

Мареев Ю. В.^{1,2}, Мареев В. Ю.^{3,4}

¹ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

² «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

³ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

⁴ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера

	Основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (СНнФВ) включают в качестве основного направления «тройную нейрорегормональную блокаду». Но в последние шесть лет в арсенале лечения появились два новых класса препаратов для лечения СНнФВ, положительно влияющих на прогноз – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2).
Цель	Определение суммарного эффекта одновременного применения АРНИ и ИНГТ-2 в сравнении с тройной нейрорегормональной блокадой как у стабильных, так и декомпенсированных пациентов с ХСН применительно к российским данным.
Материал и методы	За основу анализа мы взяли риск смерти на 100 человеко-лет у пациентов с СНнФВ, наблюдаемых в институте кардиологии им. А. Л. Мясникова (в настоящее время: Научно-исследовательский Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) с 2006 по 2007 гг., для стабильных пациентов и данные исследования ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН для декомпенсированных пациентов (12,2% и 36,8%).
Результаты	При последовательном переводе пациентов со стабильным течением СНнФВ с блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на АРНИ (–16%) и последующем добавлении ИНГТ-2 (–13%) показатель риска смерти на 100 человеко-лет снижается с 12,2% до 8,9% (общее снижение риска – 27%; для спасения одного пациента комбинацию АРНИ и ИНГТ-2 типа нужно назначить 30 пациентам). Расчетный риск смерти в случае замены блокаторов РААС на АРНИ (–16%) и добавления ИНГТ-2 (–13%) у пациентов с декомпенсацией ХСН, при выписке больных из стационара, составил 26,9 смертей на 100 человеко-лет, а число пациентов с СНнФВ, которых надо пролечить для спасения одной жизни, составило всего 10. Исходя из имеющихся данных, показывающих больший эффект от применения АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов сразу после обострения ХСН, проведен дополнительный расчет снижения риска смерти. По данным этого анализа показатель смертности на 100 человеко-лет снижался с 36,8 до 19,9% (относительное снижение риска 46%) и для спасения одной жизни было необходимо пролечить всего 6 пациентов после достижения компенсации при СНнФВ.
Выводы	Данный анализ показывает важность раннего начала терапии АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов как с декомпенсированной, так и стабильной СНнФВ.
Ключевые слова	ХСН, АРНИ, ИНГТ
Для цитирования	Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. Kardiologiia. 2021;61(6):4–10. [Russian: Мареев Ю.В, Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4–10]
Автор для переписки	Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка <40% (СНнФВ), разработанные к началу второй декады XXI века включали

в качестве основного направления «тройную нейрорегормональную блокаду» [1, 2]. Как было многократно показано, в том числе и в исследованиях, проведенных в Российской Федерации (РФ), применение блока-

торов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) плюс бета-адреноблокаторов (БАБ) и плюс антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) снижает смертность и продлевает жизнь пациентам с СНнФВ [3]. В дальнейшем было определено, что риск смерти на 100 человеко-лет таких пациентов после достижения компенсации при нахождении «в фазе плато» течения заболевания составляет около 12% [4]. Очень близкие значения риска смерти на 100 человеко-лет (около 10–11%) имели место и в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [5] с участием российских центров. Таким образом, при оптимальном лечении стабильных пациентов с СНнФВ с использованием трех нейрогормональных модуляторов летальность на 100 человеко-лет колеблется от 10 до 12% (рис. 1). По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН [6] риск смерти на 100 человеко-лет составил среди всех пациентов с ХСН 13,7%.

При этом активность врачей в назначении трехкомпонентной нейрогормональной блокады пациентам с ХСН все еще далека от необходимой [6, 7], и это действительно ухудшает прогноз. По данным мета-анализа Zaman и соавт., неназначение АМКР снижает шансы спасти больного на 3%, неназначение БАБ – на 4,8% и блокаторов РААС – на 4,4%, а отсутствие всех трех компонентов оптимального лечения СНнФВ – более чем вдвое повышает шансы пациента умереть [8].

