0.001
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	5 (4.7)	20 (41.7)	<0.001

Ритм при поступлении не оказал влияние на частоту добавления другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (Таблица 3.53), однако в группе сравнения другой класс диуретических препаратов чаще добавлялся среди пациентов с синусовым ритмом при поступлении (Таблица 3.54).

Таблица 3.53 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	P
ФП, n (%)	7 (7)	11 (10.4)	0.39
Синусовый, n (%)	5 (10.2)	6 (12.5)	0.72

Таблица 3.54 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	7 (7)	5 (10.2)	0.56
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	5 (4.7)	12 (25)	<0.001

Ритм при поступлении не оказал влияния на частоту развития резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения (Таблицы 3.55–3.56).

Таблица 3.55 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	P
ФП, n (%)	11 (11)	21 (19.8)	0.08
Синусовый, n (%)	6 (12.2)	10 (20.8)	0.25

Таблица 3.56 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	11 (11)	6 (12.2)	0.82
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	21 (19.8)	10 (20.8)	0.88

Среди пациентов с ФП при поступлении динамика веса от рандомизации до выписки была более выраженной в группе дапаглифлозина (Таблица 3.57). Внутри групп дапаглифлозина и сравнения ритм при поступлении не оказал влияние на динамику веса (Таблица 3.58).

Таблица 3.57 – Динамика веса пациентов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	Динамика веса в группе дапаглифлозина, г	Динамика веса в группе сравнения, г	P
ФП, n (%)	5192 [3150; 6400]	2925 [1150; 4375]	<0.001
Синусовый, n (%)	3900 [2450; 6125]	3050 [1287; 5150]	0.25



Таблица 3.58 – Динамика веса в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

Ритм при поступлении	ФП (n = 100)	Синусовый ритм (n = 49)	P
Динамика веса, г	5192 [3150; 6400]	3900 [2450; 6125]	0.37
Ритм при поступлении	ФП (n = 106)	Синусовый ритм (n = 48)	P
Динамика веса, г	2925 [1150; 4375]	3050 [1287; 5150]	0.56

### 3.5 Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации

У 175 (57.6%) больных рСКФ оказалась менее 45 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup>, что соответствует 3В и 4 стадиям ХБП (Таблица 3.59).

Таблица 3.59 – Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия рСКФ при рандомизации

Показатель	Группа дапаглифлозина (n = 149)	Группа сравнения (n = 154)	P
рСКФ < 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup> , n (%)	81 (54.3)	94 (61)	0.24

Далее представлен анализ конечных точек исследования в зависимости от рСКФ при рандомизации ( $\geq 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> и  $< 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup>).

Назначение дапаглифлозина не привело к значимой разнице в динамике рСКФ как среди пациентов с рСКФ при рандомизации  $\geq 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup>, так и среди пациентов с  $< 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> (Таблица 3.60).

В группе дапаглифлозина и в группе сравнения снижение рСКФ от рандомизации до выписки было более значимым у пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> при рандомизации (Таблица 3.61).

Таблица 3.60 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Динамика рСКФ [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Р
≥ 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 9 [- 19.75; - 0.25]	- 8.6 [- 16; 1]	0.13
< 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 1.5 [- 10; 6]	0 [- 3.5; 3]	0.32

Таблица 3.61 – Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ

рСКФ при рандомизации	≥ 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	< 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Р
Динамика рСКФ в группе дапаглифлозина, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 9 [- 19.75; - 0.25]	- 1.5 [- 10; 6]	0.005
рСКФ при рандомизации	≥ 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	< 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	Р
Динамика рСКФ в группе сравнения, мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	- 8.6 [- 16; 1]	0 [- 3.5; 3]	0.002

Независимо от рСКФ при рандомизации, назначение дапаглифлозина не приводило к увеличению частоты ОПП (Таблица 3.62).

Таблица 3.62 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	ОПП в группе сравнения, (n = 38)	Р
≥ 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	37 (54.4)	29 (48.3)	0.49
< 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	4 (4.9)	9 (9.6)	0.24

Как в группе дапаглифлозина, так и в группе сравнения ОПП чаще встречалось среди пациентов с рСКФ ≥ 45 мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> при рандомизации (Таблица 3.63).

Таблица 3.63 – Частота ОПП в группе дапаглифлозина в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$ (n = 68)	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$ (n = 81)	P
ОПП в группе дапаглифлозина, (n = 41)	37 (54%)	4 (%)	$<0.001$
рСКФ при рандомизации, мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	P
ОПП в группе сравнения, (n = 38)	29 (48.3)	9 (9.6)	$<0.001$

Среди пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  при рандомизации добавление дапаглифлозина к проводимой терапии не привело к различиям в средних дозах фуросемида, применяемым за время госпитализации, по сравнению с группой контроля. Однако среди пациентов с исходной рСКФ  $<45$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  средние дозы фуросемида оказались меньше в группе дапаглифлозина по сравнению с группой контроля (Таблица 3.64).

Таблица 3.64 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	P
$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$93.39 \pm 33.4$	$95.4 \pm 31.9$	0.1
$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$93.18 \pm 33.9$	$107.9 \pm 33.4$	0.019

В группе дапаглифлозина рСКФ при рандомизации не оказала влияние на средние дозы фуросемида за время госпитализации. В группе сравнения средние дозы фуросемида были выше среди пациентов с исходной рСКФ  $<45$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  (Таблица 3.65).

Таблица 3.65 – Средние дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	Р
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе дапаглифлозина, мг	$93.39 \pm 33.4$	$93.18 \pm 33.9$	0.96
рСКФ при рандомизации, мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	Р
Средние дозы фуросемида [рандомизация; выписка] в группе сравнения, мг	$95.4 \pm 31.9$	$107.9 \pm 33.4$	0.026

Среди пациентов с исходной рСКФ  $\geq 45$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  увеличение дозы фуросемида за период времени от рандомизации до выписки случалось чаще в группе сравнения (Таблица 3.66).

Таблица 3.66 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	Р
$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	10 (14.7)	26 (43.3)	$< 0.001$
$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	13 (16)	18 (19.1)	0.59

В группе дапаглифлозина рСКФ при рандомизации не оказала влияния на необходимость увеличения дозы фуросемида, однако в группе сравнения доза фуросемида чаще увеличивалась среди пациентов с исходной СКФ  $\geq 45$  мл / мин /  $1.73 \text{ м}^2$  (Таблица 3.67).

Таблица 3.67 – Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	P
Увеличение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 23)	10 (14.7)	13 (16.1)	0.82
рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	P
Увеличение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 46)	26 (38.2)	18 (22.2)	0.03

Независимо от рСКФ при рандомизации, не была показана разница между группами в необходимости удвоения средних доз фуросемида (Таблица 3.68). Внутри групп дапаглифлозина и сравнения рСКФ при рандомизации также не влияла на количество случаев удвоения доз фуросемида (Таблица 3.69).

Таблица 3.68 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	P
$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	3 (4.4)	8 (13.3)	0.07
$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	10 (12.3)	17 (18.1)	0.29

Таблица 3.69 – Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина в зависимости от ритма при поступлении

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	$< 45$ мл / мин / $1.73 \text{ м}^2$	P
Удвоение дозы фуросемида в группе дапаглифлозина (n = 13)	3 (4.4)	10 (12.3)	0.08

Продолжение Таблицы 3.69

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м2	$< 45$ мл / мин / 1.73 м2	P
Удвоение дозы фуросемида в группе сравнения (n = 25)	8 (13.3)	17 (18.1)	0.44

В обеих подгруппах пациентов (с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин /1.73 м2 при рандомизации и  $<45$  мл / мин / 1.73 м2) добавление дапаглифлозина к проводимой терапии не повлияло на частоту назначений других классов диуретических препаратов (Таблица 3.70).

Таблица 3.70 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	P
$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м2	10 (14.7)	10 (28.3)	0.76
$< 45$ мл / мин / 1.73 м2	2 (2.5)	7 (7.4)	0.14

В группе дапаглифлозина добавление другого класса диуретических препаратов чаще встречалось среди пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин /1.73 м2 при рандомизации. В группе сравнения разница показана не была (Таблица 3.71).

Таблица 3.71 – Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м2	$< 45$ мл / мин / 1.73 м2	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе дапаглифлозина (n = 12)	10 (14.7)	2 (2.5)	0.006

## Продолжение Таблицы 3.71

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	$< 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	P
Добавление другого класса диуретических препаратов в группе сравнения (n = 17)	7 (11.7)	10 (10.6)	0.84

Частота развития резистентности к диуретикам была одинаковой в подгруппах пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин /1.73 м<sup>2</sup> и  $< 45$  мл / мин /1.73 м<sup>2</sup> при рандомизации (Таблица 3.72).

Таблица 3.72 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	P
$\geq 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	10 (14.7)	17 (28.3)	0.06
$< 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	7 (8.6)	14 (14.9)	0.2

В группе дапаглифлозина рСКФ при рандомизации не влияла на частоту развития резистентности к диуретикам. В группе сравнения резистентность чаще встречалась среди пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> (Таблица 3.73).

Таблица 3.73 – Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	$< 45$ мл / мин /1.73 м <sup>2</sup>	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе дапаглифлозина (n = 17)	10 (14.7)	7 (8.6)	0.25

## Продолжение Таблицы 3.73

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	$< 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
Развитие резистентности к диуретикам в группе сравнения (n = 31)	17 (28.3)	14 (14.9)	0.042

Среди пациентов в подгруппе с рСКФ  $< 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> при рандомизации добавление дапаглифлозина не повлияло на динамику веса пациентов. Несмотря на это, у пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> динамика веса была более значимой при добавлении дапаглифлозина (Таблица 3.74).

Таблица 3.74 – Динамика веса пациентов в группе дапаглифлозина и в группе сравнения в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	Динамика веса в группе дапаглифлозина, г	Динамика веса в группе сравнения, г	P
$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	4500 [3050; 6475]	3482 [1700; 5200]	0.004
$< 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	3800 [2000; 5000]	2925 [1700; 3838]	0.22

Как в группе дапаглифлозина, так и в группе сравнения исходная рСКФ не влияла на динамику веса за период времени от рандомизации до выписки (Таблица 3.75).

