

Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации

Голубовская Д.П.^{1*}, Каретникова В.Н.^{1,2}, Осокина А.В.²,
Олейник И.Р.², Барбараш О.Л.^{1,2}

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель. Оценка безопасности, клинических и гемодинамических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) с первых суток госпитализации при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности.

Материал и методы. В проспективное, сравнительное, рандомизированное исследование включено 46 пациентов, поступивших в стационар в связи с ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности. Включение в исследование и рандомизация к приему эмпаглифлозина проводилась в первые 24 ч от момента поступления в стационар. Основная группа (n=23) с первых суток госпитализации и весь дальнейший период наблюдения принимала эмпаглифлозин в суточной дозе 10 и 25 мг (для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) дополнительно к базисной терапии. Группа контроля (n=23) получала стандартную терапию без глифлозинов. Период наблюдения составил 3 мес. и включал 3 контрольные точки: 1-е сутки госпитализации, 7-12-е сутки, 3-й месяц наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-anamnestических и инструментальных данных.

Результаты. В госпитальный период к 7-12-м сут. только в основной группе отмечено улучшение всех клинических показателей (p<0,01), увеличение темпа диуреза (p<0,01), снижение суточной дозы парентерального диуретика фуросемида с 54 мг до 26 мг (p<0,01). Снижение систолического артериального давления (САД) происходило в обеих группах (p<0,01), однако более выражено было в группе контроля [с 141 (110; 160) до 110 (90; 120) мм рт.ст.] по сравнению с основной группой [с 140 (120; 160) до 120 (110; 130) мм рт.ст.]. По данным эхокардиографии в основной группе отмечено уменьшение индексированного объема правого предсердия, конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) и систолического давления в легочной артерии, увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ (p<0,05). В группе сравнения отмечено только увеличение КСО ЛЖ (p=0,04). Показатель индексированного объема левого предсердия не проявил значимой динамики в основной группе (p=0,79), однако продемонстрировал существенное снижение во 2-й и 3-й контрольных точках по сравнению с группой контроля (p=0,01 и p=0,02). Осложнений, на фоне приема эмпаглифлозина, не отмечено: отсутствовали эпизоды гипотонии (САД <90 мм рт.ст.), гипогликемии, острог о повреждения почек.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОДСН вне зависимости от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ, а также учитывая клинические (более интенсивная положительная динамика клинических симптомов ОДСН) и гемодинамические (плавное снижение САД, усиление диуретического эффекта) эффекты эмпаглифлозина, следует рассматривать данный препарат как эффективное и безопасное дополнение к основной терапии с первых суток госпитализации у пациентов со стабильными показателями гемодинамики.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, острая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, эффективность, безопасность.



Для цитирования: Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(2):126-133. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-02. EDN ROFUYO

Clinical Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients with Acute Heart Failure from the First Day of Hospitalization

Golubovskaya D.P.^{1*}, Karetnikova V.N.^{1,2}, Osokina A.B.², Oleinik I.P.², Barbarash O.L.^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. Evaluation of the safety, clinical and hemodynamic effects of empagliflozin in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) from the first day of hospitalization in the absence of signs of hemodynamic instability.

Material and methods. A prospective, comparative, randomized study included 46 patients admitted to the hospital in connection with ADHF in the absence of signs of hemodynamic instability. Inclusion in the study and randomization to receive empagliflozin was carried out in the first 24 hours from the moment of admission to the hospital. The main group (n=23) from the first day of hospitalization and the entire subsequent follow-up period took empagliflozin at a daily dose of 10 and 25 mg (for patients with type 2 diabetes mellitus) in addition to basic therapy, the control group (n=23) received standard therapy without gliflozines. The observation period was 3 months and included 3 control points: 1st day of hospitalization, 7th-12th day, 3rd month of observation. Clinical, anamnetic and instrumental data were evaluated at all control points.