При обострении ХСН, требующей госпитализации в стационар, прогноз пациентов серьезно ухудшается, хотя не во всех случаях госпитализация эквивалентна реальному обострению самой ХСН [9, 10]. Как видно из рисунка 1, у пациентов с подтвержденной декомпенсацией СНнФВ [7] риск смерти на 100 человеко-лет

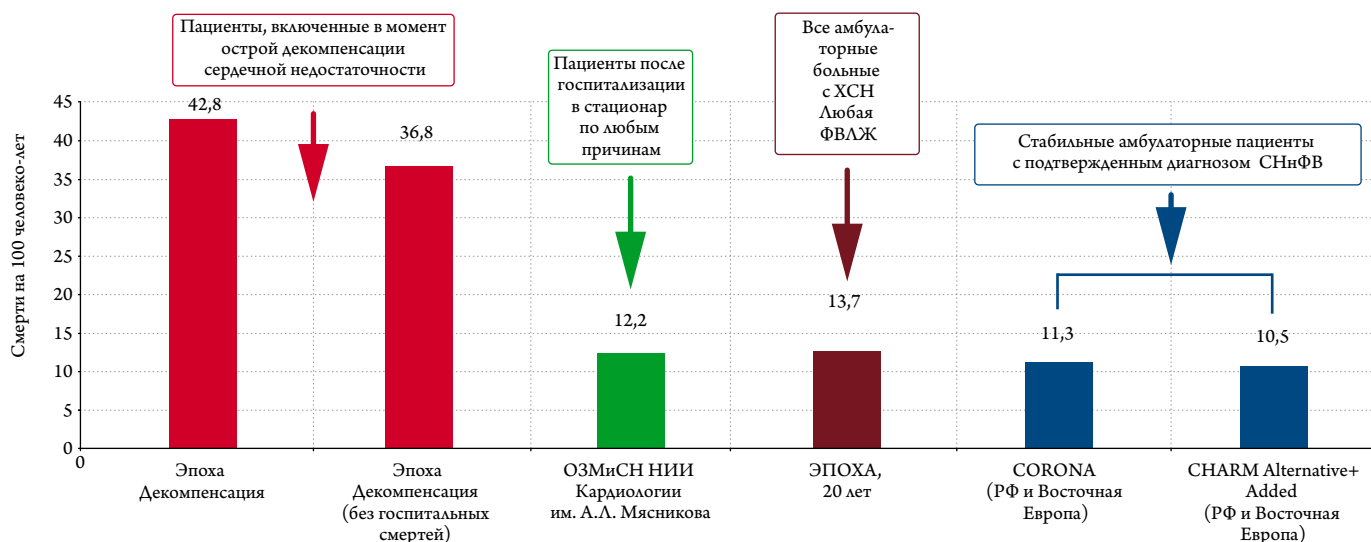
достигает 36,8%, что намного выше, чем при стабильном течении болезни.

В последние шесть лет в арсенале лечения появились два новых класса препаратов для лечения СНнФВ, положительно влияющие на прогноз – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГТ-2).

Препарат класса АРНИ валсартан + сакубитрил, в отличие от «чистых» блокаторов РААС, способен дополнительно снижать активность фермента неприлизина, который разрушает натрийуретические пептиды и тем самым нивелирует их защитные вазодилатирующие и диуретические эффекты (рис. 2). При этом восстанавливается нормальный баланс различных по направленности действия нейрогормонов, серьезно нарушенный при ХСН. В РКИ PARADIGM-HF, валсартан + сакубитрил статистически значимо снижал риск смерти пациентов со стабильной СНнФВ на 16% [11]. Среднее время дожития пациентов с СНнФВ возрастало на 2,1 года при переводе с ИАПФ на АРНИ [12] при одновременном статистически значимом улучшении качества жизни пациентов [13].