Таблица 3.75 – Динамика веса в группе дапаглифлозина в зависимости от рСКФ при рандомизации

рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	$< 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
Динамика веса, г	4500 [3050; 6475]	3800 [2000; 5000]	0.43
рСКФ при рандомизации	$\geq 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	$< 45$ мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup>	P
Динамика веса, г	3482 [1700; 5200]	2925 [1700; 3838]	0.83



**Изменение рисков наступления исходов госпитализации при назначении дапаглифлозина**

Для оценки связи между назначением дапаглифлозина и наступлением исходов госпитализации внутри подгрупп использовалось отношение шансов (ОШ) событий (Таблица 3.76).

Таблица 3.76 – ОШ событий внутри подгрупп

ОПП	Увеличение дозы фуросемида	Удвоение дозы фуросемида	Добавление другого класса диуретиков	Резистентность к диуретикам
Общая выборка				
1.16 [0.69 – 1.93]	0.43 [0.24 – 0.75]	0.49 [0.24 – 1.01]	0.71 [0.32 – 1.53]	0.35 [0.19 – 0.65]
ФВЛЖ $\geq$ 50%				
2.1 [1.01 – 4.72]	0.4 [0.13 – 1.21]	0.4 [0.13 – 1.21]	0.28 [0.06 – 1.43]	0.37 [0.14 – 1.03]
ФВЛЖ = 40 – 49%				
0.35 [0.08 – 1.45]	0.33 [0.09 – 1.12]	0.32 [0.09 – 1.18]	1.53 [0.28 – 8.37]	0.22 [0.06 – 0.8]
ФВЛЖ <40%				
0.86 [0.37 – 2.01]	0.46 [0.19 – 1.05]	0.27 [0.08 – 0.98]	0.81 [0.27 – 2.5]	0.49 [0.18 – 1.31]
Ишемический генез СН				
0.98 [0.49 – 1.97]	0.68 [0.31 – 1.48]	0.94 [0.23 – 3.92]	1.4 [0.5 – 3.93]	0.84 [0.35 – 2.06]
Не ишемический генез СН				
1.35 [0.62 – 2.93]	0.25 [0.11 – 0.59]	0.41 [0.17 – 0.96]	0.16 [0.04 – 0.76]	0.29 [0.11 – 0.79]
Синусовый ритм при поступлении				
2.2 [0.83 – 5.83]	0.23 [0.09 – 0.54]	0.36 [0.15 – 0.88]	0.79 [0.23 – 2.8]	0.53 [0.18 – 1.59]
ФП при поступлении				
0.89 [0.48 – 1.65]	0.62 [0.29 – 1.36]	0.62 [0.45 – 2.69]	0.65 [0.24 – 1.75]	0.5 [0.23 – 1.09]
pСКФ $\geq$ 45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup> при рандомизации				
1.28 [0.64 – 2.56]	0.23 [0.09 – 0.52]	0.3 [0.08 – 1.19]	0.86 [0.33 – 2.24]	0.44 [0.18 – 1.05]
pСКФ <45 мл / мин / 1.73 м <sup>2</sup> при рандомизации				
0.49 [0.15 – 1.66]	0.81 [0.37 – 1.77]	0.64 [0.27 – 1.47]	0.31 [0.06 – 1.56]	0.54 [0.21 – 1.41]

Во всех подгруппах назначение дапаглифлозина не было связано с повышением риска развития ОПП (Рисунок 3.8).

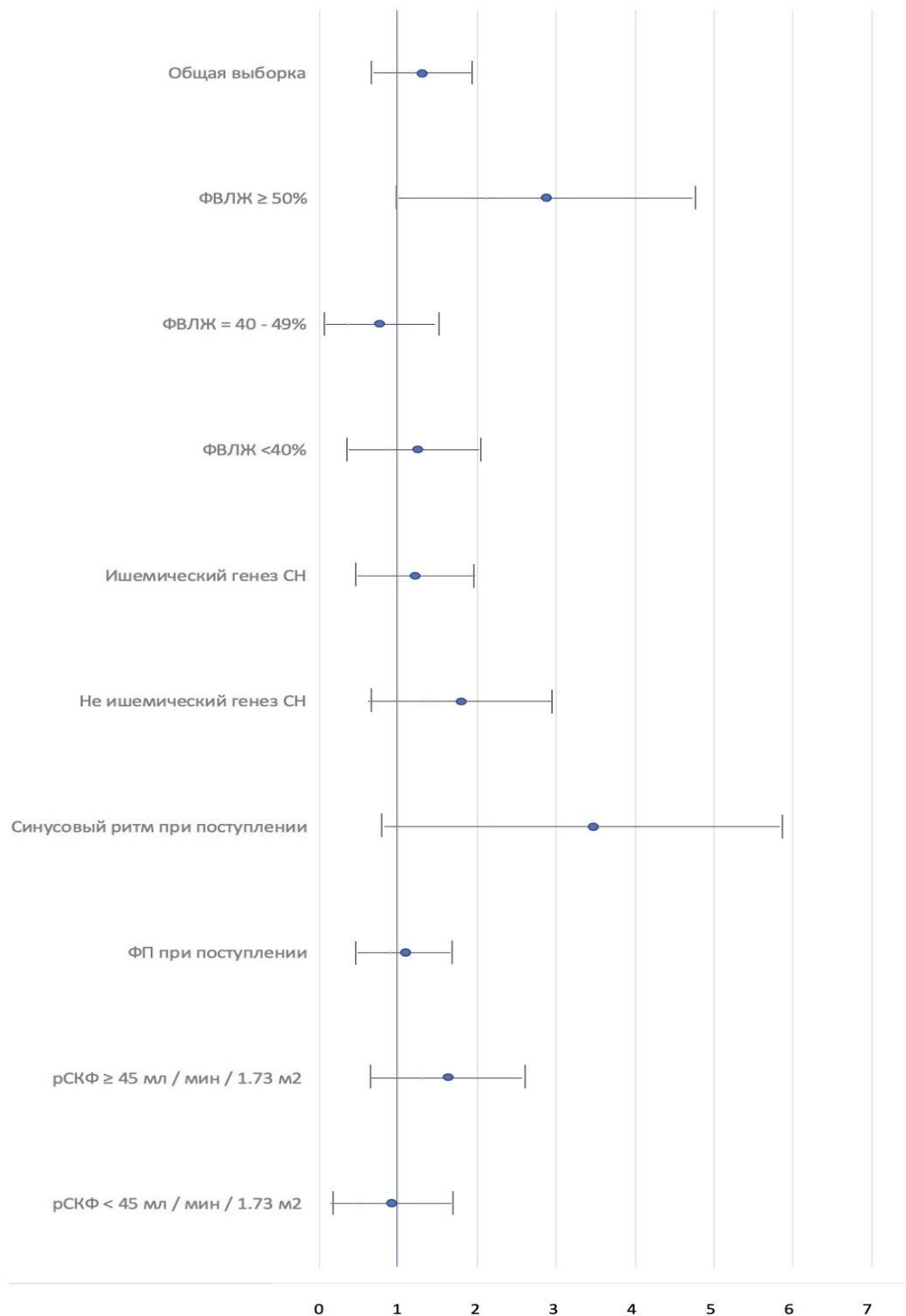


Рисунок 3.8 – Изменение рисков наступления ОПП при назначении дапаглифлозина в подгруппах

Назначение дапаглифлозина было связано со снижением риска увеличения дозы фуросемида в общей выборке пациентов, а также в подгруппах с не ишемическим генезом ХСН, синусовым ритмом при поступлении и у пациентов с  $\text{pСКФ} \geq 45 \text{ мл / мин / } 1.73 \text{ м}^2$  при рандомизации (Рисунок 3.9).

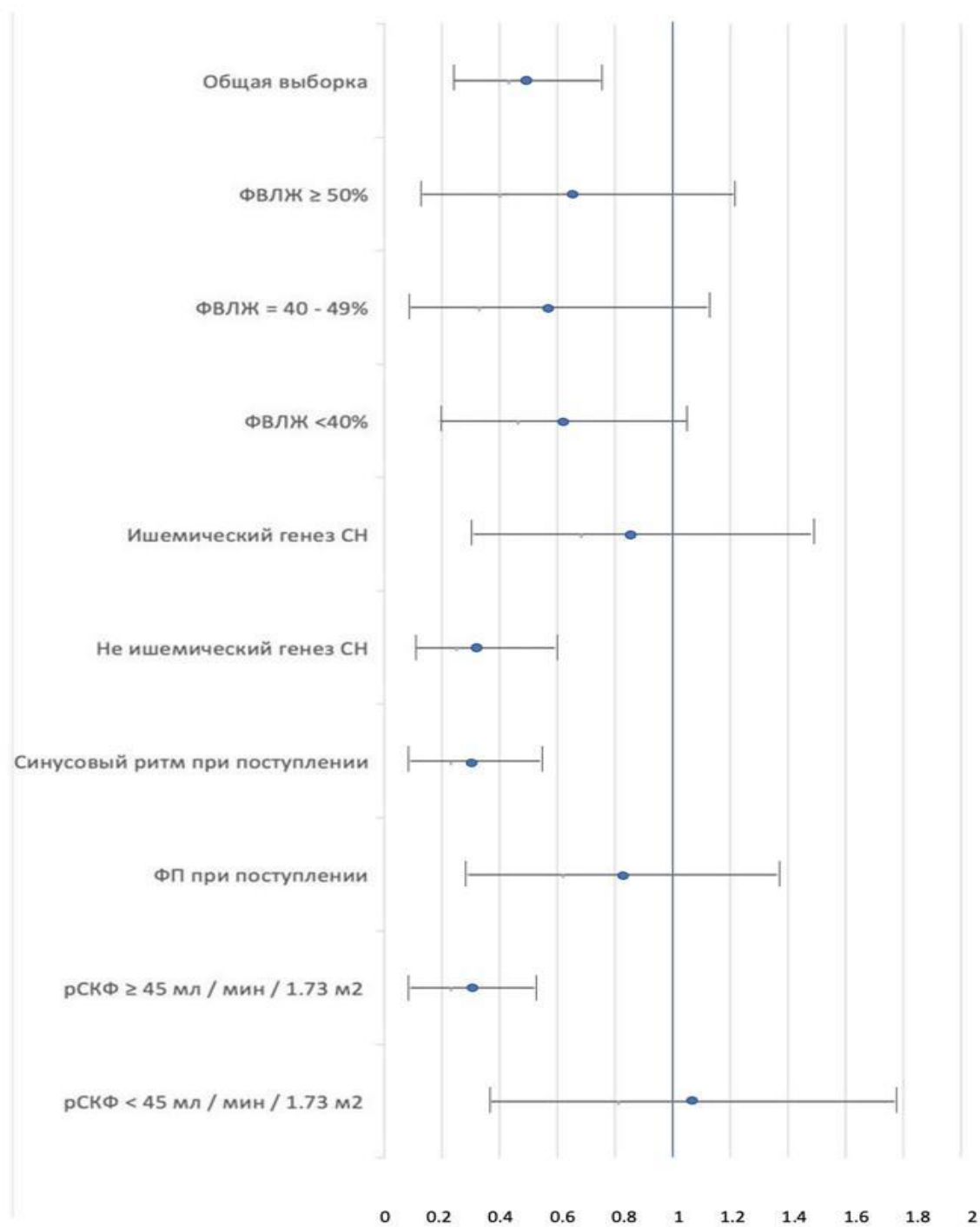


Рисунок 3.9 – Изменение рисков увеличения дозы фуросемида при назначении дапаглифлозина в подгруппах

Назначение дапаглифлозина было связано со снижением риска удвоения дозы фуросемида среди пациентов с ФВЛЖ <40%, не ишемическим генезом СН и синусовым ритмом при поступлении (Рисунок 3.10).

