

Чарая К. В., Щекочихин Д. Ю., Никифорова Т. В., Дымчишина А. С., Соболева Т. В., Шкляр А. М., Кусова З. М., Меситская Д. Ф., Новикова Н. А., Андреев Д. А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Цель</i>	Определить влияние ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2i) на функцию почек при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН).
<i>Материал и методы</i>	Проведено контролируемое рандомизированное исследование применения дапаглифлозина при ОДСН. Пациентов рандомизировали в основную (в дополнение к стандартной терапии назначался дапаглифлозин) или в контрольную (стандартная терапия при ОДСН) группу. За первичную конечную точку было принято развитие острого повреждения почек (ОПП). Включены 200 пациентов (средний возраст 74±12 лет, 51% мужчины). У 31% пациентов был сахарный диабет (СД) 2-го типа. Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 47±14%, у 44,5% ФВ ЛЖ была менее 45%. Медиана уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 5225 [3120; 9743] пг/мл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 51 [38; 64] мл/мин/1,73 м ² .
<i>Результаты</i>	Внутрибольничная смертность составила 6,5%. При анализе динамики снижения массы тела выявлены статистически значимые различия (4 200 [2 925; 6 300] г против 3 000 [1 113; 4 850] г; p=0,011) в пользу группы дапаглифлозина. Необходимость в увеличении суточной дозы фуросемида и добавления диуретических препаратов другого класса (тиазидов или ацетазоламида) не различалась между группами, однако медиана дозы фуросемида за период пребывания в стационаре оказалась меньше в группе дапаглифлозина (80 [67; 120] мг против 102 [43; 120] мг; p=0,016). Через 48 ч после рандомизации отмечено статистически значимое снижение СКФ в группе дапаглифлозина (-5,5 [-11; 3] мл/мин/1,73 м ²) по сравнению с группой контроля (-0,3 [-4; 5] мл/мин/1,73 м ² ; p=0,012). Несмотря на это, при выписке СКФ между группами не различалась (51 [41; 66] мл/мин/1,73 м ² и 49 [38; 67] мл/мин/1,73 м ² соответственно; p=0,84). В группе дапаглифлозина по сравнению с контрольной группой не наблюдалось увеличения частоты эпизодов ОПП (13 и 9,4% соответственно; p=0,45).
<i>Заключение</i>	Применение дапаглифлозина при ОДСН связано с более выраженным снижением массы тела и меньшими средними дозами петлевых диуретиков за период пребывания в стационаре, не сопровождаясь клинически значимым ухудшением функции почек.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая сердечная недостаточность; кардиоренальный синдром; острая декомпенсация сердечной недостаточности; фармакология; сердечно-сосудистые заболевания; дапаглифлозин
<i>Для цитирования</i>	Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Nikiforova T.V., Dimchishina A.S., Soboleva T.V., Shklyarov A.M. et al. The use of Dapagliflozin in Acute Decompensated Heart Failure: Results of the Randomized Study. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(8):11–18. [Russian: Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Никифорова Т.В., Дымчишина А.С., Соболева Т.В., Шкляр А.М. и др. Применение дапаглифлозина при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного исследования. <i>Кардиология</i> . 2023;63(8):11–18].
<i>Автор для переписки</i>	Чарая Кристина Вахтанговна. E-mail: charaya9716@gmail.com

Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) служит одной из ведущих причин госпитализаций и характеризуется неблагоприятным прогнозом [1]. Основой лечения при ОДСН является применение петлевых диуретиков, однако у 30% пациентов не удается достичь достаточного уменьшения застойных явлений вследствие развития кардиоренального синдрома (КРС). Под термином «острый КРС», или КРС I ти-

па, подразумевается острое повреждение почек (ОПП), возникшее из-за ухудшения функции сердца, проявляющееся снижением функции почек и развитием резистентности к диуретикам [2].