Механизм действия ИНГТ-2 основан на блокаде натрий-глюкозного транспортера 2 типа, ответственного за реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек [14]. В итоге за счет создания медикаментозной глюкозурии, сопровождающейся потерей калорий и снижением массы тела [15], умеренно снижается уровень глюкозы в плазме крови без развития гипогликемических реакций, что на начальном этапе позволило применять эти препараты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Однако, важную роль играют и натрийуретический и диуретический эффекты ИНГТ-2, не связанные с уровнем глюкозы и сохра-

Рисунок 1. Риск смерти на 100 человеко-лет в различных подгруппах больных с СНнФВ



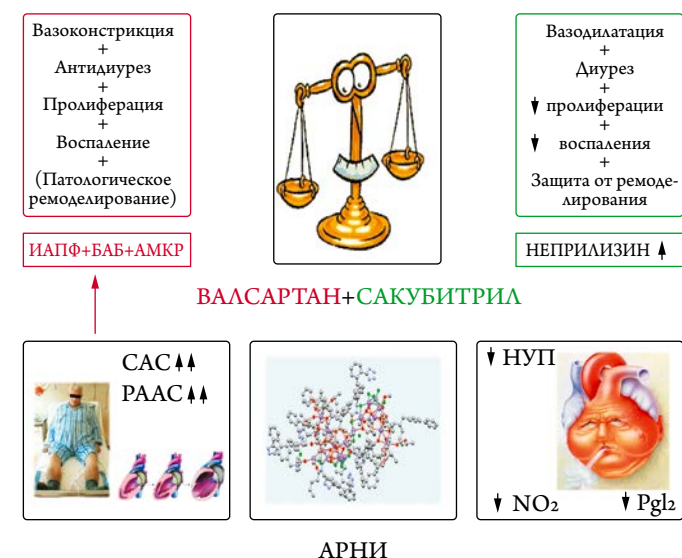
няющиеся и у пациентов без сахарного диабета 2 типа, в том числе при СНФВ и при сочетании с петлевыми диуретиками [18].

В РКИ DAPA-HF ИНГТ-2 дапаглифлозин статистически значимо снижал риск первичной конечной точки (сумма сердечно-сосудистых смертей и обострения ХСН) на 26% [19]. При этом статистически значимо снижался и уровень смертности на 17% при параллельном улучшении качества жизни. В РКИ EMPEROR-Reduced другой ИНГТ-2 эмпаглифлозин также на 25% уменьшал риск комбинированной конечной точки, но не было статистически значимого снижения риска смерти. Оба протокола объединял тот факт, что ИНГТ-2 назначались больным, уже получавшим оптимальную терапию нейрогормональными модуляторами, включая АРНИ (11,6% в DAPA-HF и 19% в EMPEROR-Reduced), то есть эффект был дополнительным. Мета-анализ этих двух исследований продемонстрировал статистически значимое снижение риска смерти больных с СНФВ при применении ИНГТ-2 на 13% в сравнении с контролем [20].

Таким образом, у нас появились два новых класса лекарств, способных улучшать прогноз пациентов с СНФВ с совершенно разными механизмами действия и обладающих АДДИТИВНЫМ действием на выживаемость. Естественным выглядит желание использовать возможность посчитать суммарный эффект одновременного применения АРНИ и ИНГТ-2 в сравнении с тройной нейрогормональной блокадой.

В качестве примера мы взяли результаты исследования группы S. Solomon из Brigham and Women's Hospital в Бостоне. В этом анализе M. Vaduganathan et al. [21] сравнили применение трех препаратов (АМКР, АРНИ и ИНГТ-2) с терапией двойной комбинацией блокаторов РААС и БАБ. Новое лечение дополнительно сни-

Рисунок 2. Восстановление баланса нейрогормональных систем при ХСН при применении АРНИ