Results. In the hospital period, by the 7th-12th day, only in the main group there was an improvement in all clinical indicators (p<0.01), an increase in the rate of diuresis (p<0.01), a decrease in the daily dose of the parenteral diuretic furosemide from 54 mg to 26 mg (p<0.01). A decrease in systolic blood pressure (SBP) occurred in both groups (p<0.01), but it was more pronounced in the comparison group [from 141 (110; 160) to 110 (90; 120) mm Hg] compared to the main group [from 140 (120; 160) to 120 (110; 130) mm Hg]. According to echocardiography data in the main group, there was a decrease in the indexed volume of the right atrium, the end-systolic volume of the left ventricle (LV ESV) and systolic pressure in the pulmonary artery, an increase in the LV ejection fraction (LV EF) (p<0.05). In the comparison group, only an increase in LV ESV was noted (p=0.04). The index of the indexed volume of the left atrium did not show significant dynamics in the main group (p=0.79), but showed a significant decrease

in the 2nd and 3rd control points compared to the control group ($p=0.01$ and $p=0.02$). Complications, against the background of taking empagliflozin, were not noted: there were no episodes of hypotension (SBP <90 mm Hg), hypoglycemia, acute kidney injury.

Conclusion. The results obtained indicate the safety of empagliflozin in patients with ADHF, regardless of the status of carbohydrate metabolism and LV EF, as well as taking into account the clinical (more intense positive dynamics of clinical symptoms of ADHF) and hemodynamic (smooth decrease in SBP, increased diuretic effect) effects of empagliflozin, this drug should be considered as an effective and safe supplement to the main therapy from the first day of hospitalization in patients with stable hemodynamic parameters.

Keywords: empagliflozin, acute heart failure, acute decompensated heart failure, efficacy, safety.

For citation: Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Osokina A.B., Oleinik I.P., Barbarash O.L. Clinical Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients with Acute Heart Failure from the First Day of Hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(2):126-133. DOI:10.20996/1819-6446-2023-03-02. EDN ROFUYO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dasha250695k@mail.ru

Received/Поступила: 09.01.2023

Review received/Рецензия получена: 22.01.2023

Accepted/Принята в печать: 27.01.2023

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет растущее бремя здравоохранения, которое имеет высокую распространенность, частоту госпитализаций и смертность [1, 2]. СН – неуклонно прогрессирующее состояние, которое неизбежно приводит к эпизодам декомпенсаций, пациенты с которой требуют большего внимания и более активной терапии, направленной, прежде всего, на снижение риска летального исхода. Связано это с тем, что после выписки 20-40% пациентов умирают в течение 1 года [3, 4], больше половины повторно госпитализируются в течение 30 дней [5]. Отмечена прямая связь между частотой госпитализаций и смертностью при СН [6]. Поэтому профилактика ее рецидивов позволит увеличить продолжительность жизни, а также улучшить ее качество.

Уже в 2015 г. эмпаглифлозин показал новые возможности лечения пациентов с хронической СН, первоначально на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа [7], позднее вне зависимости от статуса углеводного обмена и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [8-10]. Однако сохранялась инертность в отношении лечения больных с острой СН (ОСН) [11]. В 2021 г. были представлены первые результаты применения эмпаглифлозина у пациентов с ОСН *de novo*/острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) в исследовании EMPULSE [12]. Однако это только начало пути по изменению лечебной тактики при ОСН *de novo*/ОДСН. Остается множество нерешенных вопросов: имеются ли возможности у эмпаглифлозина сократить продолжительность периода острой декомпенсации и сроков диуретической терапии; на какие сутки госпитализации по поводу ОСН безопасно и эффективно инициировать прием препарата; имеется ли потенциал органопротективных эффектов с первых суток лечения и оказывают ли они влияние на риски повторных госпитализаций и смертности от СН после эпизода острого состояния в отда-

ленные периоды (6 и 12 мес.). Ответы на эти вопросы имеют большое значение для определения места и роли глифлозинов в лечении пациентов с ОСН/ОДСН и актуализируют проведение исследований, нацеленных на решение этих вопросов.

Цель исследования – оценить безопасность, клинические и гемодинамические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с ОДСН с первых суток госпитализации при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности.

Материал и методы

Открытое рандомизированное исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». В исследование включено 46 пациентов [35 (75,8%) мужчин, 11 (24,2%) женщин; медиана возраста 63 (53; 67) года], поступивших в стационар в связи с ОДСН. Пациенты были включены в исследование и рандомизированы к приему эмпаглифлозина в первые 24 ч от момента поступления в стационар.

Протокол исследования был одобрен Ученым советом и Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 274 заседания от 27.10.2021). Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Критерии включения: ОДСН, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл у пациентов 50-75 лет и >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет [11], отсутствие признаков гемодинамической нестабильности, возраст от 18 до 85 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Признаками гемодинамической нестабильности являлись следующие характеристики: САД <90 мм рт.ст. и/или

динамика снижения в течение 6-12 ч, олигоанурия (выделение мочи <4 мл/ч), наличие показаний для инотропной поддержки. Критерии исключения: ОСН по причине острого коронарного синдрома, некардиогенный отек легких, тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий, онкологические заболевания, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², СД 1 типа, ранее прием глифлозинов, беременность, тяжелая неврологическая патология.

Распределение пациентов между основной группой (приема эмпаглифлозина) и группой сравнения (без назначения глифлозинов) происходило методом про-

стой рандомизации. Пациенты основной группы (n=23) с первых суток госпитализации и весь дальнейший период наблюдения принимали эмпаглифлозин в суточной дозе 10 и 25 мг (для ряда пациентов с СД 2 типа) дополнительно к базисной терапии. Пациенты группы контроля (n=23) получали назначенную терапию без глифлозинов. В настоящее время период наблюдения составил 3 мес. и включал 3 контрольные точки: 1-е сут. госпитализации, 7-12-е сут. (приблизительные сроки ко дню выписки из стационара), 3-й мес. наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-anamnestических и инстру-

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with acute heart failure/acute decompensated heart failure
Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ОСН/ОДСН

Параметр	Все пациенты (n=46)	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (23,9)	8 (34,8)	3 (13)	0,083
Ожирение, n (%)	25 (54,3)	15 (65,2)	10 (43,5)	0,139
Анемия в анамнезе, n (%)	17 (36,9)	10 (43,5)	7 (30,4)	0,359
Хроническая болезнь почек, n (%)	14 (30,4)	8 (34,8)	6 (26,0)	0,521
Фибрилляция/трепетания предсердий, n (%)	13 (28,3)	5 (21,7)	8 (34,8)	0,257
Имеются показания для трансплантации сердца, n (%)	24 (52,2)	13 (56,5)	11 (47,8)	0,555
Эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе за последние 6 мес., n (%)	18 (39,1)	11 (47,8)	7 (30,4)	0,227
Основная причина развития хронической сердечной недостаточности				
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	29 (63)	16 (69,6)	13 (56,5)	-
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	4 (8,7)	1 (4,3)	3 (13)	-
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	2 (4,3)	0 (0)	2 (8,7)	-
Врожденные (двустворчатый аортальный клапан с формированием стеноза и/или недостаточности тяжелой степени) и/или приобретенные пороки сердца (дегенеративный стеноз аортального клапана тяжелой степени, выраженная недостаточность митрального клапана), n (%)	3 (6,5)	2 (8,7)	1 (4,3)	-
Вторичная кардиомиопатия, n (%)	1 (2,2)	1 (4,3)	0 (0)	-
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	3 (6,5)	0 (0)	3 (13)	-
Основные причины декомпенсации сердечной недостаточности				
Несоблюдение водного режима, n (%)	15 (32,6)	9 (39,1)	6 (26,1)	-
Несоответствующая терапия, n (%)	14 (30,4)	6 (26,1)	8 (34,8)	-
Легочные инфекции (пневмония), n (%)	11 (24,0)	5 (21,7)	6 (26,1)	-
Несоблюдение рекомендаций, n (%)	10 (22,0)	4 (17,4)	6 (26,1)	-
Прием запрещенных препаратов (НПВП и др.), n (%)	6 (13,0)	3 (13)	3 (13)	-
Неконтролируемая АГ, n (%)	4 (8,7)	2 (8,7)	2 (8,7)	-
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	4 (8,7)	3 (13)	1 (4,3)	-
Анемия тяжелой/средней степени тяжести, n (%)	4 (8,7)	2 (8,7)	2 (8,7)	-
Инфекционные заболевания, за исключением легочных инфекций, n (%)	2 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-
Злоупотребление алкоголем, n (%)	2 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-
АГ – артериальная гипертония, ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.				
* – значимость различия между основной и контрольной группами.				

Table 2. Clinical picture of a patient with acute heart failure/acute decompensated heart failure on the 1st day of hospitalization

Таблица 2. Клиническая картина пациентов с ОСН/ОДСН на 1-е сут. госпитализации

Параметр	Все пациенты (n=46)	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p*
Периферические отеки, n (%)	40 (87,0)	19 (82,6)	21 (91,3)	0,333
Одышка, n (%)	39 (84,8)	20 (87,0)	19 (82,6)	0,500
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких, n (%)	24 (52,2)	13 (56,5)	11 (47,8)	0,555
Тахипноэ, n (%)	24 (52,2)	12 (52,2)	12 (52,2)	1,000
Асцит, n (%)	29 (63,0)	13 (56,5)	16 (69,6)	0,359
Хрипы в легких, n (%)	26 (56,5)	13 (56,5)	13 (56,5)	1,000
Потребность в кислороде, n (%)	26 (56,2)	13 (56,5)	13 (56,5)	1,000
Тахикардия, n (%)	22 (48,0)	12 (52,2)	10 (43,5)	0,555
Ритм галопа, n (%)	21 (46,0)	11 (47,8)	10 (43,5)	0,767
Олигурия, n (%)	7 (15,2)	4 (17,4)	3 (13,0)	0,500
Гипотония (САД < 100 мм рт.ст., но не < 90 мм рт.ст.) / низкое ПАД, n (%)	6 (13,0)	3 (13,0)	3 (13,0)	1,000
Похолодание конечностей, n (%)	3 (6,5)	2 (8,7)	1 (4,3)	0,500
Печеночная недостаточность, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Нарушение сознания, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.

* – значимость различия между основной и контрольной группами.

ментальных [электрокардиография, эхокардиография (Эхо-КГ)] данных, оценивалась их динамика с первых суток госпитализации до 3-х мес. наблюдения. В госпитальный период, а именно с первых суток до завершения госпитализации (7-12 сут.), у пациентов в обеих группах оценивались в динамике клинические показатели: асцит, периферические отеки, венозный застой в легких, потребность в кислороде, одышка в покое, САД, гидробаланс (расчетный показатель, который отражает разницу между поступлением жидкости в организм и ее выведением) с оценкой дозы парентерального диуретика (фуросемида). Динамика гидробаланса оценивалась с учетом нескольких контрольных точек: 2, 3, 5, 7-е сут., 7-12-е сут. Оценка динамики дозы диуретика проводилась также по нескольким контрольным точкам: 1, 3, 5, 7, 7-12-е сут.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применялись стандартные методы статистического анализа: U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку; критерий Краскела-Уоллиса применялся для сравнения нескольких независимых групп; критерий Вилкоксона применялся для оценки значимости динамики количественных

признаков в исследуемой выборке; критерий Фишера с двухсторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса был использован для анализа различий частот в двух независимых выборках; расчет медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%) использован для описания центральных тенденций. Уровень значимости «р» принимался < 0,05.

Результаты

При оценке портрета пациента обращало на себя внимание, что анемия встречалась у 36,4%, при этом только у 24,2% больных проводился скрининг на дефицит железа. Ожирение выявлено у 54,5% пациентов. Группы оказались сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам (СД 2 типа, ожирение, анемия, хроническая болезнь почек и др.) и клиническим признакам ОДСН (периферические отеки, асцит, одышка, хрипы в легких и др.) (табл. 1 и 2). При поступлении пациенты (n=46) имели следующие фенотипы: теплый и влажный 94%, холодный и влажный 6%.

Показатели NT-proBNP были выше нормальных значений у всех пациентов, и показали сопоставимость в сравниваемых группах. Уровень NT-proBNP составлял: в основной группе 3040 (2000; 4120) пг/мл, в группе сравнения – 3930 (3110; 4800) пг/мл (p=0,13).