Гипогликемические пероральные средства – ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2i) – продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности и риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности

сти (XCH) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3]. В настоящее время доступны результаты двух исследований применения SGLT2i у пациентов с XCH со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) без СД 2-го типа. В исследовании DAPA-HF (The Study to Evaluate the Effect Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Chronic Heart Failure) [4] оценивалась эффективность дапаглифлозина в комбинации с рекомендуемой при XCH медикаментозной терапией, в исследовании EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction) [5] – эмпаглифлозина. В обоих исследованиях продемонстрировано уменьшение числа госпитализаций по поводу XCH и сердечно-сосудистой смертности при применении SGLT2i независимо от наличия СД 2-го типа [6].

Несмотря на успехи в применении SGLT2i при XCH, вопрос об использовании препаратов этой группы при ОДСН остается открытым. По данным исследования K. Damman и соавт. [7], эмпаглифлозин не влиял на одышку, уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и ответ на диуретическую терапию при ОДСН, однако был безопасен и снижал смертность и частоту повторных госпитализаций в течение 60 дней после выписки.

Одним изстораживающих факторов при назначении SGLT2i является временное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдаемое при начале приема препаратов этой группы [7], что может быть связано с худшим прогнозом [8].

Цель

Оценка влияния SGLT2i на функцию почек у пациентов с ОДСН.

Материал и методы

Открытое контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе стационара скорой помощи в период с 06.12.2020 г. по 01.11.2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Диагноз ОДСН ставили на основании наличия застойных явлений (отек легких, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, периферические отеки, набухание шейных вен, гепатомегалия, асцит, гепатоюгулярный рефлюкс) и необходимости внутривенного введения петлевых диуретиков. Диагноз подтверждали данными эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ <50%) или критериями диастолической дисфункции ЛЖ (соотношение максимальной скорости митрального потока к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу

($E/e' > 14$); индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²; максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с) [9] и наличием расширенной нижней полой вены, не коллабирующей при вдохе.

Критерии включения:

Клинически диагностированная ОДСН, необходимость внутривенного введения петлевых диуретиков в первые сутки госпитализации, возраст > 18 лет. Пациентов включали в исследование после подписания ими информированного согласия.

Критерии исключения:

- 1) Кардиогенный шок (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. в течение более 30 мин, среднее артериальное давление менее 65 мм рт. ст. в течение более 30 мин или необходимость в вазопрессорах для поддержания систолического давления ≥ 90 мм рт. ст.; признаки критической гипоперфузии органов – измененный психический статус, холодные кожные покровы, снижение темпа диуреза < 30 мл/ч, уровень лактата крови > 2 ммоль/л);
- 2) Активный инфекционный процесс в мочевыводящих путях;
- 3) Наличие в анамнезе СД 1-го типа, эпизодов диабетического кетоацидоза или гипогликемии, потребовавших срочного медицинского вмешательства;
- 4) Ритм электрокардиостимулятора (ЭКС) $> 20\%$ в сутки;
- 5) Терапия любым препаратом из группы SGLT2i, проводимая регулярно в течение 1 мес до госпитализации;
- 6) Потенциально обратимые причины сердечной недостаточности, такие как воспалительные заболевания миокарда, перикардит, миксомы предсердий, анемия, гипер- и гипотиреоз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), если с момента развития острого инфаркта миокарда (ИМ) прошло менее 1 мес; миокардиальная недостаточность как компонент полиорганной недостаточности, пороки сердца;
- 7) СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI);
- 8) Индивидуальная непереносимость компонентов препаратов;
- 9) Печеночная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью);
- 10) Психическое заболевание (неспособность подписать информированное согласие);
- 11) Беременность, грудное вскармливание.

Протокол исследования

Скрининг и включение проводили в первые 24 ч госпитализации. Пациентов рандомизировали методом конвертов. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии получали дапаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты группы контроля получали стандартную терапию ОДСН, основу которой составляло внутривенное введение петлевых диуретиков [10].