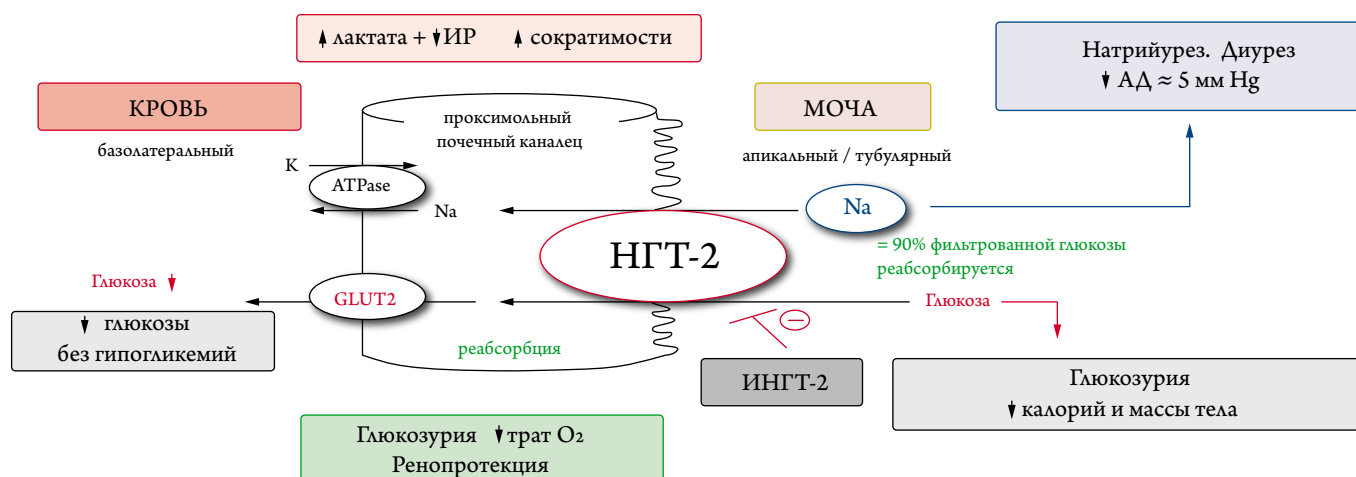


иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающих фермента, БАБ – бета-блокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, САС – симпатико-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрализины ингибиторы, NO₂ – оксид азота, НУП – натрийуретические пептиды, PGI₂ – простациклин.

жает риск смерти при СНФВ на 47% и дает пациенту 6,3 дополнительных года жизни для 55-летних пациентов, и этот эффект сохраняется до 80-летнего возраста, когда новая терапия все еще способна продлевать жизнь на 1,4 дополнительных года.

Вместе с тем в этом анализе сравнивалось применение трех групп лекарств с комбинацией двух препаратов (блокаторы РААС и БАБ), в то время как пациенты с СНФВ должны получать, и многие пациенты в наше время уже получают, тройную терапию (блокаторы РААС, БАБ, АМКР). Поэтому мы приняли решение провести свой собственный анализ применительно к российским данным (рис. 4).

Рисунок 3. Механизм действия ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа



ИНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа, O₂ – кислорода, АД – артериальное давление, НГТ-2 – натрий-глюкозный транспортер 2 типа, МТ – масса тела, ИР – инсулинорезистентность.

Материал и методы

За основу нашего анализа у стабильных пациентов с ХСН мы взяли риск смерти пациентов с СНнФВ, наблюдаемых в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (в настоящее время: Научно-исследовательский Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) с 2006 по 2007 г. [4] (рис. 1), эффекты АРНИ и ИНГТ-2 – из результатов РКИ PARADIGM-HF [11] (снижение риска смерти на 16%) и мета-анализа [20] DAPA-HF и EMPEROR-Reduced (снижение риска смерти на 13%) соответственно. Также был проведен консервативный подсчет по данным работы Burnett H. et al., показавшей, что перевод с ИАПФ на АРНИ приводит к снижению риска смерти на 7% [22].