Table 3. Medical treatment at the prehospital and hospital stages (n=46)

Таблица 3. Медикаментозное лечение на догоспитальном и госпитальном этапах (n=46)

Группы препаратов	Догоспитальный этап	Госпитальный этап*
иАПФ/БРА, n (%)	25 (54,3)	45 (98,0)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	28 (61,0)	43 (93,5)
АМКР, n (%)	15 (32,6)	43 (93,5)
Диуретик, n (%)	24 (73,0)	46 (100)
Дигоксин, n (%)	0 (0)	0 (0)
Вазодилатор, n (%)	0 (0)	10 (22,0)
Амиодарон, n (%)	3 (6,5)	19 (41,3)

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.

* – значимость различия между основной и контрольной группами.

В табл. 3 представлена информация о медикаментозной терапии, проводимой на догоспитальном и госпитальном этапах.

Клинические эффекты эмпаглифлозина

При оценке динамики клинических показателей (табл. 4), при их исходной сопоставимости, у пациентов обеих групп в госпитальном периоде отмечена тенденция к улучшению, но статистически значимая положительная динамика всех показателей (асцит, периферические отеки, венозный застой в легких, потребность в кислороде, одышка в покое) была только среди пациентов, принимающих эмпаглифлозин ($p < 0,01$). В группе контроля значимая положительная динамика представлена только уменьшением венозного застоя в малом круге кровообращения по данным рентгенограммы легких и одышки в покое ($p < 0,01$). При сравнении каждого признака между группами только уменьшение количества пациентов с асцитом характеризовалось тенденцией к статистической значимости ($p = 0,053$). Сроки

госпитализации (койко-дни) не имели значимого различия между основной [9 (7; 14) дней] и контрольной [9,5 (8; 13) дней] группами ($p = 0,53$).

Гемодинамические эффекты эмпаглифлозина

Динамика гидробаланса в госпитальном периоде представлена на рис. 1. Изменение гидробаланса привело к значимому снижению дозы парентерального диуретика (фуросемида) только в основной группе: к 7-12 сут. средняя суточная доза фуросемида уменьшилась с 54 мг до 26 мг ($p < 0,01$). В группе пациентов без эмпаглифлозина значимого снижения дозы фуросемида не отмечено (с 64 мг до 62 мг, $p = 0,06$).

Показатели САД в госпитальном периоде значимо снизились в обеих группах: 140 (120; 160) до 120 (110; 130) мм рт.ст. в основной группе ($p < 0,01$) и 141 (110; 160) до 110 (90; 120) мм рт.ст. в группе контроля ($p < 0,01$). Однако снижение САД более выражено в основной группе. Случаев гипотонии отмечено не было.

Влияние эмпаглифлозина на параметры Эхо-КГ

При оценке показателей Эхо-КГ выявлена значимая положительная динамика только в основной группе для следующих показателей: индексированного объема правого предсердия, конечно-систолического объема ЛЖ, ФВ ЛЖ, систолического давления в легочной артерии ($p < 0,05$). В то время как в группе сравнения отмечается значимое увеличение конечно-систолического объема ЛЖ ($p = 0,04$). Индексированный объем левого предсердия не проявил значимой динамики в основной группе ($p = 0,79$), однако продемонстрировал существенные различия во 2-й и 3-й контрольных точках по сравнению с группой контроля ($p = 0,01$ и $p = 0,02$) (табл. 5).

Конечные точки

Летальные исходы в течение 3 мес. наблюдения зарегистрированы у 7 (15,2%) пациентов: у 3 (6,5%)

Table 4. Clinical features of patients with acute heart failure/acute decompensated heart failure on the 1st and 7th-12th days of hospitalization

Таблица 4. Клиническая картина пациентов с ОСН/ОДСН в 1-е и 7-12-е сутки госпитализации

Параметр	Основная группа (n=23)			Группа контроля (n=23)		
	1 сут.	7-12 сут.	p	1 сут.	7-12 сут.	p
Одышка в покое, n	20	0	<0,001	19	7	<0,001
Потребность в кислороде, n	13	4	0,007	13	7	0,074
Венозный застой в легких, n	21	12	0,004	19	9	0,003
Периферические отеки, n	19	7	<0,001	21	16	0,067
Асцит, n	13	4	0,007	16	10	0,074

ОДСН – острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность.

