

Кобалава Ж.Д., Назаров И.С.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПРЕПАРАТЫ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭПИЗОД ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Качественное изменение профиля рисков у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации сердечной недостаточности (СН), требует как можно более раннего терапевтического ответа. В условиях отсутствия единых рекомендаций по последовательности и срокам назначения препаратов базовой терапии в госпитальный и последующий «уязвимый» периоды клиническому врачу приходится опираться на имеющиеся экспертные мнения и данные проведенных исследований. В статье рассмотрена доказательная база по применению препаратов базовой терапии СН в указанные периоды и отдельно уделено внимание условиям и принципам ее инициации.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; декомпенсация; медикаментозная терапия; «уязвимый» период; гемодинамика

Для цитирования Kobalava Zh.D., Nazarov I.S. Pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction: heart failure basic therapy and an episode of decompensation. *Kardiologiya*. 2023;63(3):66–76. [Russian: Кобалава Ж.Д., Назаров И.С. Фармакотерапия сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: препараты базовой терапии сердечной недостаточности и эпизод декомпенсации. *Кардиология*. 2023;63(3):66–76].

Автор для переписки Назаров Иван Сергеевич. E-mail: nazarovradomla@mail.ru

Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) продолжает расти и к 2030 году достигнет 9,81 человек на 1000 населения [1], или 1–3% взрослого населения индустриальных стран [2]. Несмотря на современные возможности терапии, прогноз у пациентов с СН остается неблагоприятным: смертность составляет 15–30% в течение года от постановки диагноза [2], а среди пациентов с III–IV функциональным классом (ФК) медиана дожития составляет всего 3,8 лет [3], что сопоставимо или хуже, чем выживаемость при наиболее распространенных формах онкологических заболеваний [4].

Бремя СН отражается и в проблеме госпитализаций. Каждый шестой пациент в течение 1,5 лет от постановки диагноза госпитализируется с СН [5], а доля госпитализаций по причине СН составляет 1–2% от всех госпитализаций [2]. Данные ключевых исследований по СН демонстрируют количественную и временную связь госпитализаций с неблагоприятным прогнозом. В исследованиях DAPA-HF и PARADIGM-HF частота наступления первичной конечной точки была наименьшей среди пациентов без анамнеза госпитализаций с СН, а максимальная частота наблюдалась у пациентов с госпитализацией, наиболее близкой к моменту включения в исследование [6, 7]. Одна регоспитализация приводит к удвоению рисков летального исхода при сравнении с пациентами без анамнеза госпитализаций, а при 4 и более регоспитализациях риск увеличивается в 6 раз. Пациенты, перенесшие одну госпитализацию, чаще переносят повторные, а время между госпитализациями постепенно уменьшается, хотя

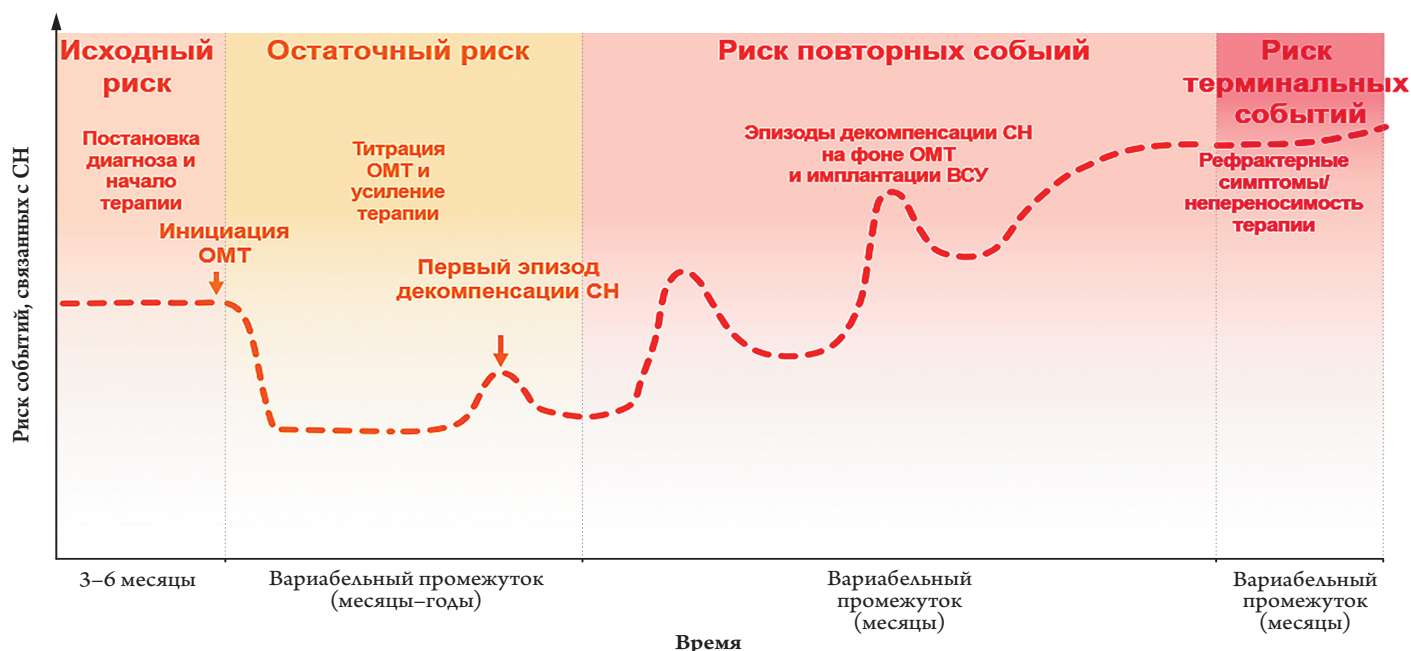
время между госпитализацией и последующей смертью значительно не зависит от порядкового номера госпитализации, что подчеркивает важность предотвращения любой из них [8].