За основу анализа у пациентов в «уязвимой фазе» взяты данные смертности пациентов с СНнФВ в исследовании ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН. В данной группе было проведено два расчета: консервативный – с использованием снижения риска смерти по данным РКИ PARADIGM-HF [11] и мета-анализа [20] по применению ИНГТ-2 у пациентов с ХСН и «оптимистичный» – с использованием данных исследований PIONEER-HF [23] и SOLOIST-WHF [24], проведенных у больных сразу после достижения компенсации, где ИНГТ и АРНИ соответственно назначались до выписки из стационара.

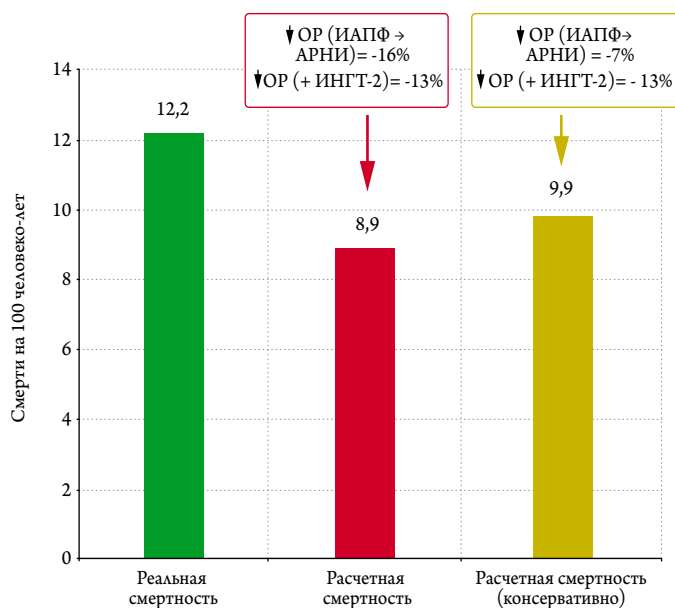
Для оценки риска смерти использовался показатель «смерть на 100 человеко-лет», позволяющий сравнивать исследования разной длительности. В случае если в публикациях не было данных по этому показателю, авторам отправлялось письмо с просьбой предоставить данную информацию.

Результаты

Как видно, при последовательном переводе пациентов со стабильным течением СНнФВ с блокаторов РААС на АРНИ (– 16%) и потом добавлении ИНГТ-2 (– 13%), показатель годичной смертности снижается с 12,2% до 8,9% (общее снижение риска – 27%), и для спасения одного пациента комбинацию АРНИ и ИНГТ-2 нужно назначить 30 пациентам. При консервативном подсчете показатель годичной смертности снижался с 12,2% до 9,9% (общее снижение риска – 19%), и для спасения одной жизни нужно назначить АРНИ и ИНГТ-2 44 пациентам со стабильной СНнФВ.

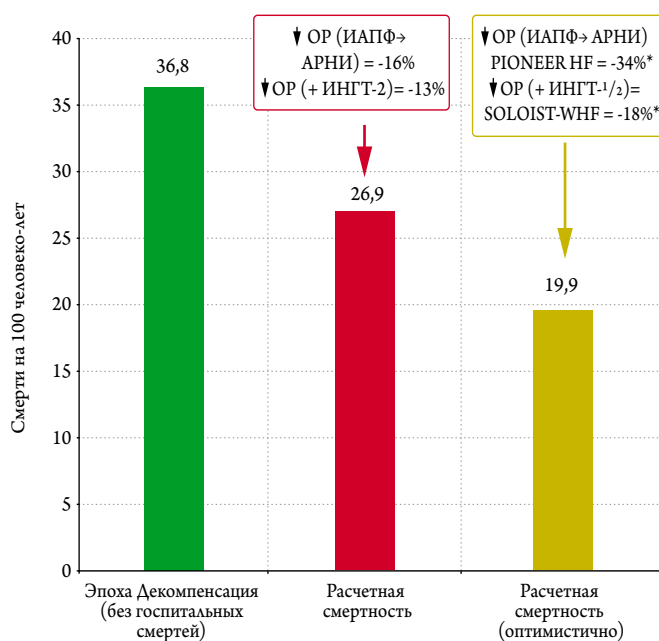
Следующей задачей была оценка применения новых классов лекарств в «уязвимую фазу» течения ХСН сразу после госпитализации в связи с обострением течения ХСН. Согласно результатам исследования ЭПОХА – Декомпенсация-ХСН, летальность у этих пациентов составляла более 36%, даже без учета смертей в период госпитализации (рис. 1). Самым простым анализом был