* – значимость различия между основной и контрольной группами.

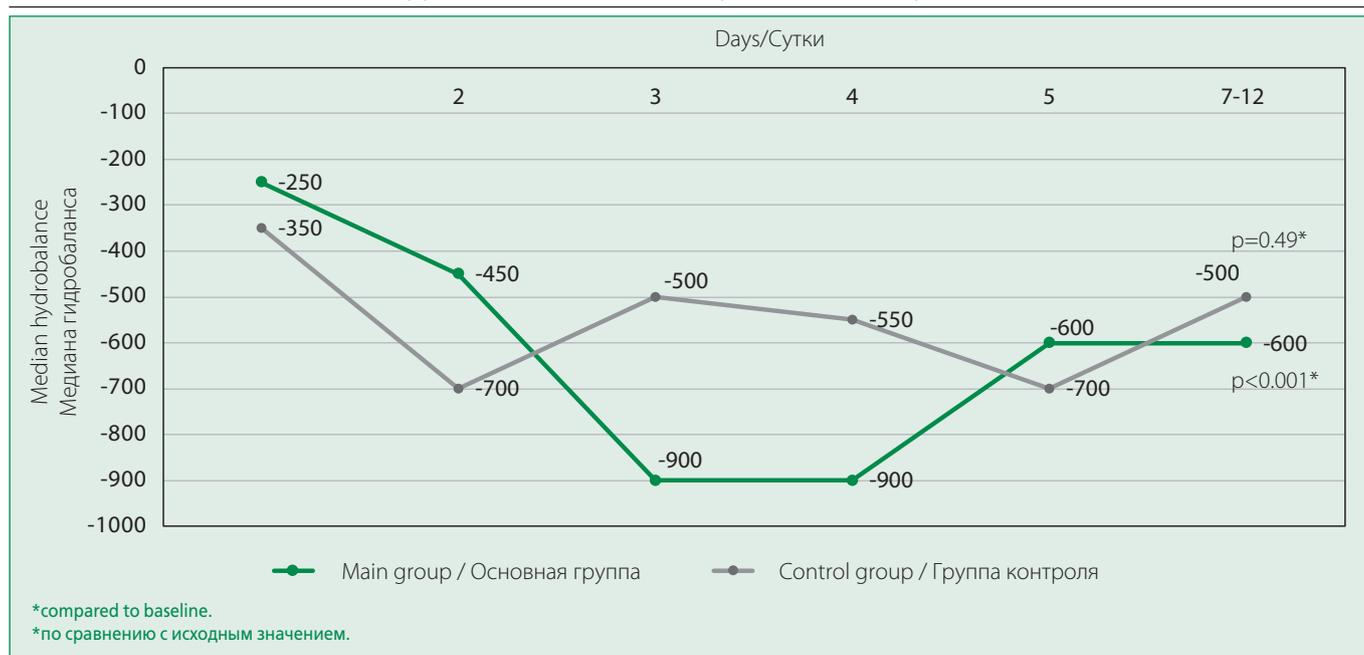


Figure 1. Dynamics of hydrobalance in both groups in the hospital period.

Рисунок 1. Динамика гидробаланса в обеих группах в госпитальном периоде.

основной группы, 4 (8,7%) – из группы сравнения. Все случаи смерти связаны с сердечно-сосудистыми причинами. Частота повторных госпитализаций в течение 3 мес. наблюдения так же не отличалась в обеих группах ($p=0,68$): по 22% в каждой. Осложнений на фоне приема эмпаглифлозина не отмечено: отсутствовали эпизоды гипотонии, гипогликемии, а также значимое снижение скорости клубочковой фильтрации. Побочных эффектов в виде развития генитальных инфекций, инфекций мочевыводящих путей, кетоацидоза, крапивницы, спонтанных переломов и ампутаций нижних конечностей также не выявлено.