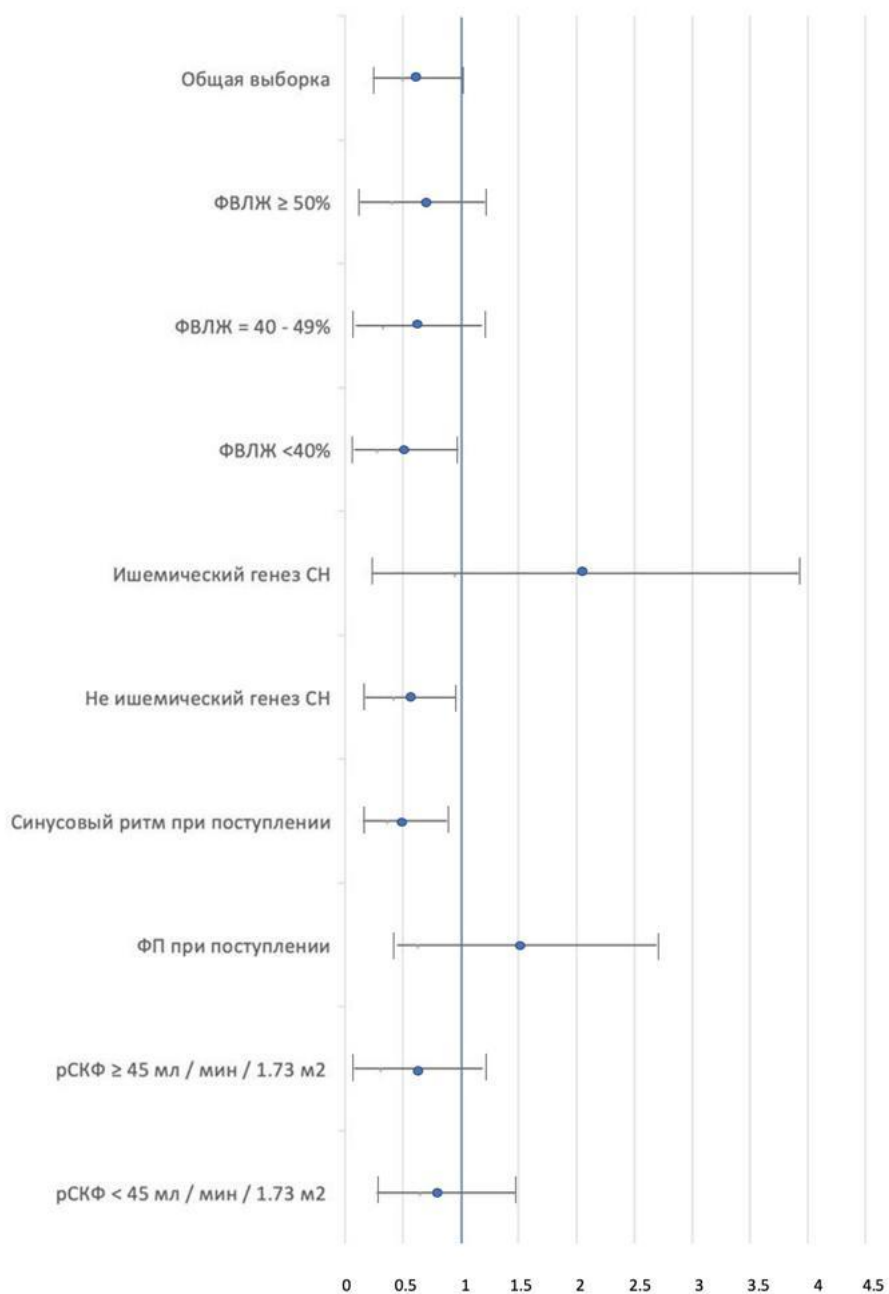


Рисунок 3.10 – Изменение рисков удвоения дозы фуросемида при назначении дапаглифлозина в подгруппах

Назначение дапаглифлозина было связано со снижением риска добавления другого класса диуретиков к фуросемиду среди пациентов с не ишемическим генезом ХСН (Рисунок 3.11).

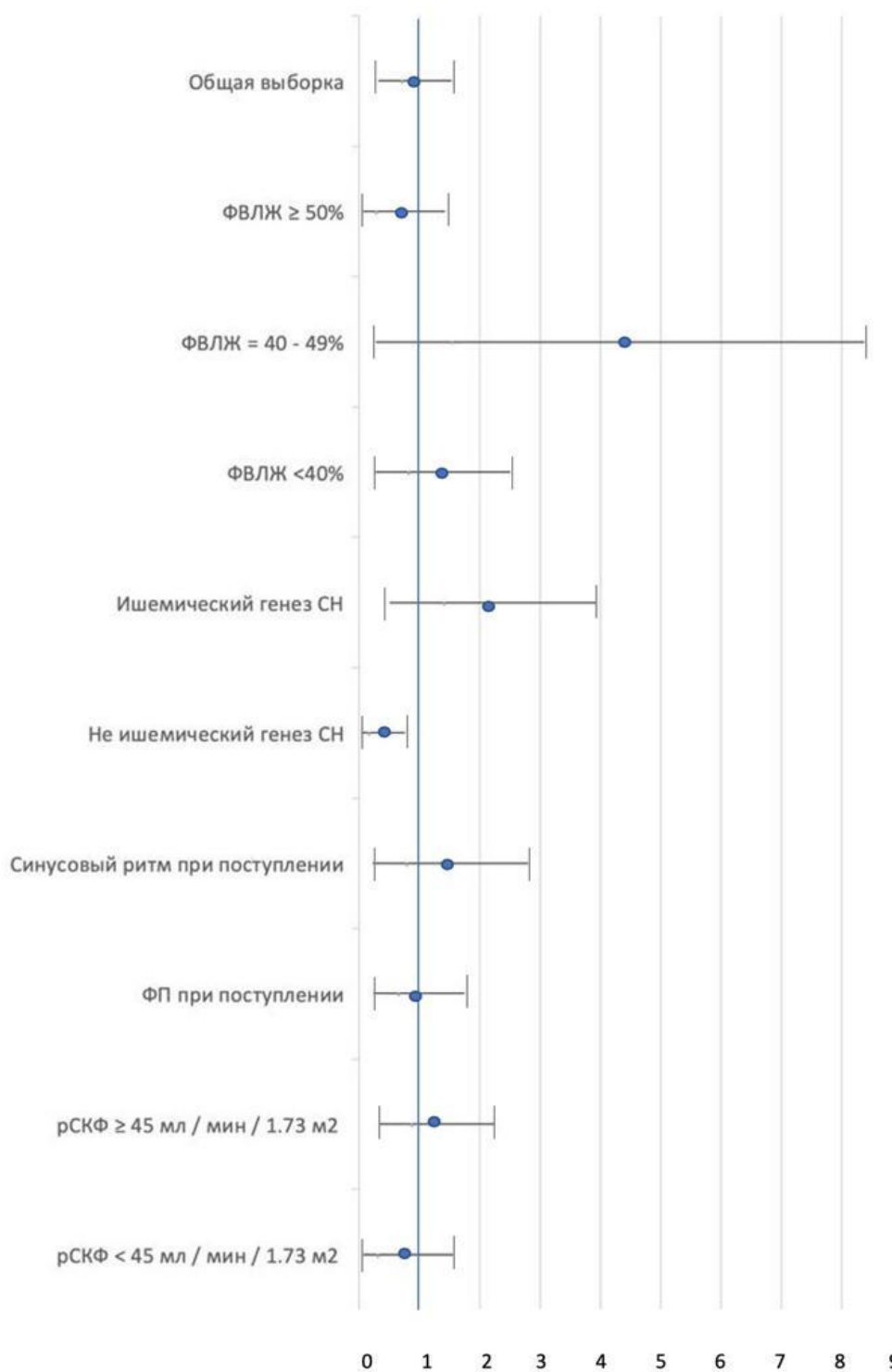


Рисунок 3.11 – Изменение рисков удвоения дозы фуросемида при назначении дапаглифлозина в подгруппах

Назначение дапаглифлозина было связано со снижением риска развития резистентности к диуретикам в общей выборке, а также среди пациентов с ФВЛЖ = 40 – 49% и не ишемическим генезом ХСН (Рисунок 3.12).

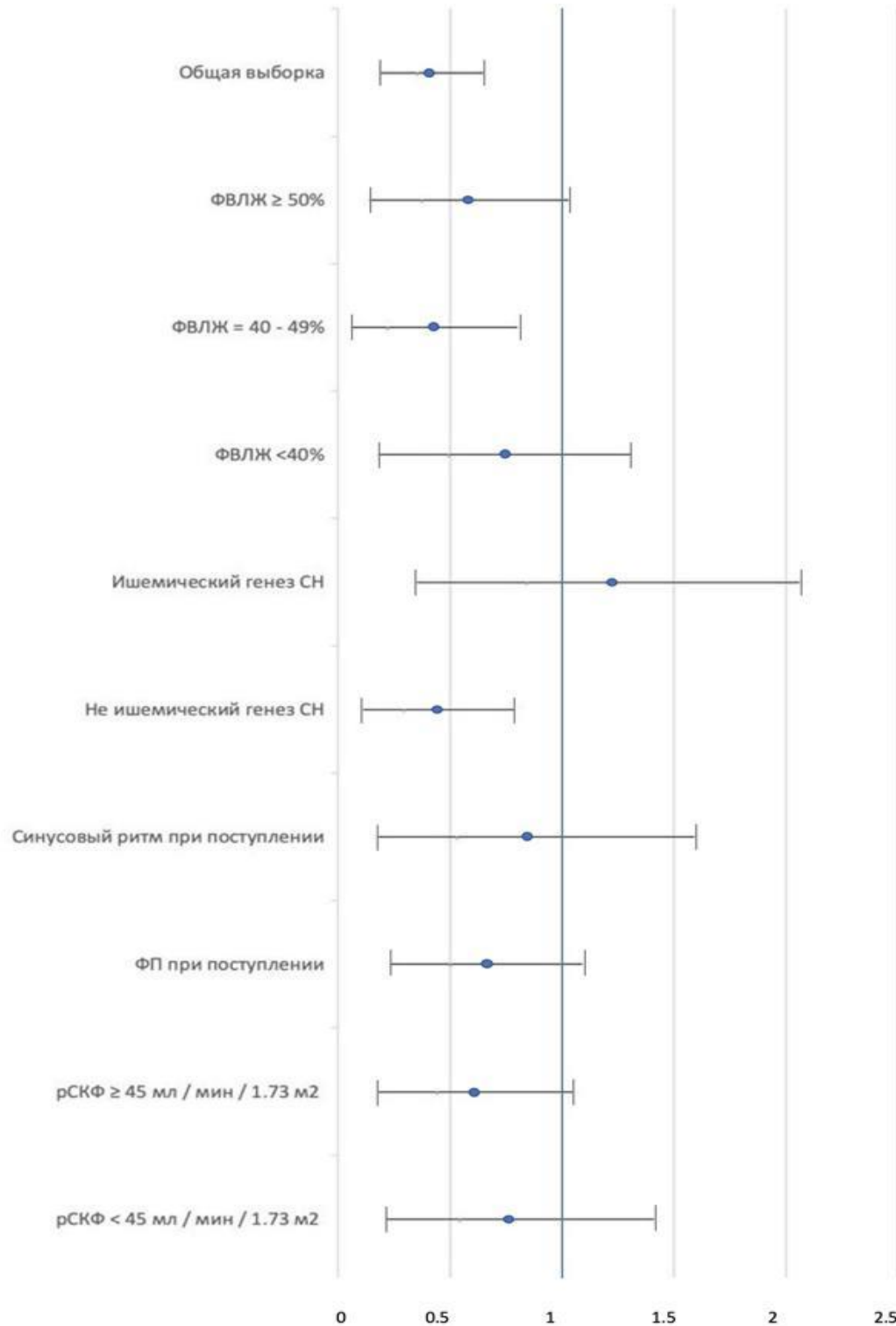


Рисунок 3.12 – Изменение рисков развития резистентности к диуретикам при назначении дапаглифлозина в подгруппах

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ХСН остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в кардиологической практике с неуклонно увеличивающейся распространенностью [14]. Характерен и рост количества госпитализаций в связи с ОДСН [3]. Одними из главных задач, стоящими перед клиницистами, остаются ухудшение функции почек у пациентов с ХСН и нарушения электролитного обмена, прежде всего, гипонатриемия.

Несмотря на то, что препараты из группы SGLT2i показали свои нефропротективные свойства при назначении пациентам с ХСН, то замедляли течение КРС-2, о влиянии SGLT2i на функцию почек у пациентов с ОДСН, особенно при ранней инициации препаратов данной группы, до настоящего времени было мало данных. Известно, что первые 24 часа госпитализации являются самым «уязвимым» периодом, требующим особой настороженности со стороны врача [35].

Итак, целью представленного исследования являлось определение влияния применения SGLT2i на течение КРС при ОДСН.

В рамках рандомизированного открытого одноцентрового исследования мы показали, что применение дапаглифлозина у пациентов с ОДСН не связано со значительным ухудшением функции почек, не ухудшает течение КРС-2 и уменьшает частоту возникновения КРС-1. Нами было проведено определение влияния ранней (в первые 24 часа госпитализации) инициации дапаглифлозина на функцию почек и динамику концентрации натрия крови у больных ОДСН. В качестве проявлений КРС-1 у обследованных больных рассматривали ухудшение функции почек и развитие рефрактерности к петлевым диуретикам.

У амбулаторных пациентов с ХСН снижение рСКФ является предиктором неблагоприятного прогноза, отражая количество функционирующих нефронов. Однако при ОДСН снижение рСКФ не всегда отражает структурное повреждение нефронов [148, 153]. Патогенез снижения рСКФ при ОДСН сложен, и прогностическое значение развития ОПП на основании увеличения креатинина

крови зависит от конкретной клинической ситуации [148]. В некоторых исследованиях снижение рСКФ при ОДСН было связано с лучшим прогнозом при условии сохранения достаточного объема диуреза [68]. По-видимому, агрессивное лечение застойных явлений может привести к временному ухудшению функции почек, которое на основании роста креатинина крови можно трактовать как ОПП согласно определению KDIGO, однако в данном случае снижение рСКФ может быть отражением успешного разрешения застойных явлений [32, 147]. В нашем исследовании снижение рСКФ за период времени от рандомизации до выписки госпитализации было более выраженным в группе дапаглифлозина (-3.9 [-11; 2] мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup> vs 1 [-4.25; 5.25] мл / мин / 1.73 м<sup>2</sup>;  $p = 0.04$ ), однако не была показана разница по частоте определения функции почек не достигла статистически значимых значений (41 (29.5%) и 38 (24.7%), соответственно;  $p = 0.57$ ). С другой стороны, наши результаты указывают на улучшение эффективности диуретической терапии в группе дапаглифлозина. Данный вывод можно сделать, во-первых, на основании того, что наблюдалась меньшая тенденция к необходимости увеличения доз петлевых диуретиков по сравнению с контрольной группой ( $p = 0.045$ ). Во-вторых, средние дозы петлевых диуретиков, применявшихся во время госпитализации, были ниже в группе дапаглифлозина ( $p = 0.046$ ). В-третьих, резистентность к диуретикам реже возникала в группе дапаглифлозина ( $p = 0.037$ ).

О снижении потребности в усилении диуретической терапии на фоне применения SGLT2i при ОДСН ранее сообщалось в EMPA – RESPONSE -AHF [126], а также в ретроспективном анализе [104], где ранняя инициация SGLT2i при ОДСН и у пациентов с СД2 была связана с применением более низких доз петлевых диуретиков. Более того, было показано, что применение SGLT2i снижает потребность в инициации и/или эскалации приема диуретиков при ХСН [78]. В нашем исследовании применение дапаглифлозина было связано с большим снижением массы тела пациентов за время госпитализации (4450 [3000; 4000] г vs 3000 [1500; 4700] г;  $p = 0.001$ ), что можно считать косвенным свидетельством улучшения ответа на диуретики. Последний эффект не был продемонстрирован в



исследовании EMPA-RESPONSE-AHF [126], но был показан в исследовании EMPULSE, в котором оценивалась эффективность и безопасность эмпаглифлозина при ОДСН [120]. Хотя динамика веса не является наиболее чувствительным показателем ответа на терапию диуретиками [88], в настоящее время она остается наиболее простым методом оценки ответа на терапию и продолжает использоваться как конечная точка в исследованиях с ОДСН [40, 66, 120]. Показано, что недостаточная потеря веса во время госпитализации по поводу ОДСН связана с неблагоприятным прогнозом [66].

Снижение рСКФ, наблюдавшееся через 48 ч после введения дапаглифлозина, было ожидаемым, хотя и явилось причиной отмены препарата у 36 (12%) пациентов. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о влиянии SGLT2i на рСКФ при инициации применения данной группы препаратов [9].

Как было показано ранее в нескольких исследованиях с SGLT2i (с эмпаглифлозином [51], дапаглифлозином [62, 131] и канаглифлозином [44]), в которые были включены пациенты как с СД2, так и без него [22], с ХБП и без нее, с ХСН и без нее, снижение рСКФ в первые 4 -8 недель является класс-эффектом для SGLT2i. По прошествии этого периода времени отмечалось замедление прогрессирования ХБП и стабилизация значений рСКФ в группах SGLT2i по сравнению с группами плацебо [131]. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF также было отмечено статистически снижение рСКФ в группе эмпаглифлозина ( $-10 \pm 12$  мл / мин vs  $-2 \pm 12$  мл / мин;  $p = 0.009$ ) на четвертый день госпитализации [126].

Существует несколько возможных механизмов снижения СКФ при инициации SGLT2i. Во-первых, за счет уменьшения реабсорбции натрия в ПИК увеличивается его доставка к плотному пятну, что приводит, во-первых, к увеличению высвобождения аденозина, который, вызывающему сужение афферентной артериолы [9], во-вторых, к повышению секреции простагландинов, расширяющих афферентную артериолу. Конечным итогом обоих процессов является снижение СКФ [115]. В связи с тем, что для ХСН в целом характерно

увеличение реабсорбции натрия в ПИК, снижается доставка хлора к плотному пятну, ведущая к последующей активации РААС – одного из ведущих звеньев патогенеза ХСН [148]. Таким образом, по механизму действия на эфферентные артериолы препараты группы SGLT2i несколько напоминают ингибиторы АПФ/БРА, в начале приема которых также наблюдается снижение рСКФ [131,132].

Несмотря на перечисленные выше свойства, в серии клинических случаев [122] инициация SGLT2i у пациентов с СД2 и ОДСН не сопровождалась снижением рСКФ на третий день наблюдения. В нашем же исследовании рСКФ к моменту выписки не различалась между группами дапаглифлозина и группой контроля.

Как и в нашем исследовании, инициация SGLT2i не была связана с увеличением частоты ОПП в исследованиях EMPA-RESPONSE-AHF [126], EMPULSE [120] и SOLOIST-WHF [143].

Нефропротекция SGLT2i также может быть объяснена снижением рСКФ и прямым действием препаратов данной группы на ПИК, поскольку именно здесь происходит максимальное всасывание натрия и наибольшее потребление кислорода. Снижая рСКФ, SGLT2i также снижает фильтрацию таких тубулотоксических веществ, как альбумин, тем самым замедляя прогрессирование повреждения почек [115].

Таким образом, снижение рСКФ и развитие ОПП при госпитализации по поводу ОДСН не всегда связаны с худшим прогнозом, а при наличии достаточного диуреза могут выступать предвестниками лучшего прогноза [145].

Также в нашем исследовании было показано, что применение дапаглифлозина у пациентов с ОДСН связано с повышением концентрации натрия крови, и данный эффект более выражен у пациентов с исходной гипонатриемией. Последнюю можно рассматривать как универсальный показатель степени снижения эффективного артериального кровотока и «включения» нейрогуморальных систем [13, 21], являющийся предиктором неблагоприятного исхода при ОДСН независимо от значений ФВЛЖ. В

отечественном исследовании [20] рефрактерность к петлевым диуретикам, как и частота развития ОПП, чаще встречалась чаще у пациентов с гипонатриемией независимо от времени ее возникновения. Отдельно необходимо отметить клиническую значимость персистенции гипонатриемии, поскольку по данным исследований при ее развитии прогноз наихудший [101].

Препараты группы SGLT2i могут способствовать разрешению гипонатриемии при ОДСН по нескольким причинам.

Известно, что при ОДСН происходит повышение тонуса мозгового вещества из-за снижения кровотока в дистальных отделах нефрона, что способствует увеличению абсорбции воды [101]. Поскольку механизм действия SGLT2i в почках заключается в блокировании реабсорбции натрия и глюкозы в ПИК, а возникающая при этом глюкозурия сопряжена с осмотическим диурезом и натрийурезом [38], происходит усиление кровотока через дистальные отделы нефрона [76]. Благодаря указанному механизму SGLT2i являются разумным дополнением к петлевым диуретикам при ОДСН – состоянии, в терапии которого рекомендована комбинация разных классов диуретиков. Специфическим свойством SGLT2i является мобилизация натрия и жидкости из интерстиция в сосудистое пространство [100]. Предполагается, что последнее способствует восполнению эффективного внутрисосудистого объема и тем самым улучшает почечный кровоток [127]. В связи с улучшением почечной перфузии может снижаться секреция ренина [154], тем самым прерывая звено нейрогуморальной активации – одного из ведущих факторов развития гипонатриемии. Уменьшение секреции ренина происходит также благодаря увеличению доставки хлора к области плотного пятна при инициации SGLT2i [42, 155].

Как было сказано выше, в основе патогенеза гипонатриемии при ОДСН лежит нейрогуморальная активация, происходящая из-за снижения ЭОК, в результате чего происходит неосмотическая секреция АДГ [101]. Таким образом, действие SGLT2i в интерстиции и восполнение внутрисосудистого объема [100] также может способствовать коррекции гипонатриемии путем воздействия на еще одно звено патогенеза.

В рекомендациях ЕОК подчеркивается важность коррекции баланса магния и калия при гипонатриемии [150]. Ранее было показано, что терапия SGLT2i была связана с разрешением гипوماгнемии у пациентов с СД2 [77]. Также было показано, что эмпаглифлозин оказывает нейтральный эффект на концентрацию калия крови при ОСН [69]. Таким образом, назначение SGLT2i в данном случае не противоречит настоящим клиническим рекомендациям и выглядит оправданным с патофизиологической точки зрения.

Одним из шагов в преодолении гипонатриемии при ОДСН является отмена дистально работающих диуретиков (тиазидных или тиазидоподобных) [150]. Последние часто применяются в сочетании с петлевыми диуретиками при возникновении резистентности к лечению [6]. В нашем исследовании было показано, что, во-первых, использование дапаглифлозина при ОСН связано с меньшей потребностью в применении тиазидных диуретиков, во-вторых, со снижением частоты самой резистентности к лечению, что также подтверждают рациональность использования SGLT2i при гипонатриемии у пациентов с ОДСН.

В нашем исследовании была показана статистически значимая разница в динамике натрия за время госпитализации в группе дапаглифлозина по сравнению с группой контроля. Характерно, что этот эффект реализовывался за счет увеличения концентрации в течение первых 48 часов госпитализации. Динамика концентрации натрия крови за следующий период госпитализации [день выписки; 48 часов после рандомизации] не различалась между группами. Интересно, что в исследовании с участием толваптана (антагониста АДГ, повышающего содержание натрия в сыворотке за счет выведения почками свободной воды) статистически значимая разница в концентрации натрия крови между группами была показана в группе толваптана через 6 и 12 часов после рандомизации, и данный эффект снижался через 48 часов от начала лечения. Авторами высказывалось предположение, что при оценке динамики натрия только при рандомизации и через 48 часов после начала лечения могут быть упущены значимые различия в траектории концентрации электролитов [125]. Поскольку в протокол нашего исследования был включен контроль лабораторных

показателей не ранее чем через 48 часов от рандомизации, мы не располагаем данными о динамике натрия в более ранние сроки, однако наиболее выражено влияние дапаглифлозина на концентрацию натрия также было в первые 48 часов лечения.

В нашем исследовании применение дапаглифлозина связано со снижением персистенции гипонатриемии (определяемой как концентрация натрия в сыворотке крови  $<135$  ммоль/л при выписке [21]) у пациентов с гипонатриемией при рандомизации. Ранее было показано, что персистенция гипонатриемии связана с неблагоприятным прогнозом при ОДСН [97], а разрешение гипонатриемии может улучшить почечные исходы у больных ОДСН с КРС-1 [14].

В нашем исследовании концентрация натрия крови при рандомизации в группе дапаглифлозина была ниже, чем в контрольной группе ( $139.8 \pm 4.32$  ммоль/л vs  $140.85 \pm 4.04$  ммоль/л соответственно,  $p = 0.048$ ). Через 48 часов после рандомизации и при выписке концентрации натрия не различались. Наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение концентрации натрия, произошедшее за два периода времени (первые 48 часов от рандомизации и период от рандомизации до выписки), что теоретически может способствовать улучшению прогноза при ОДСН [125].

На момент планирования дизайна исследования дапаглифлозин был рекомендован пациентам без СД2 только при значениях ФВЛЖ менее 40%. Несмотря на это, в наше исследование были включены пациенты независимо от значений ФВ ЛЖ. Это решение было принято, во-первых, в соответствии с парадигмой ведущей роли воспаления и оксидативного стресса в СНсФВ, где SGLT2i может принести пользу за счет блокады транспортеров NH1 [63]. Во-вторых, ранее было показано, что применение SGLT2i связано с улучшением диастолической функции ЛЖ [9] и снижением индекса массы миокарда ЛЖ [117, 22]. Также были опубликованы данные исследования SOLOIST-WHF, в котором у 20,1% пациентов значения ФВ ЛЖ превышали 50% [143]. Несмотря на то, что исследование SOLOIST-WHF было приостановлено раньше планируемых сроков, впервые в рамках РКИ было продемонстрировано снижение комбинированной

конечной точки, включающей ССС, госпитализацию или обращение к врачу по поводу ухудшения течения ХСН [22, 143]. Ранее Li и соавт. показано, что использование SGLT2i было связано со снижением частоты ОПП у пациентов с СНсФВ и СД2 [156]. О возможном благоприятном эффекте SGLT2i при HFrEF можно судить на основании результатов исследования EMPA-REG OUTCOME [22], в котором оценивалась эффективность эмпаглифлозина у пациентов с СД2 независимо от наличия ХСН. К набранной популяции был применен прогностический метод [81], показавший снижение смертности и госпитализаций по поводу ОДСН при любых значениях ФВЛЖ. В-третьих, независимо от значений ФВЛЖ, основой лечения ОДСН являются диуретики [68], и здесь могут быть полезны глюкозурические свойства SGLT2i [152].

В исследовании [80] у пациентов с СНсФВ было показано, что применение эмпаглифлозина связано со снижением комбинированной ПКТ из сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу ОДСН, причем в первую очередь данный эффект был связан со снижением на 29% риска госпитализаций по поводу ОДСН [18]. Руководствуясь перечисленными результатами, Американская ассоциация кардиологов недавно добавила SGLT2i в рекомендации по лечению СНсФВ (класс рекомендаций 2а) [26].

Еще одним, завершающим аргументом в пользу ранней инициации SGLT2i на госпитальном этапе является то, что, согласно клиническим наблюдениям, подобный подход улучшает приверженность пациентов [82].

В исследовании не была продемонстрирована разница в госпитальном прогнозе. Количество летальных исходов (11 (7.1%) в группе дапаглифлозина и 8 (5.4%) в контрольной группе;  $p = 0.52$ ) не различалось между группами.

Также нами оценивался 30-дневный прогноз после выписки. Количество летальных исходов и повторных госпитализаций между группами не различалось ( $p = 0.21$  и  $p = 0.13$ , соответственно). Таким образом, нами не было продемонстрировано, что дапаглифлозин улучшает прогноз при ОДСН. Наши результаты частично согласуются с исследованием SOLOIST-WHF [143], где первичная конечная точка (ССС, госпитализацию или обращение к врачу по

поводу ухудшения ХСН) снизилась [22], при этом не была показана разница по смертности между группами. С другой стороны, результаты согласуются с данными исследований EMPA-RESPONSE-AHF [126] и EMPULSE [120], в которых разница в частоте повторных госпитализаций и летальности достигалась не на 30-е, а на 60-е и 90-е сутки после выписки.

Несмотря на то, что наше исследование в целом похоже по дизайну на исследование EMPULSE [120], есть некоторые отличия, которыми можно объяснить разницу в полученных результатах: во-первых, в наше исследование включались пациенты в первые 24 часа с момента поступления (в исследовании EMPULSE период до включения составлял от 24 часов до 5 дней после поступления). Во-вторых, одним из условий включения в исследование EMPULSE были стабильные дозы диуретиков в течение 6 часов, у нас же отсутствуют критерии относительно стабильности доз.

В настоящее время проводится ряд РКИ с SGLT2i.

Исследование DICTATE-AHF [78] похоже по критериям включения на EMPA-RESPONSE-AHF [126] в том, что в обоих исследованиях SGLT2i назначаются в первые сутки госпитализации, однако одним из критериев включения в DICTATE-AHF является наличие СД2. В исследование NCT04363697 [152], как и в исследование EMPULSE, пациенты с ОДСН включались в отсроченный период времени независимо от гликемического статуса, и при условии, что ФВЛЖ  $\leq 40\%$ . В еще одно исследование с ОДСН, NCT03619213 [61], как и исследование SOLOIST-WHF [143], будет включать пациентов со значениями ФВЛЖ  $\geq 40\%$ , набранных перед выпиской или сразу после.

Таким образом, представленное исследование уникально тем, что в первые 24 часа госпитализации включаются пациенты с любыми значениями ФВ ЛЖ и любым гликемическим статусом. Учитывая этот факт, а также то, что впервые в РКИ с SGLT2i у пациентов с ОДСН первичной конечной точкой является почечный исход, наше исследование можно рассматривать как пилотное.

### ***Ограничения***

Исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, мощность ограничена небольшим количеством включенных пациентов. Исследование не было плацебо-контролируемым исследованием, и участники не были ослеплены. Из-за отсутствия стандартизированного протокола лечения решение о дозировках и режимах назначения диуретиков оставалось принималось лечащим врачом. Поскольку в исследование не включались пациенты с рСКФ <30 мл/мин, нуждающихся в ИВЛ, внутривенном применении инотропных препаратов и вазодилататоров, результаты не могут быть применены к общей популяции с ОДСН.

Набранная популяция пациентов имеет некоторые специфические особенности, связанные с лечением на амбулаторном этапе. Несмотря на то, что у 36.9% больных значения ФВ ЛЖ составляли <40%, АРНИ принимали лишь 5 (1.7%) пациентов. Также ограничением исследования является отсутствие данных о значениях NTproBNP у всех набранных пациентов.

Гипонатриемия определялась как дилуционная на основании клинической картины (признаки перегрузки объемом, застойные явления), без подтверждения лабораторными показателями (гематокрит, осмоляльность плазмы и мочи, концентрация натрия в моче). Несмотря на то, что пациенты были рандомизированы слепым методом, присутствовала небольшая, но статистически значимая разница в концентрации натрия крови между группами при рандомизации. При этом выборка из пациентов с гипонатриемией при рандомизации составляла всего 37 человек.

К выводу об улучшении эффективности диуретической терапии стоит подходить с осторожностью с учетом отсутствия данных об электролитом составе мочи и объеме диуреза пациентов. Также необходимо отметить отсутствие контроля объема потребляемой пациентами жидкости.

Продолжительность госпитализации пациентов была ограничена из-за пандемии COVID-19. Протокол исследования не включал в себя осмотр больных после выписки – для выявления случаев повторных госпитализаций и летальных



исходов проводился телефонный опрос. Таким образом, у нас нет данных о лабораторных показателях и клиническом состоянии пациентов после выписки.

Таким образом, полученные результаты формируют определенные гипотезы, для подтверждения которых необходимы более крупные многоцентровые рандомизированные исследования.

## ВЫВОДЫ

1. У больных, госпитализированных в связи ОДСН, применение дапаглифлозина сопровождалось уменьшением частоты развития КРС-1 (определяемого как развитие ОПП и резистентности к диуретикам) – 49 (33%) в группе дапаглифлозина и 74 (48%) в группе сравнения,  $p = 0.007$ . При этом влияние дапаглифлозина на относительный риск возникновения ОПП было нейтральным во всех подгруппах.

2. У больных, госпитализированных в связи ОДСН, применение дапаглифлозина было связано с более выраженной динамикой снижения массы тела по сравнению с группой сравнения (4450 [3000; 4000] г vs 3000 [1500; 4700] г;  $p = 0.001$ ).

3. Применение дапаглифлозина у больных, госпитализированных в связи ОДСН, было связано с меньшей частотой возникновения резистентности к диуретикам (17 (11.4%) vs 31 (20.1%),  $p = 0.037$ ).

4. В группе дапаглифлозина, по сравнению с группой сравнения, наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации натрия за период наблюдения [рандомизация; выписка] (1 [-3; 3.75] ммоль / л vs -2 [-4.5; 2] ммоль / л;  $p = 0.015$ ). В основном этот эффект был обусловлен динамикой концентрации натрия крови в первые 48 часов госпитализации (2 [-2; 4] vs -1 [-3.75; 2],  $p < 0.001$ ). Персистенция гипонатриемии наблюдалась у меньшего количества пациентов (6 (25%) vs 13 (81.3%),  $p < 0.001$ ) в группе дапаглифлозина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дапаглифлозин может эффективно и безопасно применяться у пациентов с ОДСН и  $\text{pСКФ} \geq 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> в стационарных отделениях начиная с первых суток госпитализации.
2. Дапаглифлозин может эффективно и безопасно применяться у пациентов с ОДСН и  $\text{pСКФ} \geq 30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> и гипонатриемией при поступлении в стационарных отделениях начиная с первых суток госпитализации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АДГ – антидиуретический гормон

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

КРС – кардиоренальный синдром

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПНП – предсердный натрийуретический пептид

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САС – симпато-адреналовая система

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭХО-КГ – эхокардиография

НУНА – Нью-йоркская ассоциация сердца

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гипонатриемия при хронической сердечной недостаточности / Д.Ю. Щекочихин, Ф.Ю. Копылов, Н.Л. Козловская, А.Л. Сыркин. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 63-66.
2. Гипонатриемия: клинический подход / Д.Ю. Щекочихин, Н.Л. Козловская, Ф.Ю. Копылов [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 8. – С. 134-140.
3. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, О.Ю. Нарусов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2016. – № 2. – С. 3-33.
4. Дорофеева, Г.Б. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции / Г.Б. Дорофеева, В.И. Дорофеев, Ю.В. Трофимова. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 18-23.
5. Кобалава, Ж.Д. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? / Ж.Д. Кобалава, Г.К. Киякбаев. – Текст : непосредственный // РКЖ. – 2018. – № 8. – С. 79-91.
6. Натрийурез как способ оценки эффективности диуретической терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности: данные пилотного исследования / К.В. Чарая, Д.Ю. Щекочихин, С.Н. Тарасенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 656-661.
7. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 333-337.

8. Острый кардиоренальный синдром у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, А.С. Клименко [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая нефрология. – 2012. – № 3. – С. 62-68.

9. Применение дапаглифлозина при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования / К.В. Чарая, Д.Ю. Щекочихин, Т.В. Никифорова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 8. – С. 11-18

10. Прогностическое значение догоспитальной и внутригоспитальной гипонатриемии при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Д.Ю. Щекочихин, Ф.Ю. Копылов, Н.Л. Козловская [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 640-645.

11. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 4-7.

12. Сухарева, О.Ю. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований / О.Ю. Сухарева, З.Т. Зураева, М.Ш. Шамхалова. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 553-564.

13. Сыркин, А.Л. Гипонатриемия как фактор риска неблагоприятного исхода при декомпенсации сердечной недостаточности / А.Л. Сыркин. – Текст : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 69-74.

14. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 4-9.

15. Фадеев, В.В. Место ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / В.В. Фадеев. – Текст : непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 59-69. – doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-2-59-69
16. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311-374. – doi:10.15829/29/1560407120204083.
17. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов / С.Н. Терещенко, М.В. Шестакова, Ф.Т. Агеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 5. – С. 114-120.
18. Шестакова, М.В. Исследование declare-timi 58 в контексте EMPA-REG outcome и canvas / М.В. Шестакова. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 592-601.
19. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензиноподобной системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.В. Шестакова. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 14-19.
20. Щекочихин, Д.Ю. Гипонатриемия как фактор риска неблагоприятного прогноза и развития острого кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.05, 14.01.29 / Щекочихин Дмитрий Юрьевич; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2014. – 25 с.
21. Щекочихин, Д.Ю. Гипонатриемия как фактор риска неблагоприятного прогноза и развития острого кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 14.01.29 / Щекочихин Дмитрий Юрьевич; [Место защиты:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2014. – 193 с.

22. Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Коваленко, М.В. Ложкина, Г.Г. Арабидзе, В.Г. Крякушкин. – Текст : непосредственный // Российский кардио-логический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 4235. – doi:10.15829/1560-4071-2021-4235.

23. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of cardiology Foundation/American heart association Task force on practice guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 240-327.

24. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41(2). – P. 255-323. – doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.

25. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P. 3599-3726.

26. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure / HeidenreichMembers WC, ACC/AHA Joint Committee Members. – Текст : непосредственный // J Card Fail. – 2022. – Vol. 28(5). – P. e1-e167. – doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010.

27. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150(9). – P. 604-612.

28. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] – Текст : непосредственный // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40(5). – P. 373-383.



29. A Novel Case of Pseudohyponatremia Caused by Hypercholesterolemia / L. Song, R.M. Hanna, M.K. Nguyen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Kidney Int Rep.* – 2018. – Vol. 4(3). – P. 491-493.
30. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function / S.J. Sinkeler, K. Damman, D.J. van Veldhuisen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Fail Rev.* – 2012. – Vol. 17(2). – P. 263-270.
31. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome / K.V. Liang, A.W. Williams, E.L. Greene [et al.]. – Текст : непосредственный // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36(1). – P. S75-88. – doi: 10.1097/01.CCM.0000296270.41256.5C.
32. Acute kidney function declines in the context of Decongestion in acute decompensated heart failure / W. McCallum, H. Tighiouart, J.M. Testani [et al.]. – Текст : непосредственный // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8(7). – P. 537-547. – doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.009.
33. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) / K.F. Adams Jr, G.C. Fonarow, C.L. Emerman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149(2). – P. 209-216. – doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
34. Aldosteron im Natriumhaushalt [Aldosterone and sodium balance] / W. Siegenthaler, C. Werning, P. Weidmann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Med Klin.* – 1970. – Vol. 65(24). – P. 1149-1155.
35. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality / J. Öhman, V.P. Harjola, P. Karjalainen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2018. – Vol. 7(4). – P. 311-320. – doi: 10.1177/2048872617708974.

36. Assessment of nephron number and single-nephron glomerular filtration rate in a clinical setting / N. Tsuboi, T. Sasaki, Y. Okabayashi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertens Res.* – 2021. – Vol. 44(6). – P. 605-617.
37. Badr, K.F. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation / K.F. Badr, I. Ichikawa. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 1988. – Vol. 319. – P. 623-629.
38. Bailey, C.J. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease / C.J. Bailey, C. Day, S. Bellary. – Текст : непосредственный // *Curr Diab Rep.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 39-52. – doi: 10.1007/s11892-021-01442-z.
39. Barasch, J. Acute kidney injury: a problem of definition / J. Barasch, R. Zager, J.V. Bonventre. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. – P. 779-781.
40. Bart, B.A. Heart failure clinical research network. ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome / B.A. Bart, S.R. Goldsmith, K.L. Lee. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2296-2304.
41. Bonavia, A. Prerenal acute kidney injury-still a relevant term in modern clinical practice? / A. Bonavia, G. Vece, K. Karamchandani. – Текст : непосредственный // *Nephrol Dial Transplant.* – 2021. – Vol. 36(9). – P. 1570-1577. – doi: 10.1093/ndt/gfaa061.
42. Braunwald, E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century / E. Braunwald. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43(11). – P. 1029-1030. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab765.
43. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377(7). – P. 644-657. – doi:10.1056/NEJMoa1611925.
44. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy / V. Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380(24). – P. 2295-2306.

45. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials / V. Perkovic, D. de Zeeuw, K.W. Mahaffey [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6(9). – P. 691-704.
46. Cardiac out-put, blood and interstitial fluid volumes, total circulating serum protein, and kidney function during cardiac failure and after improvement / W.B. Seymour, W.H. Pritchard, L.P. Longley [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Invest.* – 1942. – Vol. 21(2). – P. 229-240. – doi:10.1172/JCI101294.
47. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [et al.] – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1268-1274.
48. Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart / C.V.C. Junho, M. Trentin-Sonoda, K. Panico [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27(6). – P. 2137-2153. – doi: 10.1007/s10741-022-10218-w.
49. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease / M. Prastaro, E. Nardi, S. Paolillo [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Ultrasound.* – 2022. – Vol. 50(8). – P. 1110-1124.
50. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure / P. Vinod, V. Krishnappa, A.M. Chauvin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiol Res.* – 2017. – Vol. 8(3). – P. 87-95. – doi: 10.14740/cr553w.
51. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S.D. Anker, J. Butler [et al.]. – Текст : непосредственный // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383(15). – P. 1413-1424. – doi:10.1056/NEJMoa2022190.
52. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure / H. Uthoff, T. Breidhardt, T. Klima [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 432-439.
53. Chronic kidney disease and worsening renal function in acute heart failure: different phenotypes with similar prognostic impact? / A. Palazzuoli, C. Lombardi, G. Ruocco [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2016. – Vol. 5(8). – P. 534-548. – doi: 10.1177/2048872615589511.

54. Clinical profiles in acute heart failure: an urgent need for a new approach / B. Chapman, A.D. DeVore, R.J. Mentz [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Fail. – 2019. – Vol. 6(3). – P. 464-474. – doi: 10.1002/ehf2.12439.

55. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / Y.H. Teo, C.S.Y. Yoong, N.L. Syn [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Clin Pharmacol. – 2021. – Vol. 77. – P. 1453-1464.

56. Costanzo, M.R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure / M.R. Costanzo. – Текст : непосредственный // Heart Fail Clin. – 2020. – Vol. 16(1). – P. 81-97. – doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.010.

57. Dabrowski, W. Intra-abdominal pressure monitoring in cardiac surgery: is this the canary in the coalmine for kidney injury? / W. Dabrowski, P. Rola, M.L. Malbrain. – Текст : непосредственный // J Clin Monit Comput. – 2023. – Vol. 37(2). – P. 351-358. – doi: 10.1007/s10877-022-00933-y.

58. Damman, K. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure / K. Damman, P.R. Kalra, H. Hillege. – Текст : непосредственный // J Ren Care. – 2010. – Vol. 36, Suppl 1. – P. 18-26. – doi: 10.1111/j.1755-6686.2010.00172.x.

59. Damman, K. The kidney in heart failure: an update / K. Damman, J.M. Testani. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2015. – Vol. 36(23). – P. 1437-1444. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv010.

60. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380(4). – P. 347-357.

61. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial / S.D. Solomon, R.A. de Boer, D. DeMets [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23. – P. 1217-1225.

62. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J.J.V. McMurray, S. Solomon, S.E. Inzucchi [et al.]. – Текст : непосредственный // N. Engl. J. Med. Mass Medical Soc. – 2019. – Vol. 381(21). – P. 1995-2008. – doi:10.1056/NEJMoa1911303.

63. Decoding empagliflozin's molecular mechanism of action in heart failure with preserved ejection fraction using artificial intelligence / A. Bayes-Genis, O. Iborra-Egea, G. Spitaleri [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 12025.

64. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) / J.A. Kellum, N. Lameire; KDIGO AKI Guideline Work Group. – Текст : непосредственный // Crit Care. – 2013. – Vol. 17(1). – P. 204. – doi: 10.1186/cc11454.

65. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance / A. Palazzuoli, J.M. Testani, G. Ruocco [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 224. – P. 213-219. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.005.

66. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial / Z.L. Cox, R. Hung, D.J. Lenihan [et al.] – Текст : непосредственный // JACC Heart Fail. – 2020. – Vol. 8. – P. 157-168.

67. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF / A.A. Voors, B.A. Davison, G.M. Felker [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 961-967.

68. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: an analysis from diuretic optimization strategies in acute heart failure / R.V. Shah, S. McNulty, C.M. O'Connor [et al.]. – Текст : непосредственный // Am Heart J. – 2012. – Vol. 164. – P. 862-868.

69. Effect of Dapagliflozin and Magnesium Supplementation on Renal Magnesium Handling and Magnesium Homeostasis in Metabolic Syndrome / H.Y. Ng,

W.H. Kuo, Y.L. Tain [et al.] – Текст : непосредственный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(11). – P. 4088. – doi: 10.3390/nu13114088.

70. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial / M. Packer, S.D. Anker, J. Butler [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143(4). – P. 326-336. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

71. Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure / A. Wilke, R. Funck, H. Rupp [et al.]. – Текст : непосредственный // *Basic Res Cardiol*. – 1996. – Vol. 91, Suppl 2. – P. 79-84.

72. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial / A. Sarraju, J. Li, C.P. Cannon [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am Heart J*. – 2021. – Vol. 233. – P. 141-148.

73. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial / D.C. Wheeler, B.V. Stefánsson, N. Jongs [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2021. – Vol. 9(1). – P. 22-31.

74. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial / H.J.L. Heerspink, C.D. Sjöström, N. Jongs [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42(13). – P. 1216-1227. – doi:10.1093/eurheartj/ehab094.

75. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial / M.N. Kosiborod, P.S. Jhund, K.F. Docherty [et al.] – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141(2). – P. 90-99. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

76. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure / E.M. Boorsma, J.C. Beusekamp, J.M. Ter Maaten [et al.]. –

Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23(1). – P. 68-78. – doi: 10.1002/ejhf.2066.

77. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on potassium handling in patients with acute heart failure / J.C. Beusekamp, J. Tromp, E.M. Boorsma [et al.] – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23(6). – P. 1049-1052. – doi: 10.1002/ejhf.2197.

78. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: rationale and design of the DICTATE-AHF trial / Z.L. Cox, S.P. Collins, M. Aaron [et al.]. – Текст : непосредственный // Am Heart J. – 2021. – Vol. 232. – P. 116-124.

79. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? / W. Mullens, Z. Abrahams, H.N. Skouri [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51(3). – P. 300-306. – doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.043.

80. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction / S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385. – P. 1451-1461.

81. Empagliflozin in heart failure with predicted preserved versus reduced ejection fraction: data from the EMPA-REG outcome trial / G. Savarese, A. Uijl, L.H. Lund [et al.]. – Текст : непосредственный // J Card Fail. – 2021. – Vol. 27. – P. 888-895.

82. Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline / J. Januzzi, J.P. Ferreira, M. Böhm [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21. – P. 386-388.

83. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373(22). – P. 2117-2128.

84. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography / R. De

Silva, H. Loh, A.S. Rigby [et al.] – Текст : непосредственный // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P. 273-279.

85. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness: the ESCAPE trial / C. Binanay, R.M. Califf, V. Hasselblad [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 1625-1633.

86. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline / P.E. Stevens, A. Levin; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. – Текст : непосредственный // Ann Intern Med. – 2013. – Vol. 158(11). – P. 825-830.

87. Evaluation of discriminative capacity of two formulas of CKD-EPI to predict complications after the first episode of heart failure with preserved ejection fraction / D. Shchekochikhin, T. Nikiforova, A. Shilova [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Nephrol Renovasc Dis. – 2019. – Vol. 12. – P. 113-118.

88. Evidence-Based management of acute heart failure / A.K. Gupta, D. Tomasoni, K. Sidhu [et al.] – Текст : непосредственный // Can J Cardiol. – 2021. – Vol. 37. – P. 621-631.

89. Fluid overload in acute heart failure-re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation / G. Cotter, M. Metra, O. Milo-Cotter [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10(2). – P. 165-169. – doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.007.

90. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / Spencer GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2018. – Vol. 392(10159). – P. 1789-1858. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.

91. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications / I. Helal, G.M. Fick-Brosnahan, B. Reed-Gitomer [et al.]. – Текст :



непосредственный // Nat Rev Nephrol. – 2012. – Vol. 8(5). – P. 293-300. – doi: 10.1038/nrneph.2012.19.

92. Goldsmith, S.R. Treatment options for hyponatremia in heart failure / S.R. Goldsmith. – Текст : непосредственный // Heart Fail Rev. – 2009. – Vol.14(2). – P. 65-73. – doi: 10.1007/s10741-008-9110-1.

93. Hamm, L.L. Acid-Base Homeostasis / L.L. Hamm, N. Nakhoul, K.S. Hering-Smith. – Текст : непосредственный // Clin J Am Soc Nephrol. – 2015. – Vol. 10(12). – P. 2232-2242. – doi: 10.2215/CJN.07400715.

94. Harada, R. Back to Basics: Key Physical Examinations and Theories in Patients with Heart Failure / R. Harada, Y. Mantha, M. Hieda. – Текст : непосредственный // Heart Fail Clin. – 2020. – Vol. 16(2). – P. 139-151. – doi: 10.1016/j.hfc.2019.12.001.

95. Hillier, T.A. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia / T.A. Hillier, R.D. Abbott, E.J. Barrett. – Текст : непосредственный // Am J Med. – 1999. – Vol. 106(4). – P. 399-403. – doi: 10.1016/s0002-9343(99)00055-8.

96. Hoorn, E.J. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines / E.J. Hoorn, R. Zietse. – Текст : непосредственный // J Am Soc Nephrol. – 2017. – Vol. 28(5). – P. 1340-1349. – doi: 10.1681/ASN.2016101139.

97. Hyponatremia in Acute Heart Failure in Relation to Hematocrit Levels: Clinical Relevance and Prognostic Implication / G. Ruocco, F.H. Verbrugge, R. Nuti [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiorenal Med. – 2018. – Vol. 8(4). – P. 259-270.

98. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management / M. Rodriguez, M. Hernandez, W. Cheungpasitporn [et al.]. – Текст : непосредственный // Curr Cardiol Rev. – 2019. – Vol. 15(4). – P. 252-261. – doi: 10.2174/1573403X15666190306111812.

99. Impact of changes in blood pressure during the treatment of acute decompensated heart failure on renal and clinical outcomes / J.M. Testani, S.G. Coca,

B.D. McCauley [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13(8). – P. 877-84. – doi: 10.1093/eurjhf/hfr070.

100. 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.]. – Текст : непосредственный // Open Heart. – 2022. – Vol. 9(1). – P. e001936. – doi: 10.1136/openhrt-2021-001936.

101. Impact of dapagliflozin treatment on serum sodium concentrations in acute heart failure / K. Charaya, D. Shchekochikhin, A. Agadzhanyan [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiorenal medicine. – 2023. – Vol. 1, № 13. – P. 101-108.

102. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects / G. Palmiero, A. Cesaro, E. Vetrano [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – P. 5863.

103. Implications of worsening renal function before hospitalization for acute heart failure / N. Wettersten, S. Duff, Y. Horiuchi [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Fail. – 2023. – Vol. 10(1). – P. 532-541.

104. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure / T. Kambara, R. Shibata, H. Osanai [et al.]. – Текст : непосредственный // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2019. – Vol. 13. – Article number. 175394471989450.

105. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure / W. Mullens, Z. Abrahams, G.S. Francis [et al.] – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 589-596.

106. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease / K. Damman, V.M. van Deursen, G. Navis [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 582-588.

107. Insights of Worsening Renal Function in Type 1 Cardiorenal Syndrome: From the Pathogenesis, Biomarkers to Treatment / K. Fu, Y. Hu, H. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 760152. – doi: 10.3389/fcvm.2021.760152.

108. 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.] – Текст : непосредственный // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5(1). – P. 54-62. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413.

109. Ishikawa, S.E. Hyponatremia Associated with Congestive Heart Failure: Involvement of Vasopressin and Efficacy of Vasopressin Receptor Antagonists / S.E. Ishikawa, H. Funayama. – Текст : непосредственный // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12(4). – P. 1482. – doi: 10.3390/jcm12041482.

110. Jessup, M. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? / M. Jessup, M.R. Costanzo. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 53(7). – P. 597-599. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.012.

111. Kellum, J.A. The definition of acute kidney injury / J.A. Kellum, N. Lameire. – Текст : непосредственный // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 202-203.

112. Koza, Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights / Y. Koza. – Текст : непосредственный // *J Inj Violence Res.* – 2016. – Vol. 8(1). – P. 58-62. – doi: 10.5249/jivr.v8i1.610.

113. Li, W. Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitor use is associated with a reduced risk of heart failure hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes mellitus: a real-world study on a diverse urban population / W. Li, A. Katamreddy, R. Kataria. – Текст : непосредственный // *Drugs Real World Outcomes.* – 2022. – Vol. 9(1). – P. 53-62. – doi: 10.1007/s40801-021-00277-0.

114. Mende, C.W. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape / C.W. Mende. – Текст : непосредственный // *Adv Ther.* – 2022. – Vol. 39(1). – P. 148-164. – doi:10.1007/s12325-021-01994-2.

115. Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection / Y.-C. Hou, C.-M. Zheng, T.-H. Yen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 7833.

116. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: back to the future? / L. De Nicola, F.B. Gabbai, C. Garofalo [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9. – P. 2243.

117. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? / M. Tadic, C. Sala, S. Saeed [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Fail Rev. -2022. – Vol. 27(4). – P. 1137-1146. – doi:10.1007/s10741-021-10106-9.

118. New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy / G. Gallo, O. Lanza, C. Savoia [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24(6). – P. 5089. – doi: 10.3390/ijms24065089.

119. Njoroge, J.N. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure / J.N. Njoroge, J.R. Teerlink. – Текст : непосредственный // Circ Res. – 2021. – Vol. 128(10). – P. 1468-1486. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318186.

120. Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis / G.M. Virzì, A. Clementi, M. de Cal [et al.]. – Текст : непосредственный // Oxid Med Cell Longev. – 2015. – Vol. 2015. – P. 391790. – doi: 10.1155/2015/391790.

121. Packer, M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure / M. Packer. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 20(1). – P. 248-254.

122. Palazzuoli, A. Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1 / A. Palazzuoli, G. Ruocco. – Текст : непосредственный // Adv Chronic Kidney Dis. – 2018. – Vol. 25(5). – P. 408-417. – doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.013.

123. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / M. Haase, C. Müller, K. Damman [et al.] – Текст : непосредственный // Contrib Nephrol. – 2013. – Vol. 182. – P. 99-116. – doi: 10.1159/000349969.

124. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival / J.M. Testani, J. Chen, B.D. McCauley [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 265-272.

125. Prognostic importance of sodium level trajectory in acute heart failure / Y. Matsue, K. Yoshioka, M. Suzuki [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Vessels*. – 2017. – Vol. 32(12). – P. 1498-1505. – doi: 10.1007/s00380-017-1020-5.

126. 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, J.C. Beusekamp, E.M. Boorsma [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Heart Fail*. – 2020. – Vol. 22(4). – P. 713-722. – doi:10.1002/ejhf.1713.

127. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience / M. Griffin, A. Soufer, E. Goljo [et al.]. – Текст : непосредственный // *JACC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 8(3). – P. 199-208. – doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.

128. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 17. – P. 1321-1360.

129. Renal dysfunction in heart failure patients: what is the evidence? / H.E. Saltzman, K. Sharma, P.J. Mather [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Fail Rev*. – 2007. – Vol. 12(1). – P. 37-47.

130. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis / G.L. Smith, J.H. Lichtman, M.B. Bracken [et al.] – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47(10). – P. 1987-1996.

131. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors / D. Margonato, G. Galati, S. Mazzetti [et al.]. –

Текст : непосредственный // Heart Fail Rev. – 2021. – Vol. 26(2). – P. 337-345. – doi: 10.1007/s10741-020-10024-2.

132. Renin–Angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction / I.E. Beldhuis, K.W. Streng, J.M. Ter Maaten [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2017. – Vol. 10. – P. 3588.

133. Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome / K. Ma, W. Gao, H. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3239057. – doi: 10.1155/2022/3239057.

134. Ronco, C. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure / C. Ronco, M. Ciccoira, P.A. McCullough. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60(12). – P. 1031-1042.

135. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio. – Текст : непосредственный // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34(5). – P. 957-962.

136. Savarese, G. Global Public Health Burden of Heart Failure / G. Savarese, L.H. Lund. – Текст : непосредственный // Card Fail Rev. – 2017. – Vol. 3(1). – P. 7-11. – doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.

137. Schor, N. Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess / N. Schor, I. Ichikawa, B.M. Brenner. – Текст : непосредственный // Am J Physiol. – 1980. – Vol. 238. – P. F428-F436.

138. Schrier, R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? / R.W. Schrier. – Текст : непосредственный // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47 (1). – P. 1-8.

139. Selby, N.M. A comment on the diagnosis and definition of acute kidney injury / N.M. Selby. – Текст : непосредственный // Nephron. – 2019. – Vol. 141. – P. 203-206.

140. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393(10166). – P. 31-39. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

141. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with 29. reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials / F. Zannad, J.P. Ferreira, S.J. Pocock [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 819-829.

142. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series / M. Griffin, R. Riello, V.S. Rao [et al.]. – Текст : непосредственный // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7. – P. 1966-1971.

143. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure / D.L. Bhatt, M. Szarek, P.G. Steg [et al.]. – Текст : непосредственный // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384(2). – P. 117-128. –doi: 10.1056/NEJMoa2030183.

144. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure / B. Braam, W.A. Cupples, J.A. Joles [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Fail Rev*. – 2012. – Vol. 17. – P. 161-175.

145. Tang, W.H.W. Acute cardiorenal syndrome in heart failure: from dogmas to advances / W.H.W. Tang, A. Kiang. – Текст : непосредственный // *Curr Cardiol Rep*. – 2020. – Vol. 22. – P. 143.

146. Ter Maaten, J.M. Down the road from challenges in acute heart failure trials / J.M. Ter Maaten, K. Damman. – Текст : непосредственный // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – Vol. 21(11). – P. 1423-1425.

147. Testani, J.M. Venous congestion and renal function in heart failure it's complicated / J.M. Testani, K. Damman. – Текст : непосредственный // *Eur J Heart Fail*. – 2013. – Vol. 15. – P. 599-601.

148. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?' / F.H. Verbrugge, M. Dupont, P. Steels

[et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2014. – Vol. 16. – P. 133-142.

149. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' / L.G. Bongartz, M.J. Cramer, P.A. Doevendans [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26(1). – P. 11-17. – doi: 10.1093/eurheartj/ehi020.

150. 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.P. Harjola [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21(2). – P. 137-155. – doi: 10.1002/ejhf.1369.

151. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response / M. Vaduganathan, V. Kumar, A.A. Voors [et al.]. – Текст : непосредственный // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2015. – Vol. 13. – P. 1075-1078.

152. Us National Institutes of health. – Текст : электронный // ClinicalTrials.Gov : [сайт]. – 2021. – URL: <http://www.clinicaltrials.gov>

153. Verbrugge, F.H. Diuretics in cardiorenal syndrome: what's new? / F.H. Verbrugge, K. Damman, W.H.W. Tang. – Текст : непосредственный // Intensive Care Med. – 2018. – Vol. 44. – P. 359-362.

154. Verbrugge, F.H. Renin-Angiotensin-aldosterone system activation during decongestion in acute heart failure: friend or foe? / F.H. Verbrugge, W.H. Tang, W. Mullens. – Текст : непосредственный // JACC Heart Fail. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 108-111.

155. Verbrugge, F.H. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Implications for the Kidneys / F.H. Verbrugge, P. Martens, W. Mullens. – Текст : непосредственный // Curr Heart Fail Rep. – 2017. – Vol. 14(4). – P. 331-337. – doi: 10.1007/s11897-017-0345-9.

156. Women and diabetes: preventing heart disease in a new era of therapies / G. Galati, P. Sabouret, O. Germanova [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Cardiol. – 2021. – Vol. 16. – P. 40.