Рисунок 4. Реальный риск смерти на фоне применения блокаторов РААС, БАБ и АМКР в РФ и расчетный риск смерти при замене блокаторов РААС на АРНИ и добавлении к терапии ИНГТ-2 при стабильной СНнФВ



Расчеты выполнены на основе: Кардиология 2008; 47(2): 6-16; N Engl J Med 2014; 371: 993-1004 и Lancet 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20) 31824-9; Circ Heart Fail. 2017; 10:e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 116.003529.
↓ ОР – снижение отношения рисков.

Рисунок 5. Реальный риск смерти на фоне применения блокаторов РААС, БАБ и АМКР в РФ и расчетный риск смерти при замене блокаторов РААС на АРНИ и добавлении к терапии ИНГТ-2 и ИНГТ-1/2 после госпитализаций в связи с обострением течения СНнФВ (в «уязвимую фазу»)



ОР – снижение отношения рисков,
ИНГТ ½ – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 1 и 2 типа.
* – снижение смертности было статистически незначимо

расчет динамики летальности с использованием тех же данных по лечению АРНИ и ИНГТ-2, которые были получены у стабильных пациентов с СНнФВ (рис. 5).

Расчетный риск смерти в случае замены блокаторов РААС на АРНИ (– 16%) и добавления ИНГТ-2 (– 13%) после госпитализации, при выписке больных из стационара составит 26,9 смертей на 100 человеко-лет, а число пациентов с СНнФВ, которых надо пролечить для спасения одной жизни, составит всего 10. Разумеется, это лишь расчетный показатель, основанный на снижении риска смерти в исследованиях, где включались более стабильные пациенты с лучшим прогнозом.

Попробуем приблизиться к пониманию ситуации с пациентами, находящимися в «уязвимой фазе». Применительно к АРНИ у нас есть данные РКИ PIONEER-HF об использовании сакубитрила/валсартана в сравнении с ИАПФ эналаприлом сразу после стабилизации состояния госпитализированного пациента с декомпенсацией ХСН. Раннее начало лечения АРНИ снижает риск поисковой комбинированной точки, включавшей смерть, госпитализации из-за повторного обострения ХСН, необходимость направления на трансплантацию или механическую поддержку кровообращения в течение 8 недель наблюдения на 46% [23]. Для предотвращения одного события достаточно назначить валсартан + сакубитрил вместо ИАПФ 13 пациентам с СНнФВ, находящимся в «уязвимой фазе». В исследовании PIONEER – HF у больных, поступавших в клинику с отеком легких, зафиксировано снижение риска смерти по любой причине на 34% при использовании АРНИ вместо ИАПФ в «уязвимой фазе» болезни, хотя изменения не достигали статистической значимости.

В то же время высокая эффективность применения ИНГТ у пациентов с обострением ХСН (ФВ ЛЖ <50% – 79% больных) в стационаре сразу после достижения компенсации была показана в исследовании SOLOIST-WHF [24]. В этом исследовании применялся неселективный ИНГТ 1 и 2 типов сотаглифлозин (препарат не зарегистрирован в РФ). Работа показала снижение риска первичной конечной точки «смерть от сердечно-сосудистых причин, все госпитализации и все экстренные визиты в клинику в связи с ХСН» на 33%. Количество пациентов, которых надо пролечить для предотвращения одного события, составило четыре человека. Снижение показателя смерти от всех причин в расчете на 100 человеко-лет составило 18% в группе лечения сотаглифлозином, хотя изменения не достигали статистической значимости.

Исходя из имеющихся данных по применению АРНИ и ИНГТ у пациентов сразу после обострения ХСН в «уязвимую фазу» течения болезни, мы провели возможный подсчет преимуществ современного лечения ХСН. В этом случае ранее назначение АРНИ (начало ле-

чения вместо ИАПФ) снижает риск смерти на 34%, а добавление к терапии ИНГТ – еще на 18% (рис. 5). В итоге показатель смертности снижался с 36,8 до 19,9% (относительное снижение риска 46%), и для спасения одной жизни было необходимо пролечить всего 6 пациентов после достижения компенсации при СНнФВ.

Обсуждение

Как следует из результатов исследования, включение в комплексную терапию двух новых классов препаратов, рекомендованных сегодня для лечения пациентов с ХСН, позволяет реально улучшать результаты лечения и продлевать жизнь больных даже при стабильном течении болезни. Предыдущий анализ [21], включавший дополнительное использование трех классов лекарств, не полностью соответствовал изменениям в рекомендациях по лечению ХСН, поэтому мы предприняли собственный вариант «моделирования» событий. Результаты показали возможность предотвращения одной смерти на 100 человеко-лет при лечении 30–44 пациентов, в зависимости от типа моделирования.

Вторым важнейшим моментом можно считать скорость наступления эффекта от такого лечения. Как следует из анализа данных исследования DAPA-HF, уже к 28-му дню лечения применение дапаглифлозина было ассоциировано со статистически значимым снижением риска сердечно-сосудистой смерти и обострения ХСН на 49% [25], что диктует необходимость максимально раннего назначения современных препаратов для лечения СНнФВ. Поэтому преодоление терапевтической инерции позволит действительно улучшать результаты лечения в сжатые сроки.

При обострении ХСН, требующей госпитализации в стационар, прогноз пациентов серьезно ухудшается, хотя не во всех случаях госпитализация эквивалентна реальному обострению самой ХСН [9, 10]. По данным исследования ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН [7] у пациентов с подтвержденной декомпенсацией СНнФВ риск смерти на 100 человеко-лет составил 36,8%, что практически втрое выше, чем при стабильном течении заболевания. Влияние госпитализаций на ухудшение прогноза больных с СНнФВ и более чем двукратное повышение риска смерти подробно исследованы [26]. Более того, повторные госпитализации являются одним из главных предикторов плохого прогноза [27]. Это привело к внедрению нового термина «уязвимая фаза» течения СНнФВ, когда сразу после достижения компенсации, до перехода в «фазу плато», риск смерти остается очень высоким [28]. Эта идея получила развитие, хотя в течение определенного времени не удавалось найти путей уменьшения риска смерти именно в раннем периоде после госпитализации [29].

Как следует из дополнительного анализа исследования DAPA-HF, больные с СНсФВ, имевшие госпитализацию за последний год до включения в исследование, имели риск сердечно-сосудистой смерти или обострения СН 33,8%, в то время как пациенты, побывавшие в клинике более одного года назад, – 25,3%, а без госпитализаций в анамнезе – лишь 21,1% [25]. Но и эффективность лечения дапаглифлозином возрастала у более тяжелых пациентов. Снижение абсолютного риска сердечно-сосудистой смерти и обострения СН у стабильных больных СНсФВ без госпитализаций в анамнезе составила 2,1% (для предотвращения одного события необходимо пролечить 48 больных), а у пациентов в «уязвимой фазе» при наличии госпитализаций за последние 12 месяцев снижение абсолютного риска возросло до 9,9% (для предотвращения одного события необходимо пролечить 10 пациентов). Иными словами, эффективность терапии возрастала более чем в четыре раза.