Обсуждение

Положительные эффекты эмпаглифлозина по влиянию на смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализаций у пациентов с хронической СН, которые были получены в более ранних исследованиях [7, 9, 10], позволяют рассматривать применение этого препарата у пациентов с ОСН, лечение которых на современном этапе в основном ограничено использованием парентерального диуретика и мерами гемодинамической поддержки, при этом следует подчеркнуть максимально неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз в этой категории пациентов [3, 5, 13]. Для инициации терапии эмпаглифлозином у такой группы больных, необходимо учитывать не только потенциальную эффективность, но и подтвердить безопасность препарата. В проведенном исследовании эмпаглифлозин применялся off-label. Препарат доказал свою безопасность – прежде всего по отсутствию неблагоприятного влияния на гемодинамику и

отсутствие кетоацидоза в первые 24 ч при поступлении в стационар по поводу ОДСН вне зависимости от ФВ ЛЖ и статуса углеводного обмена. Это еще раз доказывает возможность начала терапии эмпаглифлозином в самые ранние сроки госпитализации (в течение 24 ч), что в дальнейшем будет способствовать повышению приверженности к высокоэффективному лечению на амбулаторном этапе [14]. Данный аспект является крайне важным, с учетом полученных данных (см. табл. 3) о несоответствующем актуальным клиническим рекомендациям лечению, которое получали пациенты в период, предшествующий развитию ОДСН и, вероятно, ее провоцирующим. В исследовании EMPULSE эмпаглифлозин также продемонстрировал свою безопасность, но после инициации препарата в более поздние сроки госпитального периода (со 2-5-х сут), после стабилизации состояния [12]. Критерием гемодинамической стабильности в проведенном исследовании меньше, чем в исследовании EMPULSE, что позволяет разнообразить исследуемую группу по тяжести состояния. Еще в одном исследовании (EMPA-RESPONSE-AHF) так же была доказана безопасность препарата у данной категории пациентов, однако не было отмечено положительных клинических эффектов [15], в отличие от нашего исследования. Добавление эмпаглифлозина к основной терапии приводило к значимому увеличению темпа диуреза (с формированием отрицательного гидробаланса) по сравнению с группой контроля ($p<0,01$ против $p=0,49$). Важно отметить, что полученные гемодинамические эффекты эмпаглифлозина привели к улучшению клинического состояния пациентов, что продемонстрировано в виде

Table 5. Dynamics of echocardiography indicators
Таблица 5. Динамика показателей Эхо-КГ

Параметр	Группа основная (n=23)	Группа контроля (n=23)	p
ИО ЛП 1 сут., мл/м ²	57 (48; 73)	79 (51; 101)	0,080
ИО ЛП 7-12 сут., мл/м ²	57 (49; 63)	90 (61; 108)	0,010
ИО ЛП 3 мес., мл/м ²	55 (41; 66)	82 (70; 105)	0,020
p	0,790	0,820	
ИО ПП 1 сут., мл/м ²	57 (42; 69)	69 (44; 102)	0,120
ИО ПП 7-12 сут., мл/м ²	49 (37; 67)	74 (47; 145)	0,070
ИО ПП 3 мес., мл/м ²	43 (34; 51)	46 (36; 72)	0,540
p	<0,001	0,170	
КСО ЛЖ 1 сут., мл	133 (91; 171)	75 (40; 193)	0,390
КСО ЛЖ 7-12 сут., мл	119 (71; 159)	66 (43; 196)	0,580
КСО ЛЖ 3 мес., мл	107 (61; 158)	101 (41; 169)	0,860
p	<0,001	0,040	
ФВ ЛЖ 1 сут., %	33 (20; 47)	43 (27; 51)	0,220
ФВ ЛЖ 7-12 сут., %	38 (25; 48)	44 (28; 58)	0,430
ФВ ЛЖ 3 мес., %	42 (36; 50)	43 (33; 63)	0,830
p	0,030	0,120	
СДЛА 1 сут., мм рт.ст.	52 (44; 56)	47 (41; 56)	0,720
СДЛА 7-12 сут., мм рт.ст.	48 (41; 56)	45 (41; 48)	0,420
СДЛА 3 мес., мм рт.ст.	42 (38; 49)	42 (27; 50)	0,620
p	0,040	0,680	

ИО – индексированный объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПП – правое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса.