Внутривенное введение 40 мг фуросемида допускалось не позднее чем в первые 24 ч с момента поступления (при условии, что пациент ранее не получал регулярно петлевые диуретики). Если в течение 1 мес до госпитализации проводилась регулярная терапия петлевыми диуретиками, суточную дозу увеличивали более чем в 2 раза с переходом на внутривенное введение.

Клиническое состояние пациентов и биохимические данные (креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота и электролиты) оценивали при рандомизации, спустя 48 ч после рандомизации и при выписке. В качестве показателя эффективности диуретической терапии за период пребывания в стационаре оценивали динамику массы тела каждое утро натощак.

Первичная конечная точка

Развитие ОПП – уровень креатинина в крови $\geq 26,4$ мкмоль/л в течение 48 ч (KDIGO) [11].

Вторичные конечные точки

Смерть за период пребывания в стационаре. Развитие резистентности к диуретикам (необходимость увеличения суточной дозы фуросемида более чем в 2 раза по сравнению с исходной или же необходимость добавления диуретических препаратов другого класса [12]). Снижение массы тела за период пребывания в стационаре. Повторная госпитализация или смерть по любой причине в течение 30 дней после выписки.

Наблюдение после выписки

Через 30 дней после выписки проводили телефонный опрос пациентов или их родственников, при котором выясняли случаи повторных госпитализаций и смерти.

Включено 200 пациентов (94 – в группу дапаглифлозина, 106 – в группу контроля). Средний возраст 74 ± 12 лет, 51% мужчины. Средняя ФВ ЛЖ $47 \pm 14\%$, у 44% пациентов ФВ ЛЖ сохранна, у 44,5% была менее 45%. Ишемический генез ХСН был выявлен у 48% пациентов. У 31% пациентов в анамнезе указан СД 2-го типа. Медиана уровня NT-proBNP составила 5225 [3120; 9743] пг/мл. СКФ достигала $51 [38; 64]$ мл/мин/1,73 м².

У 58% пациентов в анамнезе имелись повторные госпитализации по поводу ХСН. Сформированные группы сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам (табл. 1).

Статистический анализ

Все количественные переменные проверяли на наличие нормального распределения при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывали средним значением и стандартным отклонением. В случае, если распреде-

Таблица 1. Исходные характеристики обследованных больных

Характеристика	Группа дапаглифлозина	Контрольная группа	p
Возраст, годы	73±12	75±12	0,13
Мужской пол, n (%)	53 (56)	49 (48)	0,15
ХСН в анамнезе, n (%)	60 (64)	56 (53)	0,12
Инфаркт миокарда, n (%)	44 (47)	49 (48)	0,93
ЧКВ, n (%)	21 (22)	15 (15)	0,13
АКШ, n (%)	4 (4)	5 (5)	0,88
СД 2-го типа, n (%)	27 (29)	35 (34)	0,61
Глюкоза, ммоль/л	7,4±3	7,5±3	0,78
Артериальная гипертензия, n (%)	90 (96)	101 (99)	0,88
Мерцательная аритмия, n (%)	61 (65)	72 (71)	0,65
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	3 (3,2)	5 (4,7)	0,58
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	52 [39; 77]	48 [37; 60]	0,07
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	30 (32)	40 (38)	0,39
Анемия, n (%)	47 (50)	61 (58)	0,29
Плевральный выпот, n (%)	56 (60)	70 (72)	0,34
Отечный синдром, n (%)	56 (60)	70 (69)	0,34
САД, мм рт. ст.	131±16,5	130±18	0,28
ДАД, мм рт. ст.	79±8,5	79±9,6	0,98
ЧСС, уд./мин	94±19	98±22	0,14
Амбулаторная терапия			
Ингибиторы АПФ/БРА, n (%)	71 (76)	72 (71)	0,23
Бета-адреноблокаторы, n (%)	61 (65)	65 (64)	0,6
Спиронолактон, n (%)	44 (47)	37 (36)	0,087
Петлевые диуретики, n (%)	59 (63)	55 (54)	0,12
ЭхоКГ			
ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, n (%)	40 (42,5)	47 (44)	0,065
ФВ ЛЖ 41–49%, n (%)	14 (15)	25 (24)	0,12
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	40 (42,5)	34 (32)	0,13
Средняя ФВ ЛЖ, %	45±15	48±14	0,15

АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ингибиторы АПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭхоКГ – эхокардиография.

