

Doi: 10.52341/20738080_2024_131_4_57

РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ НГЛТ-2 ДАПАГЛИФЛОЗИНОМ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

АРАБИДЗЕ Г.Г.,
д.м.н., заведующий кафедрой
терапии и подростковой меди-
цины ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия не-
прерывного профессиональ-
ного образования» Минздра-
ва России, arabidze@mail.ru



ОМАРОВ О.М.,
врач-кардиолог отделе-
ния анестезиологии и реани-
мации № 03 для лечения
больных кардиологического
профиля ГБУЗ г. Москвы «Го-
родская клиническая больни-
ца имени В.В. Вересаева Де-
партамента здравоохранения
города Москвы», соискатель
кафедры терапии и подрост-
ковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская меди-
цинская академия непрерывного профессиональ-
ного образования» Минздрава России, omarov.omar.cardiovr@mail.ru



ШОГЕНОВ З.С.,
к.м.н., врач-кардиолог, руко-
водитель регионального со-
судистого центра ГБУЗ г. Мо-
сквы «Городская клиническая
больница имени В.В. Вересаева Департамента здраво-
охранения города Москвы»,
доцент кафедры терапии и подростковой медицины
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, zaurshogenov@yandex.ru



ПЕТРИК Е.А.,
заведующая кардиологиче-
ским отделением для больных
с инфарктом миокарда ГБУЗ
г. Москвы «Городская клини-
ческая больница имени В.В. Ве-
ресаева Департамента здраво-
охранения города Москвы»,
lena37home@rambler.ru

Острая декомпенсация сердечной недостаточности является одной из ведущих причин повторных госпитализаций и худшей выживаемости. Исследования, направленные на изучение новых возможностей улучшения клинического статуса и прогноза, остаются крайне актуальными. Перспективным выглядит раннее назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, в частности, дапаглифлозина.

Ключевые слова: дапаглифлозин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

EARLY RESULTS OF THE THERAPY WITH THE NGLT-2 INHIBITOR DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATION OF HEART FAILURE

Arabidze G., Omarov O., Shogenov Z., Petrick E.

Acute decompensation of heart failure is one of the main causes of repeated hospitalizations and worse survival rate. Studies aimed at exploring new opportunities to improve clinical status and prognosis remain highly relevant. Early administration of the type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors (iNGLT-2), in particular dapagliflozin, looks promising.

Key words: dapagliflozin, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, acute decompensation of chronic heart failure.

Введение

Улучшение возможностей лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопровождается снижением смертности и увеличением количества этих больных. На этом фоне отмечается прогрессирующий рост доли больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). Прогноз в этой группе больных остается негативным: 24% пациентов требуют повторной госпитализации в течение 30 суток после выписки, ранняя повторная госпитализация (до 90 суток), в свою очередь, увеличивает риск летального исхода в 2,4 раза [1, 2].

Недавние исследования в области изучения новых возможностей лечения ХСН продемонстрировали высокую эффективность препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [3]. Полученные результаты стали подспорьем для изучения эффективности терапии иНГЛТ-2 у больных с ОДСН.

Результаты серии исследований показывают, что терапия иНГЛТ-2 снижает общую смертность, сердечно-сосудистую смертность, частоту повторных ОДСН и госпитализаций в течение 1–9 мес. после выписки больного [4]. Однако статистически значимых различий в указанных исследованиях не установлено, что требует проведения дополнительных исследований. Кроме того, в большинстве исследований старт терапии

иНГЛТ-2 следовал после стабилизации состояния пациента, на что уходило до 5 суток с момента госпитализации [5, 6].

Таким образом, раннее начало применения иНГЛТ-2 сопровождается отсрочкой положительного эффекта терапии, что может способствовать непреднамеренному исключению из клинических исследований наиболее тяжелой когорты больных, у которых возможен ранний летальный исход.

При этом количество литературных источников по изучению эффективности иНГЛТ-2 со стартом терапии в течение 24 час. с момента поступления больного с ОДСН ограничено.