быстрого купирования симптомов (см. табл. 4). В группе больных без эмпаглифлозина значимый клинический эффект был только по 2-м признакам – это венозный застой в легких и наличие одышки в покое ($p < 0,05$). Однако это не привело к снижению сроков госпитализации, что может быть связано с малой выборкой пациентов. За счет гемодинамических эффектов эмпаглифлозина, которые не только улучшают клиническое состояние пациентов, в виде уменьшения задержки жидкости, но и способствуют снижению дозы парентерального диуретика ($p < 0,01$). Таким образом, достигалась более быстрая компенсация СН низкими дозами диуретика в группе с эмпаглифлозином, что потенциально улучшает прогноз [16]. Сложно объяснить преимущества глифлозинов уменьшением только внут-

рисосудистого объема, поскольку диуретики в ранее проведенных исследованиях не снижали частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Поэтому было высказано предположение об уменьшении интерстициального объема на фоне приема глифлозинов [17], что подтверждают полученные эффекты эмпаглифлозина: плавное снижение САД ($p < 0,01$), значимое снижение систолического давления в легочной артерии ($p = 0,04$) по данным Эхо-КГ, в отличие от группы контроля. Не исключается и прямое влияние препарата на эндотелий сосудов. Положительные эффекты эмпаглифлозина в виде снижения объемных показателей сердца и увеличения сократительной функции сердца (см. табл. 4) можно объяснить за счет уменьшения преднагрузки (диуретический эффект) и постнагрузки (снижение САД). Однако не исключены и другие механизмы: прямой кардиотропный эффект, влияние на сердечный энергетический обмен. В проведенном исследовании эмпаглифлозин не повлиял на смертность в госпитальном периоде и в течение последующих 3 мес. ($p = 0,52$ и $p = 0,21$), а также не отмечено влияния на частоту повторных госпитализаций по поводу СН в отличие от представленных выше исследований.

Ограничения исследования. Малое количество наблюдений. Представлен фрагмент продолжающегося исследования. Лечение сакубитрилом/валсартаном было рекомендовано на амбулаторном этапе.

Закключение

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОДСН, вне зависимости от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ, а также учитывая клинические (более интенсивная положительная динамика клинических симптомов ОСН) и гемодинамические (плавное снижение САД, усиление диуретического эффекта) эффекты эмпаглифлозина, следует рассматривать данный препарат как эффективное дополнение к основной терапии с первых суток госпитализации.

Отношения и Деятельность. Нет. Исследование проведено при поддержке Кемеровского государственного медицинского университета.

Relationships and Activities. None. The study was performed with the support of the Kemerovo State Medical University.

References / Литература

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, 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 (In Russ.) [Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., 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.
3. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e411-22. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30004-8.
4. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL on behalf of the study group. *Kardiologiya.* 2015;55(5):12-21 (In Russ.) [Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. от имени исследовательской группы. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-ПФ. *Кардиология.* 2015;55(5):12-21].
5. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935-44. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
6. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260-6. DOI:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
10. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
11. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
12. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ehf.2137.
13. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):220-9. DOI:10.1038/nrcardio.2015.14.
14. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015.
15. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713.
16. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(10):1064-9. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.07.011.
17. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):106-16. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30382-X.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Голубовская Дарья Петровна [Daria P. Golubovskaya]
eLibrary SPIN 1921-9600, ORCID 0000-0002-3922-009X
Каретникова Виктория Николаевна [Victoria N. Karetnikova]
eLibrary SPIN 7952-6247, ORCID 0000-0002-9801-9839
Осокина Анастасия Вячеславовна [Anastasiya V. Osokina]
eLibrary SPIN 2459-5993, ORCID 0000-0002-7784-5824

Олейник Ирина Романовна [Irina R. Oleinik]
eLibrary SPIN 3506-1898, ORCID 0000-0001-5470-3076
Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610