Таблица 2. Динамика СКФ у пролеченных больных

Параметр	Группа дапаглифлозина	Контрольная группа	p
Динамика СКФ (рандомизация; 48 ч после рандомизации), мл/мин/1,73 м ²	-5,5 (-11; 3)	-0,3 (-4; 5)	0,012
Динамика СКФ (48 ч после рандомизации; день выписки), мл/мин/1,73 м ²	-1 (-5,6; 7,6)	2 (-3,75; 7)	0,3
Динамика СКФ (поступление; день выписки), мл/мин/1,73 м ²	-5 (-15; 4)	4,25 (1,25; 8,5)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м²			
• при рандомизации	52 [39; 77]	48 [37; 60]	0,07
• через 48 ч после рандомизации	50 [42; 67]	48 [38; 68]	0,24
СКФ при выписке	51 [41; 66]	49 [38; 67]	0,84

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ление отличалось от нормального, его описывали медианой и межквартильным размахом между 25-м и 75-м перцентилями и сравнивали при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовали критерий t Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения применяли критерий хи-квадрат или критерий Фишера. Для статистического анализа использовали SPSS 22.0 for Windows (SPSS Inc., Чикаго, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходы госпитализации

Внутрибольничная смертность составила 6,5%: умерли 7 (7,4%) пациентов в контрольной группе и 6 (5,6%) в группе дапаглифлозина ($p=0,26$).

По итогам анализа динамики снижения массы тела выявлены статистически значимые межгрупповые различия (4200 г [2925; 6300;] vs 3000 г [1113; 4850]; $p=0,011$) в пользу группы дапаглифлозина.

Необходимость увеличения суточной дозы фуросемида и добавления диуретических препаратов другого класса (тиазидов или ацетазоламида) не различалась между группами ($p=0,3$ и $0,6$ соответственно). Кроме того, не выявлены различия по частоте развития резистентности к диуретикам – 24 (26%) и 32 (30%) в группе дапаглифлозина и в группе контроля соответственно ($p=0,46$). Несмотря на это, применение дапаглифлозина было связано с меньшими дозами фуросемида за период пребывания в стационаре (80 мг [67; 120] по сравнению с 102 мг [43; 120]; $p=0,016$).

На момент рандомизации СКФ в группе дапаглифлозина и в контрольной группе составила 52 [39; 77] мл/мин/1,73 м² и 48 [37; 60] мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,07$). Через 48 ч отмечено снижение СКФ в группе дапаглифлозина (-5,5 [-11; 3] мл/мин/1,73 м²) по сравнению с контрольной груп-

пой (-0,3 [-4; 5] мл/мин/1,73 м²; $p=0,012$), что не сопровождалось статистически значимыми межгрупповыми различиями по СКФ (50 [42; 67] мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и 48 [38; 68] мл/мин/1,73 м² в группе контроля; $p=0,24$). К моменту выписки СКФ в группе дапаглифлозина и группе контроля также не различались (51 [41; 66] мл/мин/1,73 м² и 49 [38; 67] мл/мин/1,73 м² соответственно; $p=0,84$). Снижение СКФ за период пребывания в стационаре оказалось статистически значимым в группе дапаглифлозина (-5 [-15; 4] мл/мин/1,73 м² по сравнению с 4,25 [1,25; 8,5] мл/мин/1,73 м²; $p=0,02$; табл. 2).

В основной группе по сравнению с контрольной не наблюдалось эпизодов ухудшения функции почек (повышение уровня креатинина крови на $\geq 26,4$ мкмоль/л в течение 48 ч – 13 и 9,4% соответственно; $p=0,45$). Отмена дапаглифлозина из-за снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² потребовалась у 23 (11,5%) пациентов с последующим возобновлением терапии после нормализации уровня креатинина у 14 (60%).