Цель исследования

Оценить влияние раннего начала терапии дапаглифлозином (в течение первых 24 час.) на клинический статус (функциональный класс (ФК) по NYHA), динамику уровня NTproBNP и смертность в течение 1 мес. после выписки больных с ОДСН.

Материалы и методы

Выполнено проспективное рандомизированное исследование, в которое включены 140 пациентов, госпитализированных в ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ с диагнозом ОДСН в период с 01.01.2023 по 01.09.2023. Часть больных рандомизирована (методом слепой выборки) в группу стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 (препарат дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сут. для приема внутрь) в течение первых 24 час. с момента поступления (*группа 1*, $n=70$), остальные больные вошли в группу стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2 (*группа 2*, $n=70$).

Решение вопроса о тактике лечения в день поступления принималось дежурным врачом, далее – лечащим врачом в плановом или экстренном порядке. Всем больным после достижения компенсации сердечной недостаточности назначалась оптимальная медикаментозная терапия (при приеме иАПФ/БРА выполнена замена на сакубтрил/валсартан), возобновлялась/продолжалась терапия бета-блокатором (ББ) и антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР), был выполнен анализ клинических и лабораторных результатов в течение госпитального периода и через 1 мес. после выписки с оценкой ФК по NYHA. В качестве первичной конечной точки взяты следующие события: повторная госпитализация и общая смертность, включая комбинированный исход. В качестве вторичной конечной точки – уровень NT-proBNP.

Критерии включения. В исследование включались пациенты от 18 до 85 лет со стабильными параметрами гемодинамики (САД >85 мм рт. ст. в предшествующие 24 час.) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), вне зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) при уровне NT-proBNP >1600 пг/мл (при фибрилляции предсердий >2400 пг/мл), с 4-м ФК по классификации NYHA и с ОДСН.

Критерии исключения. Из исследования исключены больные с острыми сердечно-сосудистыми событиями (острым инфарктом миокарда (ОИМ) или острым нарушением мозгового кровообращения (НМК)), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), терминальной стадией почечной недостаточности (включая снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 25 мл/мин.) или печеночной недостаточности, острой инфекционной патологией, СД 1-го типа, диабетическим кетоацидозом, аллергией к препаратам иНГЛТ-2, онкологическими заболеваниями в терминальной стадии и беременные (в том числе кормящие).

Статистический анализ проводился при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и StatTech v.4.0.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Предварительный расчет необходимого объема выборки не проводился. Перед началом анализа количественных данных проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова–Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлялись в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ выполнялся при помощи метода логистической регрессии.

Статистически значимые различия установлены при уровне $P < 0,05$.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали соответствующее информированное согласие.

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Результаты

Сравнительный анализ двух групп показал отсутствие статистически значимых различий по основным демографическим и клиническим характеристикам. Большинство исследуемых было представлено пациентами мужского пола пожилого возраста. Практически у всех больных отмечалась артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, в генезе сердечной недостаточности преобладала ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Подробно характеристики представлены в табл. 1.

Все пациенты были госпитализированы с ОДСН с проявлениями 4-го ФК сердечной недостаточности по NYHA и признаками бивентрикулярной недостаточности. Уровень NT-proBNP был высоким и не различался в двух группах (7845 ± 4068 пг/мл против 7694 ± 4396 пг/мл, $p=0,832$). Несмотря на стабильные параметры гемодинамики при поступлении, некоторым больным потребовалась инотропная поддержка (2,9% против 8,6%, $p=0,275$). Дыхательная поддержка в большинстве случаев обеспечивалась налаживанием инсуффляции кислорода через маску или дыхательные канюли. Использование инструментальных способов дыхательной поддержки отмечалось реже, различий по этому показателю в двух группах не установлено (31,4% против 30,0%, $p=0,855$).

Важной характеристикой течения раннего госпитального этапа являются петлевые диуретики, используемые внутривенно. Доза фуросемида внутривенного введения составила в среднем 120 (80; 120) мг против 80 (80; 120) мг в группе 1 по сравнению с группой 2. Статистически значимых различий не установлено ($p=0,281$).