Поэтому в моделировании исходов у больных после госпитализации в стационар (в «уязвимой фазе» заболевания) мы, кроме консервативного подсчета, использовали результаты исследований с АРНИ и ИНГТ, проводившихся у пациентов с ХСН непосредственно после достижения компенсации [23, 24]. При любом варианте подсчетов эффективность применения двух новых классов лекарств, рекомендованных сегодня для лечения ХСН, была гораздо выше, чем у стабильных пациентов. При соблюдении рекомендаций по терапии подгруппы больных с ХСН после достижения компенсации, лечение всего 6–10 больных позволяет предотвращать одну смерть в расчете на 100 человеко-лет. То есть, чем тяжелее течение ХСН, тем быстрее необходимо использовать все современные рекомендации по лечению этого синдрома.

Конечно, любое моделирование событий имеет недостатки, особенно это касается пациентов в «уязвимой фазе» ХСН, сразу после госпитализации, связанной с декомпенсацией. С другой стороны, наивно было бы предполагать проведение бесконечных РКИ, посвященных каждому аспекту и периоду течения болезни. Хотя в настоящее время и проводятся исследования по применению дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов после декомпенсации ХСН.

Поэтому реальный взгляд на проблему имеет право на существование и должен заставлять практикующих врачей как можно быстрее адаптировать достижения клинических исследований в реальную повседневную практику. Надеемся, что представленные данные помогут своевременному (уже в стационаре после преодоления обострения СН) выбору двух относительно новых классов лекарств для лечения СНсФВ – АРНИ и ИНГТ, которые действительно способны продлевать жизнь нашим пациентам.

Заключение

Данный анализ показывает важность раннего начала терапии АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов как с декомпенсированной, так и стабильной СНсФВ.

Благодарности

Хотим выразить благодарность Scot Solomon и Muthiah Vaduganathan за их идеи, советы и рекомендации по написанию нашей работы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. 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
3. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiya*. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16]
4. Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goryunova T.V., Petrukhnina A.A., Danielyan M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors which determine prognosis in chronic heart failure: role of QRS duration and morphology. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):255–66. [Russian: Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):255–66]
5. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, Solomon SD, Kjekshus J, McKelvie RS et al. International Geographic Variation in Event Rates in Trials of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(1):43–53. DOI: 10.1161/CIRCULATION.114.012284
6. 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
7. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Polyakov D.S., Fomin I.V. P932. The long-term prognosis of patients with different types of heart failure admitted with decompensation in Russia. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(S1):211–2. DOI: 10.1002/ehf.1488
 8. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, Shun-Shin MJ, Plymen CM, Francis DP et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1401–9. DOI: 10.1002/ehf.838
 9. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. Кардиология. 2018;58(12S):18-26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
 10. Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):20–30. [Russian: Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017;57(4S):20-30]. DOI: 10.18087/cardio.2433
 11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–niriprilsin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
 12. Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Swedberg K, Rouleau J, Zile MR et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril–Valsartan. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2289–90. DOI: 10.1056/NEJMc1509753
 13. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, Desai AS, Packer M, Zile MR et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients with Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(6):498–505. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0398
 14. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(7):551–9. DOI: 10.1038/nrd3180
 15. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(6):581–90. DOI: 10.1111/dom.12459
 16. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin Monotherapy in Type 2 Diabetic Patients with Inadequate Glycemic Control by Diet and Exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217–24. DOI: 10.2337/dc10-0612
 17. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K et al. Long-Term Efficacy of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving High Doses of Insulin: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(6):405–15. DOI: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003
 18. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142(11):1040–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
 19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
 20. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020;396(10254):819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
 21. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020;396(10244):121–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
 22. Burnett H, Earley A, Voors AA, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(1):e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529
 23. 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
 24. 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
 25. 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. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585
 26. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell'Italia LJ et al. Incident Heart Failure Hospitalization and Subsequent Mortality in Chronic Heart Failure: A Propensity-Matched Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(3):211–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.12.001
 27. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
 28. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435
 29. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghide M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):220–9. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.14