Таблица 3. Исходы госпитализации

Параметр	Группа дапаглифлозина	Контрольная группа	p
Число летальных исходов, n (%)	7 (7,4)	6 (5,6)	0,26
Смерть в течение 30 дней, n (%)	13 (14)	18 (17)	0,54
Повторная госпитализация в течение 30 дней, n (%)	24 (24,5)	30 (28)	0,66
Резистентность к диуретикам, n (%)	24 (26)	32 (30)	0,46
Увеличение дозы фуросемида, n (%)	15 (16)	23 (22,5)	0,3
Добавление диуретиков другого класса, n (%)	13 (14)	12 (11,8)	0,6
Дозы фуросемида за время госпитализации, мг	80 [67; 120]	102 [43; 120]	0,016
Ухудшение функции почек, n (%)	12 (13)	10 (9,4)	0,45
Динамика массы тела, г	4200 [2925; 6300;]	3000 [1113; 4850]	0,011

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНФВ#1-3



↓ 26%
Снижает риск СС смерти или госпитализаций по поводу СН^{*,3}
(ОР 0,74, 95% ДИ (0,65–0,85), p < 0,001, NNT = 21)

↓ 18% Снижает риск СС смерти^{3**}
(ОР 0,82, 95% ДИ (0,69–0,98))

↓ 30% Снижает риск госпитализаций^{3**}
(ОР 0,70, 95% ДИ (0,59–0,83))

ДОСТУПЕН В ЛЬГОТЕ



¹ Имеется в виду сочетание характеристик: снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF (ОР 0,82, 95% ДИ (0,69–0,98)) и отсутствие необходимости титрации дозы дапаглифлозина у пациентов с СНФВ, вне зависимости от наличия у пациентов СД².

- 1 таблетка 10 мг¹**
- 1 раз в сутки¹**
- без титрации¹**
- включен в ЖНВЛП⁴, в рекомендации² и стандарты⁵ по ХСН**

ФОРСИГА, 10 мг (Дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORXIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, когда применение инсулина невозможно ввиду непереносимости комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ПП1-1) эскапидной пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; сахарной диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска¹ для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. * возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (HFr) функциональный класс по классификации NYHA со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСВФ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Преположение. Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека дапаглифлозина или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКВ (рСВФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). Терминальная стадия почечной недостаточности, префузия проведения диализа (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). Наличие тяжелой переносимости, тошноты, диареи, запора, головной боли, головокружения, отека. Беременность и период грудного вскармливания. * Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). * Состояние: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекция мочевыводящих путей, повышение показателя гемоглобина. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан. В случае диагностики беременности терапии дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Независимо, применяет ли дапаглифлозин или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденного младенца. Дапаглифлозин противопоказан при грудном вскармливании. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ПП1-1 – эскапидной пролонгированного действия, в комбинации с метформин, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Сахарная комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД 2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Любоное