На госпитальном этапе летальных исходов не зарегистрировано, большинство пациентов были выписаны с уровнем 1–2 ФК по NYHA. Высокий ФК к моменту выписки был зарегистрирован только у 31,4% пациентов группы 1 и 34,3% пациентов группы 2. Уровень NT-proBNP составил в среднем 2981 (1646; 5345) пг/мл в исследуемой группе 1 против 2440 (1684; 4490) пг/мл в контрольной группе 2. Статистически значимых различий по обоим показателям не достигнуто, и преимуществ раннего назначения терапии иНГЛТ-2 на госпитальном этапе не отмечено. Длительность пребывания в стационаре была также сопоставима: в группе 1 – 8 (7; 9) сут., в группе 2 – 7 (6; 8) сут., $p=0,069$.

Всем исследуемым выполнен осмотр спустя 1 мес. после выписки из стационара с проведением оценки клинических и лабораторных показателей: оценкой ФК сердечной недостаточности по NYHA, уровня NT-proBNP, частоты повторных госпитализаций и летальных событий на фоне приема дапаглифлозина. В течение месяца зарегистрировано 5 летальных событий, из них 3 – по кардиальным причинам (2 случая внезапной сердечной смерти, 1 случай интраоперационной летальности при операции коронарного шунтирования).

Количество летальных исходов в двух группах статистически не различалось (2,9% против 4,3%; относительный риск (ОР) = 0,67; 95% ДИ 0,12 – 3,69, $p=1,0$). При осмотре спустя 1 мес. после выписки у части больных верифицированы признаки декомпенсации сердечной недостаточности в виде нарастания застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения с прогрессированием одышки, и были выставлены показания

Таблица 1

Исходные клинико-демографические параметры

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	p
Мужской пол, n (%)	57 (81,4)	58 (82,9)	0,825
Возраст, лет (M±SD)	65,1±6,7	66,0±8,7	0,523
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	53 (75,7)	51 (72,9)	0,699
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	22 (31,4)	22 (31,4)	1,0
Легочная гипертензия, n (%)	32 (45,7)	25 (35,7)	0,299
АГ, n (%)	69 (98,6)	70 (100)	1,0
ХОБЛ, n (%)	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
СД, n (%)	23 (32,9)	30 (42,9)	0,223
НМК в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	8 (11,4)	0,459
Фибрилляция предсердий, n (%)	42 (60,0)	40 (57,1)	0,731
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	32,3±7,4	34,2±6,7	0,091

Примечания: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Характеристики связи предикторов комбинированного исхода

Предикторы	Нескорректированное		Скорректировано	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
Мужской пол	1,48; 0,60–3,59	0,401	1,49; 0,53–4,18	0,448
Возраст	0,98; 0,94–1,02	0,327	0,98; 0,93–1,03	0,493
Легочная гипертензия	1,65; 0,83–3,26	0,150	1,73; 0,81–3,66	0,155
ИКМП	1,11; 0,52–2,39	0,789	1,23; 0,52–2,91	0,631
ФВ ЛЖ, шаг 10%	0,66; 0,40–1,09	0,103	0,55; 0,30–0,98	0,042
NTproBNP, шаг 1000 пг/мл	1,02; 0,94–1,10	0,643	1,01; 0,93–1,10	0,854
Мочевина, шаг 1 ммоль/л	0,93; 0,81–1,06	0,270	0,98; 0,84–1,15	0,814
Терапия иНГЛТ-2	0,28; 0,14–0,57	<0,001	0,24; 0,11–0,52	<0,001