Наибольшая частота неблагоприятных исходов отмечается именно в ранний период после перенесенной госпитализации, когда 30-дневная смертность может достигать 10%, а частота регоспитализаций – 25% [9]. Пациент входит в «уязвимый» период, длящийся от 2–3 [9] до 6 месяцев [10]. Даже во время ремиссии СН остаточный риск все равно равен или выше такового при других распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях. После декомпенсации риск сменяется на прогрессирующий (клиническая траектория прогрессирующей/ухудшающейся СН стадии С в предложенных классификациях СН [11, 12]) и потенциально приводит к профилю риска терминальной СН (рис. 1) [13].

Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) служит первой линией терапии а в случае хронической СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) имеет высокий класс рекомендаций и максимальную доказательную базу по улучшению прогноза у пациентов. Эпизод декомпенсации СН поднимает вопросы, связанные с применением, эффективностью и переносимостью препаратов ОМТ на госпитальном этапе и в «уязвимый» период, а также необходимость разработки новых подходов и лекарств.

Целью обзора было рассмотрение существующих и появляющихся подходов и барьеров к применению медикаментозной терапии СНнФВ с фокусом на эпизоде декомпенсации и в «уязвимом» периоде.

Рисунок 1. Профили риска развития хронической сердечной недостаточности с течением времени



ВСУ – внутрисердечные устройства; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями, СН – сердечная недостаточность (адаптировано из [13]).

Поиск литературы проводился в базе данных PubMed. Для поиска данных использовались следующие ключевые слова: «acute heart failure»; «decompensated heart failure»; «worsening heart failure»; HFrEF; «reduced ejection fraction»; «foundational therapies»; pharmacotherapy; «guideline-directed medical therapy»; «optimal medical therapy»; strateg*; approach*; optimiz*; management; strategies; barrier. Отобрано 49 работ с 2018 по 2023 годы. Дополнительно проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, мета-анализов, консенсусов, использовались также материалы рекомендаций.

Общие вопросы и барьеры применения медикаментозной терапии СНнФВ

Согласно рекомендациям ОМТ у пациентов с СНнФВ считается четырехкомпонентная терапия, в которую входят либо ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), либо ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина ингибиторы (АРНИ), либо при невозможности применения АРНИ/иАПФ блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ2) [12, 14, 15]. Применение такой терапии приводит к относительному снижению смертности на 73% [16]. На фоне неполной терапии закономерно чаще случается декомпенсация СН: 42,4% случаев на фоне монотерапии, 43,4% на фоне двойной терапии [5].

Отмечается низкая частота назначения полноценной терапии СНнФВ. В наблюдательных регистрах тройная терапия назначается у 13–25% пациентов [3, 17, 18], менее 1% пациентов достигают стабильной целевой дозировки по всем препаратам базисной терапии [18]. Хотя сама госпитализация положительно ассоциирована с инициацией и эскалацией терапии СН [19], 23% пациентов не получают ни одного препарата даже после нее [17, 18]. Наблюдается выраженная временная задержка в назначении препаратов после выписки, особенно новых классов, а также крайне высокая частота отмены в ранние сроки наблюдений [20].

Одной из причин неназначения ОМТ называется клиническая инерция [21], чему способствуют различия между пациентами из исследований и общей популяции пациентов с СН. Данные регистров показывают обратную зависимость назначения и титрования препаратов ОМТ от коморбидности, которая сама может снижать влияние ОМТ на прогноз, и от возраста, который признается основной причиной низкой приверженности к терапии [22–24]. Единственное проспективное исследование, целенаправленно включавшее только пациентов старше 70 лет, SENIORS, оставило открытым вопрос влияния БАБ на выживаемость и необходимость их титрования у таких пациентов [23, 24].

Физиологические ограничения для назначения и титрования терапии, такие как гипотония и нарушение функции почек, могут превалировать у 80% пациентов не

* Здесь и далее звездочкой отмечены препараты, не зарегистрированные для медицинского применения в РФ.

на ОМТ [21], однако даже среди них применение максимального числа препаратов ОМТ ассоциировано с улучшением прогноза, особенно в случае назначения дозировок $\geq 50\%$ от целевых [25, 26].

Алгоритм назначения препаратов ОМТ

Оптимизация ОМТ поднимает вопросы порядка и приоритета инициации и титрования препаратов [19]. Ранее принятая консервативная модель с инициацией и титрованием препаратов в порядке хронологии проведенных исследований не имеет доказательной базы: новые препараты изучались на пациентах без полного титрования доз предыдущих препаратов [27] или без полной базовой терапии, прямым свидетельством чего является использование АМКР только у 52–71% пациентов в последних исследованиях [28]. Эффективность новых препаратов не зависит от дозировок предшествующей базовой терапии [28].

Альтернативная очередность инициации препаратов в исследовании CIBIS III не повлияла на исходы [28], а моделирование альтернативной последовательности препаратов с ускоренным титрованием показало потенциальное снижение неблагоприятных исходов за счет меньшего времени оптимизации терапии и большей эффективности старта с двух препаратов при сравнении с монотерапией [29]. В регистре SwedeHF комбинация двух препаратов в субцелевой дозировке приводила к снижению относительного риска (ОР) комбинированного исхода на 14% ($P < 0,05$) по сравнению с полнодозовой монотерапией [30]. Таким образом, титрование одного класса препаратов не должно приводить к задержке в инициации остальных [27, 31–34]. Следует воздействовать на все модифицируемые патогенетические пути прогрессирования СН.

В настоящее время нет однозначных рекомендаций по порядку инициации и титрования терапии: предполагается индивидуализированный подход [13]. В то же время делаются предложения по унификации таких подходов: от ускоренной 4-недельной схемы, начинающейся с комбинации БАБ и иНГЛТ2 [27], подхода, основанного на фенотипах пациентов [35] или кластерах препаратов при СН [36], до почти одновременной инициации квадротерапии, в том числе во время госпитализации [33].

Вопросы терапии эпизода декомпенсации СНнФВ

Эпизод острой декомпенсации СНнФВ может быть разделен на несколько фаз, где усилия вначале направлены на гемодинамическую стабилизацию и снятие застоя, как клинического, так и гемодинамического, с помощью диуретиков, вазодилататоров и инотропов [37]. Впрочем, препараты базовой терапии СН играют важную роль и во время эпизода декомпенсации. Их применение на го-

спитальном этапе требует ответов на вопросы безопасности, времени и качества инициации или сохранения на госпитальном этапе. Важно понимание оценки клинической динамики, рисков ухудшения почечной функции и гипотонии на фоне внутривенной терапии. Стоит вопрос об увеличении продолжительности госпитального этапа ради инициации и титрования терапии [19].

Данные регистров и ретроспективных исследований показывают, что сохранение или инициация препаратов базовой терапии СН в стационаре безопасны и ассоциированы с лучшей выживаемостью пациентов и приверженностью к этой терапии в последующем [28, 36, 38]. Терапия базисными препаратами СН при выписке независимо ассоциирована со снижением на 5–35% риска смерти в зависимости от класса препарата [39]. Проспективное наблюдательное исследование BIOSTAT-CHF показало эффективность титрования ОМТ при прогрессирующей СН [40]. Рекомендации и консенсусы подчеркивают необходимость сохранения и оптимизации предшествующей госпитализации терапии, направленной на улучшение прогноза у пациентов с СНнФВ, или как можно более ранней ее инициации [12, 14, 15, 41].

Большинство проспективных рандомизированных исследований по ОМТ проводились на стабильных (соответствуют критериям «стабильной СН» в рекомендациях ESC 2016 года [42]) амбулаторных пациентах, что затрудняет интерпретацию результатов этих исследований в рамках госпитальной практики. В настоящее время нет однозначного определения «стабильности» [12, 14], а сам термин «стабильная СН» не рекомендовано употреблять [11]. «Стабильная СН» не исключает пациентов высокого риска: 19% пациентов в PARADIGM-HF и 27,3% в DAPA-HF были в «уязвимом» периоде или соответствовали траектории прогрессирующей СН, однако эффективность интервенционной терапии у таких пациентов была не меньшей или даже большей [6, 7].

Проспективные интервенционные исследования, посвященные именно эпизоду декомпенсации СН и последующему периоду, до недавнего времени не давали положительных и воспроизводимых результатов [43–48]. В то же время исследования TRANSITION, PIONEER-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE, EMPA-RESPONSE-AHF, исследование дапаглифлозина (NCT04778787), EMPAG-HF и IMPACT-HF позволяют оценить действие препаратов базовой терапии СН именно на госпитальном этапе.

Рандомизированное исследование TRANSITION ($n=1002$) сравнивало госпитальную и постгоспитальную инициацию сакубитрила/валсартана. Часть пациентов (11,6 и 15,5% в соответствующих группах) сразу получали дозировку в 2 раза больше минимальной. Инициация сакубитрила/валсартана в стационаре имела сходные

профили безопасности и переносимости в сравнении с назначением в ранний постгоспитальный период, хотя целевой дозировки препаратов в 200 мг к 10-й неделе достигли всего 45,4% пациентов в группе госпитальной инициации и 50,7% пациентов с постгоспитальной инициацией, что являлось первичной целью исследования [49]. Пациенты с госпитальной инициацией препарата уже к моменту выписки достигали значимого снижения NT-proBNP и, хотя не было влияния времени инициации на клинические исходы и достижение определенных дозировок препарата к 10-й неделе, отмечалось, что пациенты с хорошим ответом на терапию, оцениваемым по NT-proBNP, имели достоверно меньший риск регоспитализации или сердечно-сосудистой смерти [50].

Исследование PIONEER-HF (N=881) оценивало эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом в снижении NT-proBNP при госпитальной инициации. К 8-й неделе отмечалось снижение NT-proBNP на 46,7% в случае АРНИ против 25,3% в группе ингибиторов иАПФ, а оба препарата имели сходные профили безопасности и переносимости, однако в 20% случаев в обеих группах препараты были отменены, что, возможно, требует более тщательного отбора пациентов. Пациенты в группе АРНИ реже регоспитализировались (отношение рисков (ОР) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,84) [51], а после переоценки исходов было отмечено значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций к 8-й неделе наблюдения: ОР 0,58; 95% ДИ 0,39–0,87; $P=0,007$ [52].

Исследование SOLOIST-WHF (N=1222) оценивало влияние сотаглифлозина*, иНГЛТ 1 и 2, назначенного перед выпиской (48,8%) или в течение 3 суток после нее (51,2%). Все пациенты имели сахарный диабет (СД) 2 типа. Достоверно реже наступала первичная конечная точка в группе сотаглифлозина (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,85; $P<0,001$), в первую очередь за счет снижения регоспитализаций и экстренных обращений по поводу ухудшения СН. Эффективность сохранялась независимо от ФВ ЛЖ и типа острой СН: de novo или ранее существовавшей декомпенсации. К сожалению, исследование было закончено преждевременно из-за недостатка финансирования [53].