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Важная гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозина нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/1000$), $< 1/1000$, нечасто ($\geq 1/10000$), $< 1/10000$, очень редко ($< 1/10000$) и неизвестной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции; инфекция мочевыводящих путей; част* – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекции; баланит; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина); част* – снижение ОЦК; часто – жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто* – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: част* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: част* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: част* – диурез, полиурия; нечасто* – инстирия. Лабораторные и инструментальные данные: част* – дислипидемия H, повышение значения гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто* – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. а) Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. b) Соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. c) Связывающий, баланит и связанные с ним генитальные инфекции: вульвовагинит, например, следующие заранее определенные предопределяющие термины: вульвовагинальный грибовидный кандидоз, вагинальная инфекция, баланит, трихомоноз; инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз; инфекция половых органов у мужчин, инфекция полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределяющие термины, перечисленные в порядке убывания частоты инфекции мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями вида Escherichia, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, трихомит, уретрит; инфекция почек и простаты. d) Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предопределяющие термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия. e) Полиурия включает предопределяющие термины: полиактурия, полиурия и увеличение диуреза. f) Среднее изменение значения гемоглобина от исходных значений составляет 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гемоглобина $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получающих дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получающих плацебо. Среднее изменение значений гемоглобина в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и в группе плацебо, соответственно, составило: общий гемоглобин 2,5% по сравнению с 0,0%; гемоглобин-ПНВ 0,6% по сравнению с 0,2%; гемоглобин-ЛНН 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. JH Отмечена при постстратификационном наблюдении. Силь включает следующие предопределяющие термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: силь генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований: группа, получающая дапаглифлозин: n=593; контрольная группа: n=3403. Частота развития сыпи была схожей у пациентов, получающих дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует характерной частоте сыпи. * Отмечены у $\geq 20\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо, и на $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС – сердечно-сосудистый, СН – сердечная недостаточность, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2 типа.
¹ Включая неспецифические обращения по причине СН. ** Компонент первичной конечной точки эффективности в исследовании DAPA-HF.
² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г. 21.08.2014. 2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21):1995-2008. 4. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 273н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (длительности, лечебной и дистанционной наблюдении)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714). 6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 сентября 2022 № 10-н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение коронарного кровотока, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний" (https://regulation.gov.ru/projects/5f4a104e-113.2022#pr=113180 (эл. ресурс, дата доступа 03.10.2022)).

За время наблюдения ни у одного из пациентов не выявлено тяжелой гипогликемии, диабетического кетоацидоза и случаев мочеполовых инфекций.

Посредством телефонного опроса удалось собрать сведения у 187 (94%) пациентов (96% в группе дапаглифлозина и 92% в группе контроля). Число летальных исходов в течение 30 сут в группе дапаглифлозина и в группе контроля составило 13 (14%) и 18 (17%) соответственно ($p=0,54$); число повторных госпитализаций – 24 (24,5%) и 30 (28%) соответственно ($p=0,66$). Информация по исходам госпитализации и 30-дневному прогнозу представлена в табл. 3.

Обсуждение

Снижение ответа на диуретики и ухудшение функции почек как проявление КРС значительно ограничивает возможности лечения пациентов с ОДСН [13]. Подходом к преодолению резистентности к диуретикам является применение высоких доз фуросемида, что у таких пациентов связано с худшим прогнозом. С целью облегчения симптомов перегрузки жидкостью могут использоваться диуретические препараты других классов (тиазидные, тиазидоподобные диуретики и ингибиторы карбоангидразы), однако результат их сочетанного применения с петлевыми диуретиками ограничивается увеличением диуреза без улучшения прогноза [14].

Наши результаты свидетельствуют об улучшении ответа на диуретическую терапию в группе дапаглифлозина. Во-первых, в группе дапаглифлозина использовались меньшие дозы фуросемида. Во-вторых, применение дапаглифлозина было связано с более выраженным снижением массы тела пациентов. При этом увеличение динамики массы тела за период пребывания в стационаре было показано в недавно опубликованном исследовании EMPULSE (Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure), в котором оценивалась эффективность применения эмпаглифлозина при ОДСН [15].

Снижение СКФ через 48 ч после начала приема дапаглифлозина было ожидаемым, хоть и явилось основной причиной отмены препарата. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о снижении СКФ при инициации SGLT2i [7]. В исследовании E. Voorsma и соавт. [16] добавление SGLT2i к рекомендованной при ОДСН терапии также было ассоциировано со снижением СКФ в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо на 4-е сутки пребывания в стационаре. По-видимому, снижение СКФ связано с несколькими факторами: во-первых, благодаря ингибированию в проксимальном извитом канальце реабсорбции натрия повышается его доставка к *macula densa*,

что приводит к увеличению высвобождения аденозина, который вызывает сужение приносящей почечной артериолы. Во-вторых, благодаря блокаде реабсорбции глюкозы с натрием снижается клубочковая гипертензия. Возникающее при этом снижение СКФ и фильтрационной фракции манифестирует как снижение СКФ с последующей ее стабилизацией [17]. В нашем исследовании уже к моменту выписки из стационара СКФ в группе дапаглифлозина и группе контроля не различалась. Как в исследовании K. Damman и соавт. [7], так и в исследовании EMPULSE [15], применение SGLT2i не было связано с увеличением частоты развития ОПП, что подтверждается и нашими данными.