к госпитализации 19 пациентам. При анализе результатов осмотра высокий ФК по NYHA (3-4) установлен суммарно у 30,4% (n=41). Суммарная частота повторной госпитализации, включая случаи госпитализации после контрольного осмотра, составила 29,6% (n=40). Выполнен сравнительный анализ полученных результатов в 2 группах. Частота повторной госпитализации в течение 1 мес. была несколько ниже в 1-й группе с иНГЛТ-2 и составила 23,5% (n=16/68) против 35,8% (n=24/67) во 2-й группе без достижения статистически значимых различий (ОР=0,66; 95% ДИ 0,39 – 1,12, p=0,118). Медиана уровня NT-proBNP через 1 мес. составила 2346 (1518; 3172) пг/мл. Уровень NT-proBNP был ниже в 1-й исследуемой группе (1972 (1434; 3545) против 2456 (1551; 4284) пг/мл) во 2-й группе стандартного лечения, однако статистически значимых различий также не было достигнуто (p=0,273). В редких случаях отмечена отрицательная динамика уровня NT-proBNP при сравнении с данными при поступлении (7,4% против 6,0%, для групп, соответственно, p=1,0).

Для выделения предикторов комбинированного исхода (смерти и повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности) был выполнен многофакторный анализ с включением ключевых демографических, клинических и лабораторных данных. Полученные результаты представлены в табл. 2.

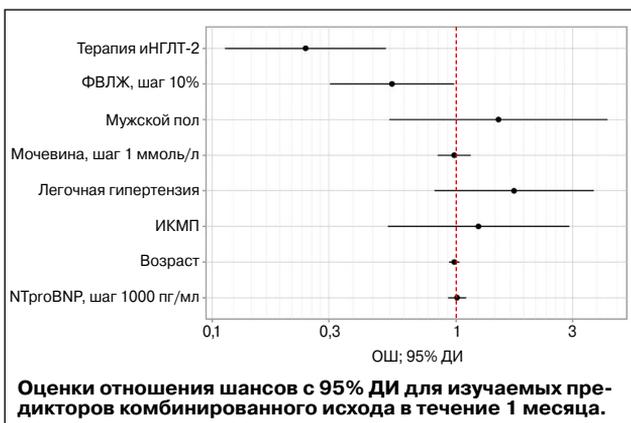
Анализ факторов риска продемонстрировал независимое увеличение риска развития комбинированного исхода у больных со снижением ФВ ЛЖ. При увеличении ФВ ЛЖ на 10% вероятность развития комбинированного исхода

в течение 1 мес. после выписки уменьшалась в 1,8 раза. Ранее начало терапии иНГЛТ-2 существенно снижало вероятность развития исхода. Риск достижения комбинированной конечной точки снижался на фоне терапии иНГЛТ-2 дапаглифлозина в 4,1 раз. Роль других предикторов была несущественной, статистически значимого увеличения риска не достигнуто. Результаты дополнительно продемонстрированы на рисунке ниже.

Обсуждение

Основная цель исследования заключалась в изучении влияния раннего назначения терапии иНГЛТ-2 на течение сердечной недостаточности в течение 1 мес. у больных, госпитализированных по поводу ОДСН. Согласно полученным результатам раннее назначение иНГЛТ-2 таким пациентам не оказывает существенного влияния на выживаемость и частоту повторных госпитализаций в течение 1 мес. после выписки, а также на значение уровня NT-proBNP через 1 мес.

Результаты мета-анализа 3 исследований (n=908), опубликованного ранее [7], также демонстрируют отсутствие статистически значимого улучшения при терапии иНГЛТ-2



в ранние сроки у больных с ОДСН [7], хотя риск первой повторной госпитализации снизился на 24% по сравнению с группой плацебо, что было статистически значимым (ОР=0,76; 95% ДИ 0,60 – 0,98, $p=0,03$).

В другом мета-анализе зарубежных авторов, в который было включено 5 исследований ($n=870$), достигнуты статистически значимые различия и для смертности по всем причинам (ОР=0,75, 95% ДИ 0,56 – 0,99), и для повторных госпитализаций (ОР=0,54, 95% ДИ 0,44 – 0,66) в ранние сроки (1–12 мес.) после выписки [8]. Важно отметить, что в этой работе впервые получены результаты, демонстрирующие положительный эффект терапии иНГЛТ-2 на выживаемость и на снижение риска повторной госпитализации после ОДСН.