В исследовании EMPULSE сравнивали назначение эмпаглифлозина с плацебо у 530 пациентов в течение 24 часов – 5 дней от момента госпитализации [54]. Первичная конечная точка в виде соотношения выигрыша и клинической пользы (win ratio) на основе смертности, частоты и времени до первого экстренного обращения из-за СН и изменения качества жизни показала пользу от эмпаглифлозина к 90-му дню наблюдений (win ratio: 1,36; 95% ДИ 1,09–1,68; $P=0,0054$) независимо от ФВ ЛЖ, наличия СД и типа острой СН, хотя в анализе комбинированной точки сердечно-сосудистой смерти и экстренного обра-

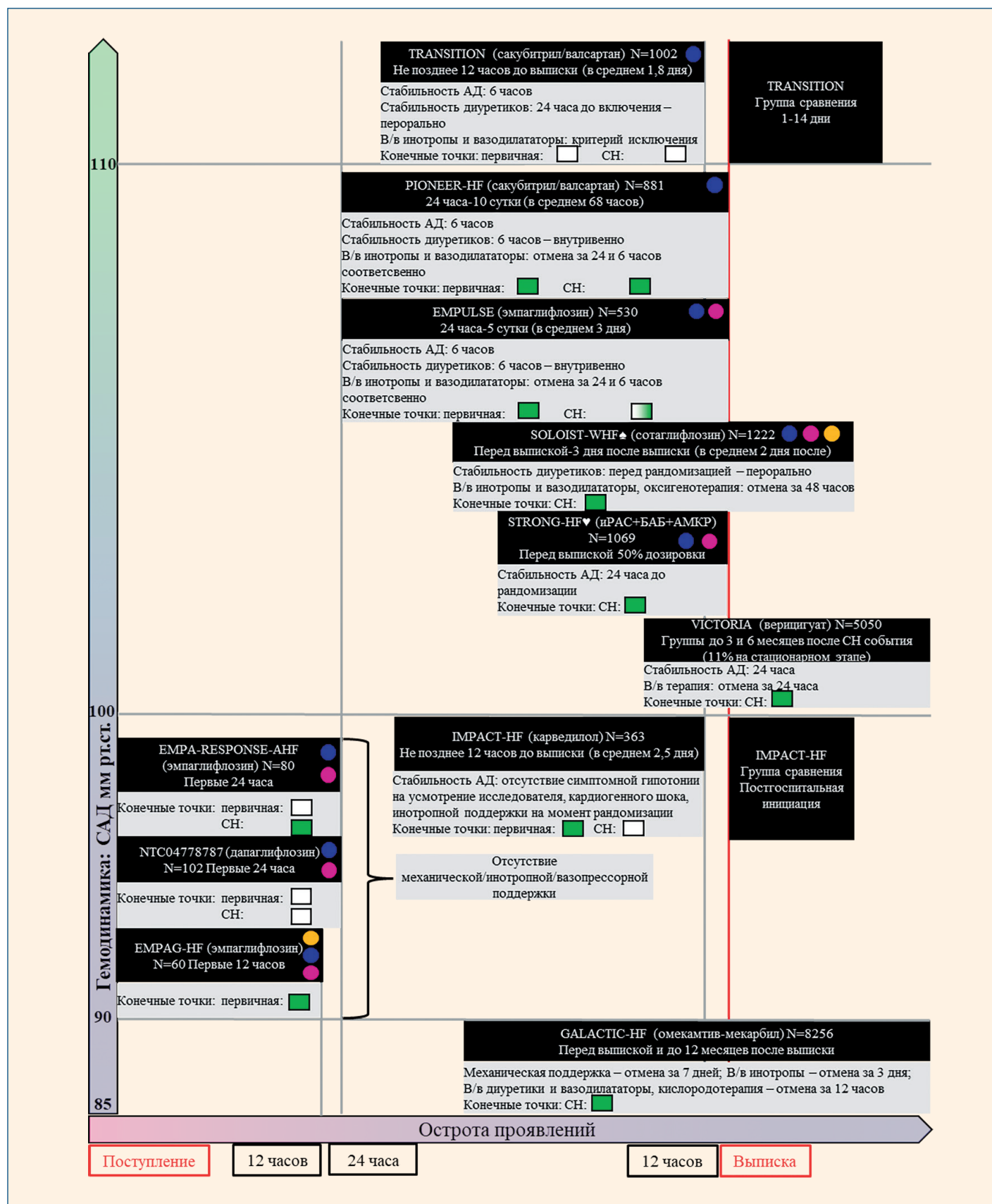
щения по поводу СН уже нет такой однозначности: ОР 0,69; 95% ДИ 0,45–1,08 [55].