На момент проведения исследования дапаглифлозин в отсутствие СД 2-го типа был рекомендован только при ФВ ЛЖ <40%. Несмотря на это, в наше исследование пациенты включались независимо от уровня ФВ ЛЖ. Это решение было принято, во-первых, в соответствии с парадигмой ведущей роли воспаления в патогенезе СНсФВ, где SGLT2i может принести пользу за счет блокады рецепторов NH1 [18]. Во-вторых, было показано, что SGLT2i улучшает диастолическую функцию ЛЖ [19]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин также снижал число повторных госпитализаций и смертность у пациентов с СД 2-го типа независимо от ФВ ЛЖ [20]. В-третьих, независимо от ФВ ЛЖ основой лечения при ОДСН является терапия диуретиками [2], при этом могут быть полезны натрийуретические свойства SGLT2i [3].

Несмотря на то что в целом наше исследование сходно по дизайну с исследованием EMPULSE [15], есть некоторые различия, которые могли повлиять на результаты: во-первых, мы включали пациентов в течение первых 24 ч от момента поступления в стационар, в то время как в исследовании EMPULSE рандомизация и включение проходили со 2-х по 5-е сутки госпитализации. Во-вторых, одним из критериев включения в исследование EMPULSE служили стабильные дозы петлевых диуретиков в течение 6 ч до рандомизации. У нас нет критерия относительно стабильности доз.

Средняя ФВ ЛЖ в нашем исследовании составила 47%, у 44% пациентов ФВ ЛЖ была сохранна. Таким образом, набранная нами популяция отличается от таковой в исследованиях K. Damman и соавт. [7] и EMPULSE [15], где средняя ФВ ЛЖ составила 36 и 31%, соответственно. Возможно, это объясняет разницу в полученных результатах. Косвенным свидетельством того, что значения ФВ ЛЖ в набранной нами популяции пациентов могли отразиться на исходах исследования, могут быть и результаты применения SGLT2i у пациентов с ХСН стабильного течения. Так, в недавно опубликованном исследовании, включившем пациентов с ФВ ЛЖ

≥40%, в группе эмпаглифлозина продемонстрировано снижение комбинированного показателя общей смертности и частоты госпитализаций по поводу ОДСН [21]. Полученные результаты, однако, в первую очередь определялись сокращением числа госпитализаций, а не смертей. Важно, что у 12,5% из набранных нами пациентов ФВ ЛЖ была выше 65%. Согласно объединенному анализу [22], влияние эмпаглифлозина на исходы у пациентов с ХСН было значимым и сопоставимым при ФВ ЛЖ <65%, ослабляясь при более высокой ФВ ЛЖ.

В нашем исследовании не выявлены различия по госпитальному прогнозу между группами. В рамках исследования также оценивался 30-дневный прогноз после выписки. Число летальных исходов и госпитализаций оказалось меньше в группе дапаглифлозина, однако на полученной выборке разница не была значимой ($p=0,54$ и $p=0,66$ соответственно). Таким образом, мы не выявили, что дапаглифлозин улучшает прогноз при ОДСН. Принимая во внимание, что почти у 44% набранных нами пациентов ФВ ЛЖ превышала 50%, и учитывая недавно опубликованное исследование с СНсФВ [21], можно предположить, что наши результаты во многом были определены популяцией пациентов. В то же время наши результаты согласуются с имеющимися в настоящее время данными о влиянии SGLT2i на прогноз пациентов с ОДСН после выписки: в исследовании K. Damman и соавт. [7] разница по числу повторных госпитализаций и летальных исходов была достигнута на 60-е сутки после выписки из стационара, в исследовании EMPULSE [15] – на 90-е.