Результаты приведенного исследования частично согласуются с данными литературы. Снижение риска повторной госпитализации в настоящей работе и в мета-анализе P. Carvalho и соавт. [8] было практически одинаковым. Результаты других исследо-

ваний демонстрируют большее количество летальных исходов, что позволяет делать более убедительные выводы только на основании мета-анализа [9]. В то же время высокая гетерогенность времени наблюдения (1–12 мес.) снижает возможности интерпретации результатов исследования.

Исходя из результатов настоящего исследования и данных литературы можно сделать вывод о том, что добавление иНГЛТ-2 к стандартному лечению выглядит перспективным и требует проведения дополнительных исследований для подтверждения эффективности такой комбинированной терапии, определения целевых групп пациентов и внедрения терапии иНГЛТ-2 в клиническую практику в дальнейшем.

Заключение

Раннее назначение терапии иНГЛТ-2 больным с ОДСН может достоверно снижать риск комбинированного исхода – повторной госпитализации и смертности в течение 1 мес. после выписки.

Литература

1. Kitakata H. Prognostic implications of early and midrange readmissions after acute heart failure hospitalizations: A report from a Japanese multicenter registry / Kitakata H., Kohno T., Kohsaka S., Shiraishi Y., Parizo J.T., Niimi N., Goda A., Nishihata Y., Heidenreich P.A., Yoshikawa T. // *J Am Heart Assoc.* – 2020; 9(10):e014949. doi: 10.1161/JAHA.119.014949
2. Njoroge J.N. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure / Njoroge J.N., Teerlink J.R. // *Circulation Research.* – 2021; 128(10):1468–1486. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318186
3. Cardoso R. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis / Cardoso R., Graffunder F., Ternes C. // *EClinicalMedicine.* – 2021; 36:100933. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100933
4. Abdebrahman N. Emar, Moheb Wadie, Noha O. Mansour, Mohamed E.E. Shams. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF) // *Eur J Pharmacol.* – 2023; 961:176179. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176179
5. Bhatt D.L. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure / Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., Cannon C.P., Leiter L.A., McGuire D.K., Lewis J.B., Riddle M.C., Voors A.A., Metra M., Lund L.H., Komajda M., Testani J.M., Wilcox C.S., Ponikowski P., Lopes R.D., Verma S., Lapuerta P., Pitt B. // *New England Journal of Medicine.* – 2021; 384 (2):117–128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183
6. Voors A.A. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial / Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., Collins S.P., Kosiborod M., Biegus J., Ferreira J.P., Nassif M.E., Psotka M.A., Tromp J., Borleffs C.J.W., Ma C., Comin-Colet J., Fu M., Janssens S.P., Kiss R.G., Mentz R.J., Sakata Y., Schirmer H., Schou M., Schulze P.C., Spinarova L., Volterrani M., Wrancic J.K., Zeymer U., Zieroth S., Brueckmann M., Blatchford J.P., Salsali A., Ponikowski P. // *Nature Medicine.* – 2022; 28(3):568–574. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1
7. Noor Ul Amin, Faiza Sabir, Talal Amin, Zouina Sarfraz, Azza Sarfraz, Karla Robles-Velasco, Ivan Cherrez-Ojeda. SGLT2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Healthcare (Basel).* – 2022; 10(12): 2356. doi: 10.3390/healthcare10122356
8. Carvalho P.E. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / Carvalho P.E., Veiga T.M., Simões e Silva A.C., Gewehr D.M., Dagostin C.S., Fernandes A., Nasi G., Cardoso R. // *Clinical Research in Cardiology.* – 2023; 112 (8): 1044–1055. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2
9. Charaya K. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study / Charaya K., Shchekochikhin D., Andreev D., Dyachuk I., Tarasenko S., Poltavskaya M., Mesitskaya D., Bogdanova A., Ananicheva N., Kuzub A. // *Open Hear.* – 2022; 9 (1): e001936. doi: 10.1136/openhrt-2021-001936