В ряде небольших пилотных рандомизированных исследований оценивалось влияние иНГЛТ2 при острой СН на суррогатные конечные точки: EMPA-RESPONSE-AHF – N=80, EMPAG-HF – N=60, и исследование дапаглифлозина, проведенное в России (NCT04778787) – N=102 [56–58]. В EMPA-RESPONSE-AHF отмечено снижение частоты наступления внутригоспитального ухудшения СН в комбинации с регоспитализациями и общей смертностью в группе эмпаглифлозина ($P=0,014$) к 60-му дню. Также отмечался больший диурез и лучший профиль баланса жидкости в первые сутки на фоне эмпаглифлозина при одинаковой динамике веса и средней используемой дозировке диуретика [56]. В NCT04778787 использование дапаглифлозина приводило к меньшей нагрузке петлевыми диуретиками. Отмечена значимая отрицательная динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без достоверных межгрупповых различий по уровню СКФ. За 30 дней наблюдения не было зафиксировано разницы в клинических исходах между группами [58]. Исследование EMPAG-HF включало пациентов только с СД2. Применение эмпаглифлозина в течение 5 дней достоверно увеличивало диурез за 5 дней на 25% ($P=0,003$) при меньших дозировках петлевых диуретиков и отразилось в большем снижении NT-proBNP. Выявлен тренд к большему снижению веса к 30-му дню (разница в кривых составила $-0,07$ кг/день в пользу эмпаглифлозина, $P=0,054$). Не было межгрупповой разницы по маркерам почечной функции (креатинин, цистатин С) или почечного повреждения, кроме более низкой СКФ в группе плацебо к 30-му дню [57]. Во всех трех исследованиях профиль безопасности значимо не различался между подгруппами. Присутствовала значительная часть пациентов с СН de novo, однако не было различий в конечных точках при анализе этой подгруппы.

В настоящий момент идет набор в два исследования с дапаглифлозином при острой СН: DICTATE-AHF (N=240) и DAPA ACT HF-TIMI 68 (N=2400) [59, 60]. Ожидается, что они расширят понимание безопасности и эффективности применения дапаглифлозина в ранние сроки декомпенсации СН, а DAPA ACT HF-TIMI 68, вероятно, сможет оценить влияние на жесткие конечные точки.

Исследование карведилола, IMPACT-HF (N=363), показало, что назначение данного БАБ перед выпиской у пациентов с СН приводит к большему охвату этой терапией на постгоспитальном этапе ($P<0,0001$) и более частому достижению целевой дозы препарата ($P=0,02$) по сравнению с группой инициации после выписки. Уровень вынужденной отмены препарата был одинаковым, хотя более ранняя отмена от начала терапии была в груп-

Рисунок 2. Основные проспективные исследования базовых и новых препаратов при СН в период декомпенсации и при траектории прогрессирующей СН: критерии (в том числе нижняя граница САД) и время инициации терапии



СН – конечные точки, связанные с клиническими исходами при СН; первичная – выбранная первичная конечная точка в исследовании; квадрат: зеленый – положительное влияние на исход, белый – нейтральное; круг: синий – включены пациенты с СН de novo, малиновый – включены пациенты с СНсФВ, желтый – включены пациенты только с СД 2 типа или нарушениями углеводного обмена; ♠ – окончено досрочно в связи с нехваткой финансирования; ♥ – окончено досрочно в связи с выявленной пользой от вмешательства (адаптировано из [71]).

пе постгоспитального назначения. Частота брадикардии, ухудшения СН, гипотонии не различалась, как и любые конечные исходы. Интересно, что у значительного числа пациентов в обеих группах на момент выписки определялись признаки сохраняющегося застоя, в том числе и в малом круге кровообращения, что не привело к дислокации пациента в группу более позднего назначения, но, вероятно, сказалось на крайне высоком уровне исходов за короткий период [61].

Время и критерии инициации препаратов ОМТ в исследованиях с декомпенсацией СН

В рекомендациях [12, 14] указаны лишь общие положения о необходимости «стабилизации» пациента, разрешения застоя с достижением эуволемии, перед инициацией новых препаратов. В большинстве приведенных исследований инициация терапии была возможна после гемодинамической стабилизации, ключевыми критериями которой были стабильность уровня систолического артериального давления (САД) и интенсивности диуретической терапии, отмена вазоактивных препаратов (рис. 2) [71].

Минимальный уровень САД в исследовании TRANSITION был 110 мм рт.ст. в течение 6 часов перед рандомизацией, в PIONEER-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE – 100 мм рт.ст. Исследования EMPA-RESPONSE-AHF; EMPAG-HF; NCT04778787 и IMPACT-HF исключали пациентов с кардиогенным шоком (САД менее 90 мм рт.ст.) или с симптомной гипотонией.

Переход на пероральную диуретическую терапию был условием начала терапии базовыми препаратами в TRANSITION и SOLOIST-WHF. В исследованиях PIONEER-HF и EMPULSE было достаточно за 6 часов до рандомизации не увеличивать дозировку внутривенного диуретика. В остальных исследованиях не было строгого требования к диуретической терапии.

Инотропная поддержка и применение внутривенных вазодилаторов были критериями исключения в исследовании TRANSITION. В PIONEER-HF и EMPULSE отмена внутривенного вазодилатора происходила не позднее 6 часов до рандомизации, а отмена инотропов за 24 часа. Исследование SOLOIST-WHF включало пациентов без применения вазоактивных препаратов и оксигенотерапии в течение 2 дней. EMPA-RESPONSE-AHF; EMPAG-HF; NCT04778787 и IMPACT-HF подразумевали отсутствие инотропной/вазопрессорной поддержки.

Время назначения препаратов также значительно варьировалось. Рандомизация происходила в среднем за 2,4 дня до выписки в TRANSITION и через 68 часов от поступления в PIONEER-HF (дополнительный период перед приемом препарата составил 0,6 дней и 36 часов соответственно). В IMPACT-HF среднее время рандоми-

зации составило 60,9 часов от поступления. В рекордно короткие сроки происходила рандомизация в пилотных исследованиях иНГЛТ2 – до 12–24 часов. В EMPULSE – инициация терапии происходила в среднем на 3-й день от поступления, а в SOLOIST-WHF в среднем на 2-е сутки после выписки.

Ограничениями рассмотренных исследований являются отсутствие убедительных положительных результатов, концентрация на суррогатных конечных точках или особых популяциях пациентов. Включались пациенты с достаточно высоким уровнем СКФ (критерием исключения в большинстве исследований была СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и в относительно молодом возрасте.

STRONG-HF: «интенсивная» терапия острой СН

Эпохальным исследованием по препаратам базовой терапии при острой СН можно назвать STRONG-HF (N=1069), опубликованное в 2022 году. Интенсивный протокол исследования предполагал назначение половинных дозировок препаратов тройной терапии (без иНГЛТ2) перед выпиской, а достижение целевых дозировок предполагалось уже на 2-й неделе после выписки. Ключевым параметром гемодинамики для включения было САД ≥ 100 мм рт.ст. за 24 часа до рандомизации, статус фоновой диуретической терапии по протоколу не был уточнен. Исследование было прекращено досрочно в связи с очевидной пользой от рандомизации в группу интенсивного ведения по сравнению с группой рутинной терапии. Пациенты к 90 и 180-му дню получали значительно больший объем базовой терапии и чаще достигали целевых дозировок, а разница рисков общей смертности или регоспитализации с СН к 180-му дню составила 8,1% (95% ДИ [2,9; 13,2], $P=0,0021$) в пользу группы интенсивной терапии [72].

Интенсивный подход с комбинированной инициацией и титрованием терапии в STRONG-HF не привел к значимому росту тяжелых нежелательных явлений, но в интервенционной группе чаще отмечалась гиперкалиемия, гипотония и почечные нарушения. При этом традиционные факторы, ограничивающие назначение базовых препаратов СН (гипотония, брадикардия, гиперкалиемия и снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) служили критериями исключения, что затрудняет экстраполяцию результатов на всю популяцию пациентов с СН [72]. В регистре GWTG-HF возможность использования интенсивного подхода в назначении ОМТ на стационарном этапе оценивалась в 20% пациентов, из них более 50% действительно получали тройную терапию при выписке [36].

Параметры застоя в STRONG-HF были достоверно меньше к 90-му дню в группе вмешательства, при статистически значимо меньших дозах диуретической терапии

(только к 90-му, но не к 180-му дню исследования) и практически без фонового использования иНГАТ2 [72].

Стратегии по улучшению ведения пациентов в период декомпенсации СН и в ранний период после выписки

Появление и апробация стандартизированных алгоритмов по ведению пациентов с декомпенсацией СН может стать важным шагом для дальнейшего улучшения качества помощи в широкой практике. На госпитальном этапе можно привести пример внедрения протокола диуретической терапии в рекомендациях ESC 2021, а исследования ENACT-HF и PUSH-AHF дадут представление о его эффективности. Объективизированный алгоритм по маршрутизации и времени выписки пациента может улучшить прогноз пациентов и снизить нагрузку на стационар, что было продемонстрировано в недавнем исследовании COACH [73], а это крайне важно на фоне тенденции к уменьшению времени госпитализаций при неоднозначном влиянии на исходы, связанные с СН.

Ускорение оказания помощи пациентам с декомпенсацией СН является важной частью стратегии ведения. Если ранее предложенная концепция времени «дверь-диуретик» имеет противоречивое обоснование, то время назначения препаратов базовой терапии СН, как уже было показано, напрямую влияет на прогноз и является «модифицируемым фактором риска» [74]. Результаты приведенных исследований и экспертных мнений по применению препаратов ОМТ у пациентов в период декомпенсации и сразу после него образуют фундамент для внедрения стратегий раннего назначения и оптимизации базовых препаратов в широкой клинической практике.

Обеспечение «бесшовного» оказания медицинской помощи пациентам с СН, в том числе в виде преемственности госпитального и амбулаторного звеньев, является принципиальным тактическим решением для улучшения прогноза у пациентов с СН [10]. Одним из ключевых компонентов исследования STRONG-HF было частое наблюдение пациентов после выписки (в среднем 4,8 визита за 90 дней), что отличается от исследований со сходным дизайном, завершившихся без положительных результатов. Например, исследование ESCAD-HF ограничивалось консультацией специалистом по СН и диетологом на 7 и 14-й дни после выписки, что соответствует положениям текущих рекомендаций [14]. Низкий уровень титрования препаратов после выписки частично объясняет отсутствие разницы в исходах между группами в ESCAD-HF, но, конечно же это и результат недостаточности нынешнего подхода к специализированному ведению пациентов после выписки [75]. Наличие структурированного плана титрования терапии при выписке или «идеально-

го» выписного эпикриза [10] повышает вероятность достижения целевых дозировок базовых препаратов СН [76] и является неотъемлемой частью «бесшовной» стратегии.

Улучшение ведения пациентов с декомпенсацией СН возможно при применении препаратов, не входящих в ОМТ, но используемых при специфических клинических сценариях, или новых препаратов, способных воздействовать на патофизиологические пути, не затронутые стандартной терапией. Примером последнего может служить верицигуат*, стимулятор растворимой гуанилатциклазы. В международном рандомизированном исследовании VICTORIA, специально проведенном на пациентах в «уязвимом» периоде (11% пациентов получали препарат еще на госпитальном этапе), назначение верицигуата* в дополнение к базовым препаратам достоверно приводило к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации с СН в сравнении с плацебо при благоприятном профиле безопасности [77]. Появляется доказательная база для препаратов внутривенного железа при декомпенсации сердечной недостаточности и в «уязвимом» периоде: исследования AFFIRM [78] и IRONMAN [79]. Интерес представляет миотропный активатор взаимодействия между актином и миозином в миокарде (омекамтив мекарбил*), прошедший апробацию в исследовании GALACTIC-HF [80].

Новые препараты особенно интересны возможностью применения при клинических сценариях, когда использование базовых препаратов может быть ограничено: при тяжелой почечной дисфункции [81], на фоне гипотонии [82]; или именно при траектории прогрессирующей СН, когда симптомы СН «прорываются» через уже задействованную ОМТ [78]. Хотя в настоящее время нельзя сравнить напрямую эффективность принятой квадротерапии и альтернативных схем лечения, для косвенного представления можно пользоваться результатами последних проведенных мета-анализов [83, 84]. Применение многих лекарственных средств может вызывать чувство избыточности и неоправданной сложности терапии СН, а также породить опасения в отношении полипрагмазии. Тем не менее с учетом возможных объективных барьеров для ОМТ и высоких рисков даже на фоне ее применения новые и дополнительные классы препаратов могут быть интегрированы в схемы терапии при разных профилях пациентов с СН [35].

Заключение

Одним из значимых факторов продолжающегося роста бремени СН является недоиспользование препаратов ОМТ как вследствие объективных барьеров, так и клинической инерции. Эпизод декомпенсации отражает качественный переход пациента на траекторию прогрессиру-

Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности —

почему это важно?

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**¹
- Каждый второй или третий пациент с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации^{2,3}
- Доля повторных госпитализаций по поводу СН за два года наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике⁴
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**⁵



Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

МА-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935-944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12-21.

4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59-69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33-43.

При поддержке АО «Байер». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.

Для специалистов здравоохранения.

ющей СН и одновременно является уникальной возможностью для пересмотра терапии и коррекции факторов риска. Время является одним из самых важных модифицируемых факторов риска. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости оптимизации терапии еще на госпитальном этапе, как только пациент достигает гемодинамической стабилизации, и о важности интенсивного ведения пациентов в течение всего «уязвимого» периода. Дальнейшего изучения требуют такие глобаль-

ные проблемы, как возможность коррекции остаточного застоя, применение стандартизированных алгоритмов и протоколов, разработка и интеграция новых препаратов при СН.

Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер».
PP-M_VER-RU-0015-1

Статья поступила 31.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Medical Journal*. 2020;5(15):1–6. DOI: 10.21037/amj.2020.03.03
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118(17):3272–87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
5. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):935–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.049
6. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021;6(5):499–507. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585
7. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC: Heart failure*. 2016;4(10):816–22. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.05.002
8. Lindmark K, Boman K, Ståhlhammar J, Olofsson M, Lahoz R, Studer R et al. Recurrent heart failure hospitalizations increase the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with heart failure in Sweden: a real-world study. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2144–53. DOI: 10.1002/ehf2.13296
9. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):220–9. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.14
10. Villevalde S.V., Soloveva A.E. Decompensated heart failure with reduced ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the “vulnerable” period after discharge. *Kardiologiya*. 2021;61(12):82–93. [Russian: Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в «уязвимый» период после выписки. *Кардиология*. 2021;61(12):82–93]. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1860
11. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
13. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(6):e007132. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
15. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
16. Bassi NS, Ziaeeian B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2020;5(8):948–51. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0898
17. Wirtz HS, Sheer R, Honarpour N, Casebeer AW, Simmons JD, Kurtz CE et al. Real-World Analysis of Guideline-Based Therapy After Hospitalization for Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(16):e015042. DOI: 10.1161/JAHA.119.015042
18. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2365–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.015
19. Srivastava PK, DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J et al. Heart Failure Hospitalization and Guideline-Directed Prescribing Patterns Among Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(1):28–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.017
20. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH et al. Heart Failure Drug Treatment – Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC: Heart Failure*. 2023;11(1):1–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.08.009
21. Jarjour M, Henri C, de Denus S, Fortier A, Bouabdallaoui N, Nigam A et al. Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines. *Clinical Inertia or Physiological Limitations?* *JACC: Heart Failure*. 2020;8(9):725–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.019
22. Takeuchi S, Kohno T, Goda A, Shiraishi Y, Kawana M, Saji M et al. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2022;9(4):2500–10. DOI: 10.1002/ehf2.13954
23. Stolfo D, Sinagra G, Savarese G. Evidence-based Therapy in Older Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2022;8:e12. DOI: 10.15420/cfr.2021.34
24. Stolfo D, Lund LH, Becher PM, Orsini N, Thorvaldsen T, Benson L et al. Use of evidence-based therapy in heart failure with reduced ejec-

- tion fraction across age strata. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(6):1047–62. DOI: 10.1002/ehf.2483
25. Chen X, Cui X, Thunström E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Guideline-directed medical therapy in real-world heart failure patients with low blood pressure and renal dysfunction. *Clinical Research in Cardiology*. 2021;110(7):1051–62. DOI: 10.1007/s00392-020-01790-y
26. Chen Y-L, Hang C-L, Su C-H, Wu P-J, Chen H-C, Fang H-Y et al. Feature and impact of guideline-directed medication prescriptions for heart failure with reduced ejection fraction accompanied by chronic kidney disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(12):2570–80. DOI: 10.7150/ijms.55119
27. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):882–94. DOI: 10.1002/ehf.2149
28. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC: Basic to Translational Science*. 2022;7(5):504–17. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.10.018
29. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Petrie MC, Desai AS et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43(27):2573–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac210
30. D'Amario D, Rodolico D, Rosano GMC, Dahlström U, Crea F, Lund LH et al. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(5):871–84. DOI: 10.1002/ehf.2477
31. Brownell NK, Ziaiean B, Fonarow GC. The Gap to Fill: Rationale for Rapid Initiation and Optimal Titration of Comprehensive Disease-modifying Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2021;7:e18. DOI: 10.15420/cfr.2021.18
32. Dixit NM, Shah S, Ziaiean B, Fonarow GC, Hsu JJ. Optimizing Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction During Hospitalization. *US Cardiology Review*. 2021;15:e07. DOI: 10.15420/usc.2020.29
33. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure – Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiology*. 2021;6(7):743–4. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0496
34. Cox ZL, Nandkeolyar S, Johnson AJ, Lindenfeld J, Rali AS. In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2022;8:e21. DOI: 10.15420/cfr.2022.08
35. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):872–81. DOI: 10.1002/ehf.2206
36. Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A Novel Approach to Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(4):632–43. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.12.028
37. Njoroge JN, Cheema B, Ambrosy AP, Greene SJ, Collins SP, Vaduganathan M et al. Expanded algorithm for managing patients with acute decompensated heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(4):597–607. DOI: 10.1007/s10741-018-9697-9
38. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.011
39. Feng J-L, Qin X. Association between evidence-based medication at discharge and outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(1):81–9. DOI: 10.1007/s10741-019-09900-3
40. Bistola V, Simitsis P, Parissis J, Ouwerkerk W, Veldhuisen DJ, Cleland JG et al. Association between up-titration of medical therapy and total hospitalizations and mortality in patients with recent worsening heart failure across the ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(7):1170–81. DOI: 10.1002/ehf.2219
41. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1966–2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
43. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G et al. Effects of Seralixin in Patients with Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):716–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1801291
44. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(15):1419–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0912613
45. Konstam MA. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure The EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319–31. DOI: 10.1001/jama.297.12.1319
46. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(20):1956–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1601895
47. Kozuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(23):2292–302. DOI: 10.1001/jama.2019.18598
48. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):950–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2198
49. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):998–1007. DOI: 10.1002/ehf.1498
50. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, Bao W, Noë A, Schwende H et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(10):822–33. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.012
51. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(6):539–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851
52. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019;139(19):2285–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331
53. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
54. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(5):826–34. DOI: 10.1002/ehf.2137
55. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022;28(3):568–74. DOI: 10.1038/s41591-021-01659-1
56. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot

- study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(4):713–22. DOI: 10.1002/ehf.1713
57. Schulze PC, Bogovik J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
58. Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, Dyachuk I, Tarasenko S, Poltavskaya M et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022;9(1):e001936. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001936
59. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Iii ATM, Davidson BT et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *American Heart Journal*. 2021;232:116–24. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071
60. The TIMI Study Group. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of In-Hospital Initiation of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients Who Have Been Stabilized During Hospitalization for Acute Heart Failure DAPA-gliflozin and Effect on Cardiovascular Events in ACuTe Heart Failure - Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). 2021. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>]
61. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Pre-discharge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1534–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.040
62. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V, Rosano G, Laroche C et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1338–52. DOI: 10.1002/ehf.1492
63. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzed-dine OF et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
64. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:185–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
65. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., B. K. Sarlykov, F. E. Cabello, M. Bayarsaikhan, Diane ML et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):29–35. [Russian: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарыков Б.К., Кабельо Ф.Э., Байрасхан М., Диане М.Л. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):29–35]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4799
66. Rivas-Lasarte M, Maestro A, Fernández-Martínez J, López-López L, Solé-González E, Vives-Borrás M et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical pulmonary congestion at discharge in patients with acute heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2621–8. DOI: 10.1002/ehf2.12842
67. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(13):1185–95. DOI: 10.1056/NEJMoa2203094
68. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *European Heart Journal*. 2023;44(5):411–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac689
69. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *European Heart Journal*. 2023;44(1):41–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac530
70. Anker SD, Khan MS, Butler J, Ofstad AP, Peil B, Pfarr E et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(1):117–27. DOI: 10.1002/ehf.2728
71. Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. New therapeutic options for patients with heart failure with reduced ejection fraction and acute decompensated heart failure. *Advances in Medical Sciences*. 2022;67(1):95–102. DOI: 10.1016/j.advms.2022.01.003
72. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *The Lancet*. 2022;400(10367):1938–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1
73. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, Austin PC, Taljaard M, Chong A et al. Trial of an Intervention to Improve Acute Heart Failure Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(1):22–32. DOI: 10.1056/NEJMoa2211680
74. Abidin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Failure*. 2021;8(6):4444–53. DOI: 10.1002/ehf2.13646
75. Logeart D, Berthelot E, Bihry N, Eschalier R, Salvat M, Garçon P et al. Early and short-term intensive management after discharge for patients hospitalized with acute heart failure: a randomized study (ECAD-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(1):219–26. DOI: 10.1002/ehf.2357
76. Hickey A, Suna J, Marquart L, Denaro C, Javorsky G, Munns A et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:99–106. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.001
77. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
78. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
79. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022;400(10369):2199–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9
80. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(2):105–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2025797
81. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(8):1313–21. DOI: 10.1002/ehf.2221
82. Metra M, Pagnesi M, Claggett BL, Díaz R, Felker GM, McMurray JJV et al. Effects of omecamtiv mecarbil in heart failure with reduced ejection fraction according to blood pressure: the GALACTIC-HF trial. *European Heart Journal*. 2022;43(48):5006–16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac293
83. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, Inciardi R, Tomasoni D, Vizzardi E et al. Prognostic Benefit of New Drugs for HFrEF: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):348. DOI: 10.3390/jcm11020348
84. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, Van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2022;10(2):73–84. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.09.004