Ограничения исследования

Небольшое число пациентов ограничивает мощность исследования. Поскольку в исследование не включались пациенты со СКФ <30 мл/мин/1,73 м², а также нуждающиеся во внутривенном применении инотропных

и сосудорасширяющих препаратов, результаты не могут быть применены к общей популяции пациентов с ОДСН. Исследование не было плацебо-контролируемым.

Несмотря на то что у 26% пациентов была ФВ ЛЖ <35%, среди них не было тех, кто принимал ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина на амбулаторном этапе лечения, а также пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором и кардиоресинхронизирующей терапией.

Из-за отсутствия стандартизированного протокола лечения решение о дозировках диуретических препаратов было оставлено на усмотрение лечащего врача. Продолжительность пребывания в стационаре была сокращена из-за пандемии COVID-19. Поскольку протокол исследования не включал клиническое обследование пациентов после выписки, у нас нет данных о лабораторных изменениях и клиническом состоянии пациентов после выписки.

Заключение

Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности связано с более выраженным снижением массы тела и меньшими дозами петлевых диуретиков за время пребывания в стационаре. В группе дапаглифлозина не отмечено увеличения частоты острого повреждения почек.

Для подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее изучение применения SGLT2i при острой декомпенсации сердечной недостаточности на более широкой выборке пациентов.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):7. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2
2. Funahashi Y, Chowdhury S, Eiwaz MB, Hutchens MP. Acute Cardiac Renal Syndrome: Models and Heart-Kidney Connectors. *Nephron*. 2020;144(12):629–33. DOI: 10.1159/000509353
3. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5863. DOI: 10.3390/ijms22115863
4. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(5):665–75. DOI: 10.1002/ehf.1432
5. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
6. Ferrannini G, Savarese G, Rydén L. Sodium-glucose transporter inhibition in heart failure: from an unexpected side effect to a novel treatment possibility. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;175:108796. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108796
7. 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
8. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TDJ, Cleland JGF et al. Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(8):599–608. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventric-

- ular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–60. DOI: 10.1093/ehjci/jew082
10. 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
 11. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179–84. DOI: 10.1159/000339789
 12. Vaduganathan M, Kumar V, Voors AA, Butler J. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015;13(10):1075–8. DOI: 10.1586/14779072.2015.1087313
 13. Tang WHW, Kiang A. Acute Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: from Dogmas to Advances. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(11):143. DOI: 10.1007/s11886-020-01384-0
 14. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M et al. Acetazolamide to increase natriuresis in congestive heart failure at high risk for diuretic resistance. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(11):1415–22. DOI: 10.1002/ejhf.1478
 15. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. *Circulation*. 2022;146(4):279–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725
 16. Boorsma EM, Beusekamp JC, Maaten JM, Figarska SM, Danser AHJ, Veldhuisen DJ et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(1):68–78. DOI: 10.1002/ejhf.2066
 17. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annual Review of Physiology*. 2021;83(1):503–28. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920
 18. Bayes-Genis A, Iborra-Egea O, Spitaleri G, Domingo M, Revuelta-López E, Codina P et al. Decoding empagliflozin's molecular mechanism of action in heart failure with preserved ejection fraction using artificial intelligence. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12025. DOI: 10.1038/s41598-021-91546-z
 19. Tadic M, Sala C, Saeed S, Grassi G, Mancia G, Rottbauer W et al. New anti-diabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Failure Reviews*. 2022;27(4):1137–46. DOI: 10.1007/s10741-021-10106-9
 20. Savarese G, Uijl A, Lund LH, Anker SD, Asselbergs FW, Fitchett D et al. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(8):888–95. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.05.012
 21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
 22. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43(5):416–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab798