

Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем?

А.Е. Лаптева^{✉1}, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности во всем мире постоянно увеличивается, а сочетание данного синдрома с другими заболеваниями кардиологического и некардиологического профиля определяет неблагоприятный прогноз у данных пациентов. В свою очередь, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности сопряжена с низкой выживаемостью больных во многом за счет поражения органов-мишеней. Изучение влияния раннего назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, возможно, позволит улучшить результаты лечения и будет способствовать частичному или полному восстановлению почечной функции. Целью обзора являлись сбор и анализ имеющихся на сегодняшний день данных по применению ингибиторов SGLT2 у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Проведены систематический поиск и анализ результатов исследований, опубликованных с 2018 по 2021 г. в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы SGLT-2, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Лаптева А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем? Терапевтический архив. 2022;94(4):565–571. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201449

REVIEW

SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know?

Anastasiya E. Lapteva^{✉1}, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The current worldwide prevalence of heart failure is growing, while its combination with cardiovascular and other conditions determines a poor prognosis in these patients. Furthermore, acute decompensated heart failure is associated with a low survival rate mostly caused by target organ damage. The effects of early administration of SGLT2 inhibitors on renal function in patients with acute decompensated heart failure are being studied to determine the possibility of improving response to treatment, as well as partial or complete recovery of renal function. The goal of the review was to synthesize currently available evidence for the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensated heart failure. A systematic search for studies published from 2018 to 2021 and their analysis was carried out in the following databases: Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE.

Keywords: chronic heart failure, acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors, cardiovascular outcomes

For citation: Lapteva AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):565–571. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201449

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Этот синдром является конечной стадией развития большинства кардиологических заболеваний. Распространенность ХСН во всем мире постоянно увеличивается, на 2014 г. стало известно о 26 млн пациентов с данным диагнозом [1]. По данным

отечественных публикаций распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НЮНА) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III–IV ФК по НЮНА – с 1,8 до 3,1% [2]. В свою очередь острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лаптева Анастасия Евгеньевна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(925)062-22-96; e-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Anastasiya E. Lapteva.** E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhironov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

мостью больных (показатели смертности в течение года после выписки из стационара составляют до 28%). Кроме того, крайне высокая частота повторных госпитализаций таких пациентов резко увеличивает затраты на лечение и реабилитацию этого контингента [3]. Все это приводит к прямым и косвенным потерям, сопоставимым с расходами на оказание помощи больным с острым инфарктом миокарда. При этом именно поражение органов-мишеней является предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов. Кроме поражения органов-мишеней на прогноз пациентов с ХСН влияет и сопутствующая патология. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет 2-го типа (СД2). Распространенность сочетания этих патологий определяется около 44% [4]. Более того, среди женщин и мужчин с СД2 риск развития сердечной недостаточности (СН) в 5 и 2,4 раза выше, чем у лиц без СД2 [5]. В такой ситуации терапия, направленная на лечение каждого заболевания в отдельности, должна также положительно влиять на прогноз пациентов, предотвращая сердечно-сосудистые исходы. Не так давно решением этой проблемы стали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium/glucose cotransporter 2 – SGLT-2). Изучение влияния инициации применения данной группы препаратов в ранние сроки на функцию почек у пациентов с декомпенсацией СН, возможно, улучшит результаты лечения и будет способствовать частичному или полному восстановлению почечной функции.

Мы поставили своей целью описать результаты исследований, посвященных применению ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОДХСН, и провели систематический поиск клинических исследований, посвященных изучению влияния ингибиторов SGLT2 на симптомы и прогноз пациентов с ОДХСН, опубликованных с 2018 по 2021 г., в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE. Поиск осуществлялся двумя авторами независимо друг от друга. Исследования проверены на соответствие критериям отбора: язык публикации русский или английский, число включенных в исследование пациентов не менее 50. Ограничения по дизайну исследования не применялись. При поиске использовались следующие ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы SGLT-2, chronic heart failure, acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors. В наш обзор вошли публикации, наиболее удовлетворяющие заявленной тематике.

Ингибиторы SGLT2 и стабильное течение ХСН

В настоящее время для лечения СД2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями применяются следующие ингибиторы SGLT-2: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, сотаглифлозин и эртуглифлозин [6]. Ряд ключевых клинических исследований пациентов с СД2 продемонстрировал способность ингибиторов SGLT2 снижать риск госпитализаций по поводу СН [7–12]. Также в недавно опубликованном метаанализе исследований, посвященных влиянию данной группы препаратов по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 на сердечно-сосудистые исходы, в сумме включавших 38 723 участника, показано снижение частоты наступления нефатального инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков – ОР 0,88), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,68), смерти по любым причинам (ОР 0,85) [13]. Столь значимые результаты исследований послужили поводом для проведения крупных

клинических исследований, направленных на изучение эффектов ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХСН независимо от наличия СД2.

Так, в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях как для дапа-, так и для эмпаглифлозина доказано снижение риска госпитализаций по поводу СН у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от наличия СД2. Важно отметить, что терапия данными препаратами хорошо переносилась и эффект наступил вскоре после начала применения [14–17]. Все это послужило поводом для включения дапаглифлозина и эмпаглифлозина в рекомендации по лечению ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [6]. Кроме того, при приеме эмпаглифлозина схожие эффекты наблюдались и у пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [18].

Столь быстрые и значимые эффекты ингибиторов SGLT2 при стабильном течении ХСН послужили поводом к исследованию этой группы препаратов и в когорте пациентов с острой СН ввиду отсутствия терапии, улучшающей клинические исходы у данной категории больных [19].

Ингибиторы SGLT2 и ОДХСН

Первым в своем роде исследованием влияния ингибиторов SGLT2 на клинические исходы у пациентов с ОД ХСН стало рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование EMPA-RESPONSE-AHF (табл. 1). В него включены 80 пациентов с ОДХСН, у 1/3 из них – СД2. Группы разделены поровну, пациенты включались в исследование в течение 24 ч от момента госпитализации. Одной группе пациентов назначен эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут, другой – плацебо. Продолжительность приема препаратов составила 30 дней, оценка безопасности проводилась в течение 60 дней. Первичными конечными точками являлись изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (а именно изменение массы тела при приеме фуросемида), изменение показателя N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), длительность госпитализации. Группы сопоставимы практически по всем параметрам, однако пациенты в группе эмпаглифлозина старше, чаще женского пола и имели более низкий уровень NT-proBNP. Первые три конечные точки оценивались на 4-й день после рандомизации. Вторичными конечными точками являлись безопасность терапии и клинические исходы. Средний возраст пациентов составил 76 лет, 67% пациентов мужского пола, у 47% пациентов регистрировалась впервые возникшая СН, среднее значение ФВ ЛЖ – 36%, среднее значение NT-proBNP составило 5236 пг/мл. По результатам данной работы не выявлено статистически значимого улучшения на фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо всех первичных конечных точек. Тем не менее эмпаглифлозин уменьшал наступление комбинированной конечной точки, включавшей ухудшение течения СН во время госпитализации, требующее интенсификации лечения, повторные госпитализации по поводу СН, смерть от всех причин в течение 60 дней по сравнению с плацебо: 4 (10%) и 13 (33%); $p=0,014$. Диуретический эффект проводимой терапии в течение первых 4 дней применения оказался значительно более выраженным в группе эмпаглифлозина: разница с плацебо – 3449 мл (95% доверительный интервал – ДИ 578–6321); $p<0,01$. Терапия эмпаглифлозином являлась безопасной, хорошо переносилась, не вызывала значимых нежелательных явлений со стороны артериального давления, функции почек. Авторы делают

Таблица 1. Исследования применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОАХСН
Table 1. Studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensation of chronic heart failure

Исследования	EMPA-RESPONSE-AHF	EMPULSE	SOLOIST-WHF	Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy	Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin	Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure
Авторы, год	Dattman K, Veusekamp J, Voorsma EM, et al, 2020	Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al, 2021	Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al, 2021	Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al, 2021	Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, et al	Nakagaito M, Imanura T, Joho S, et al
Дизайн исследования	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое	Проспективное рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое	Проспективное перекрестное рандомизированное открытое одноцентровое	Проспективное перекрестное рандомизированное открытое одноцентровое
Число пациентов	80	530	1222	59	81	86
Длительность наблюдения	60 дней (прием препарата в течение 30 дней)	90 дней	9 мес	7 дней	7 дней	12 мес
Время включения в исследование	В течение 24 ч от момента госпитализации	Через 24 ч, но не более 5 дней от момента клинической стабилизации	48,8% до выписки, 51,2% после выписки из стационара (в среднем в ближайšie 2 дня)	В течение 96 ч после поступления	После клинической стабилизации	Во время госпитализации по поводу ОАХСН
Сравнимые группы	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут, группа приема плацебо	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут, группа приема плацебо	Группа приема сотаглифлозина 200 мг/сут, с последующим увеличением до 400 мг, группа приема плацебо	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг/сут в добавление к стандартной терапии СД2, группа приема стандартной терапии СД2 (все классы препаратов)	Группа приема эмпаглифлозина 10 мг, группа приема дапаглифлозина 31 – эмпаглифлозин, 5 мг; группа приема канаглифлозина 100 мг/сут	Группа продолжения приема ингибиторов SGLT2 (56 пациентов: 31 – эмпаглифлозин, 14 – дапаглифлозин, 11 – эмпаглифлозин) и группа сравнения (30 пациентов)
ФВ ЛЖ	Любая (средняя в группе эмпаглифлозина 36±17%, в группе плацебо 37±14%)	Любая (средняя в обеих группах – 31%, ФВ ЛЖ>40% у 29% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 35% пациентов в группе плацебо)	Любая (средняя в обеих группах – 35%; у около 79% пациентов в обеих группах <50%)	Любая (около 1/2 пациентов в обеих группах имели сниженную ФВ ЛЖ)	Любая (средняя во всех группах около 44%)	Любая (средняя в обеих группах – 41%, ФВ ЛЖ менее 40% у 52% пациентов)
СД2	1/3 пациентов	47% пациентов	Все пациенты	Все пациенты	Все пациенты	Все пациенты
Критерии включения	Возраст старше 18 лет, диагностированная ОАХСН, уровень BNP≥350 мг/мл, NT-proBNP≥1400 мг/мл, лечение петлевыми диуретиками, рСКФ более 30 мл/мин/1,73 м ²	Возраст старше 18 лет, диагностированная ОАХСН, уровень BNP≥400 мг/мл, NT-proBNP≥1600 мг/мл в течение предыдущих 72 ч, лечение петлевыми диуретиками в дозе, как минимум эквивалентной 40 мг фуросемида. Гемодинамически стабильные пациенты; уровень САД≥100 мм рт. ст., отсутствие гипотензии в течение 6 предыдущих часов, отсутствие увеличения дозы внутривенных диуретиков в течение предыдущих 6 ч, отсутствие использования внутривенных инотропных препаратов в течение предыдущих 24 ч или вазодилаторов в течение предыдущих 6 ч	Возраст от 18 до 85 лет, госпитализация по поводу СН, с необходимостью внутривенного введения диуретических препаратов, СД2, уровень BNP≥150 мг/мл, NT-proBNP≥600 мг/мл	Возраст старше 20 лет, диагностированная ОАХСН в течение 24 ч после поступления, рСКФ более 15 мл/мин/1,73 м ² , СД2	Возраст старше 20 лет, ХСН на фоне медикаментозной терапии, диагностированный СД2 с уровнем гликированного гемоглобина на момент поступления ≥6,1%, возможность перорального приема пищи. Гемодинамически стабильные пациенты; уровень САД≥90 мм рт. ст., отсутствие кардиогенного шока, признаков обезвоживания, использования внутривенных инотропных препаратов или вазодилаторов в течение 24 ч	Диагностированный СД2 с уровнем гликированного гемоглобина на момент поступления ≥6,1%, прием основных групп препаратов для лечения ХСН. Гемодинамически стабильные пациенты; уровень САД≥90 мм рт. ст., отсутствие признаков обезвоживания, использования внутривенных инотропных препаратов в течение 24 ч

Таблица 1. Исследования применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОАХСН (Окончание)

Table 1. Studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute decompensation of chronic heart failure (End)

Исследования	EMPA-RESPONSE-AHF	EMPULSE	SOLOIST-WHF	Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy	Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin	Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure
Первичные конечные точки	<p>Величина изменения в визуальной аналоговой шкале одышки, ответ на диуретическую терапию (а именно изменение массы тела при приеме фуросемида), величина изменения показателя NT-проBNP, длительность госпитализации.</p> <p>Через 4 дня от момента рандомизации между группами не наблюдались статистически значимых различий</p>	<p>Комбинированная конечная точка, включающая смерть по всем причинам, события, связанные с СН (госпитализации по поводу СН, попадания в отделение неотложной помощи по поводу острой СН, незапланированные амбулаторные визиты), время до первого события, связанного с СН, и изменения в Канзасском опроснике для больных кардиомиопатиями. У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с теми, кто принимал плацебо, на 36% чаще наблюдались клинические преимущества лечения. Клиническая польза составила 53,9% в группе эмпаглифлозина по сравнению с 39,7% в группе плацебо (win ratio 1,36 для эмпаглифлозина [95% ДИ 1,09–1,68]; $p=0,0054$)</p> <p>Улучшение на ≥ 10 баллов или изменения по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатиями через 90 дней лечения, изменения в расчетном показателе уровня NT-проBNP через 30 дней лечения, количество дней жизни, проведенных вне стационара в течение 30 и 90 дней после выписки, время до наступления первой сердечно-сосудистой смерти или события, связанного с СН за весь период наблюдения, госпитализация по причине СН в течение 30 дней после выписки, необходимость в регуляторном диализе или трансплантации почки или устойчивое снижение рСКФ$\geq 0\%$ за весь период наблюдения, устойчивое снижение рСКФ<15 у пациентов с изначально высоким уровнем рСКФ≥ 30, устойчивое снижение рСКФ<10 мл/мин/1,73 м2 у пациентов с изначально низким уровнем рСКФ<30 мл/мин/1,73 м2; у пациентов с изначально высоким уровнем рСКФ<30 мл/мин/1,73 м2 диуретический эффект, оцененный по потере массы тела на фоне среднесуточной дозы диуретика, через 15 и 30 дней лечения</p>	<p>Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН. В группе приема эмпаглифлозина количество случаев наступления первичной конечной точки по сравнению с плацебо на 33% меньше [51,0 события/100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина и 76,3 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (OR 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p<0,001$)]</p>	<p>Величина изменения уровня NT-проBNP в крови, определяющая степень компенсации СН. Уровень NT-проBNP через 7 дней от момента рандомизации значительно ниже в группе эмпаглифлозина ($p=0,040$)</p>	<p>Концентрация альдостерона в плазме крови через 7 дней после начала терапии значительно повышена в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина ($p<0,001$) в отличие от группы дапаглифлозина. Уровень норэдреналина в плазме крови через 7 дней после начала терапии оказался значительно выше только в группе эмпаглифлозина ($p<0,01$)</p> <p>* Между 3 группами не отмечено значимых различий в частоте нежелательных явлений, а также в клинических параметрах</p>	<p>Повторные незапланированные госпитализации по поводу СН. В группе продолженного лечения в течение года наблюдения отмечалось меньше количество повторных госпитализаций по поводу СН, чем в группе прекращения лечения (24 и 39%, $p=0,008$), OR 0,29 (ДИ 0,10–0,85)</p>
Основные вторичные конечные точки	<p>По эффективности – улучшение течения СН во время госпитализации, требующее интенсификации лечения, смерть от всех причин и/или повторные госпитализации по поводу СН на 30 и 60-й дни от момента рандомизации.</p> <p>По безопасности – различные нежелательные явления</p>	<p>Общее количество случаев госпитализаций в отделение неотложной помощи по поводу острой СН. Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, общее количество случаев смерти по всем причинам</p>	<p>Величина изменения уровня BNP, мочевого кислоты, норэдреналина плазмы, объема плазмы крови, измеренная по специальной формуле, количество случаев гемоконцентрации (увеличение гематокрита $\geq 3\%$ от начального уровня), случаев ухудшения почечной функции (увеличение креатинина сыворотки крови $\geq 0,3$ мг/дл от исходного уровня)</p>	<p>Уровень BNP через 7 дней от момента рандомизации оказался выше в группе приема эмпаглифлозина по сравнению с группами плацебо и приема дапаглифлозина. Уровни норэдреналина в плазме крови через 7 дней после начала терапии были выше в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина по сравнению с группой дапаглифлозина. Уровни норэдреналина в плазме крови через 7 дней после начала терапии были выше в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина по сравнению с группой дапаглифлозина.</p> <p>* Количество случаев сердечно-сосудистой смерти, уровень рСКФ статистически значимо не различались между группами</p>	<p>Общее количество случаев сердечно-сосудистой смерти, величина изменения уровня BNP, рСКФ</p>	
Статистически значимые различия	<p>В группе приема эмпаглифлозина:</p> <ul style="list-style-type: none"> – реже наблюдались случаи смерти по всем причинам (4,2% в группе эмпаглифлозина и 8,3% в группе плацебо), события, связанные с СН (10,6% в группе эмпаглифлозина и 14,7% в группе плацебо); – улучшение по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатиями через 90 дней лечения на 4,5 балла ($p=0,035$); – реже наблюдалась острая почечная недостаточность (7,7% в группе эмпаглифлозина и 12,1% в группе плацебо); – отмечалось более значительное изменение массы тела (-1,5 кг в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо; $p=0,014$); – время до наступления первой смерти по всем причинам или события, связанного с СН, оказалось значительно больше (OR 0,65, 95% ДИ 0,43–0,99, $p=0,0423$). <p>*Время до наступления первой сердечно-сосудистой смерти или время события, связанного с СН, статистически значимо не различались между группами</p>	<p>В группе приема эмпаглифлозина:</p> <ul style="list-style-type: none"> – количество случаев госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН по сравнению с плацебо на 36% меньше: 40,4 события/100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина и 63,9 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (OR 0,64, 95% ДИ 0,49–0,83, $p<0,001$); – госпитализованы более 1 раза меньше число пациентов (16,3 и 22,1% соответственно); – показатель количества дней жизни, проведенных вне больницы, на 3% выше, чем в группе плацебо (OR 1,03, 95% ДИ 1,00–1,06; $p=0,027$); – на каждые 100 дней наблюдения пациентами живыми и находившимися вне больницы на 3%, или 88,9 дня, больше, чем в группе плацебо (91,8 и 88,9 дня). Разница между группами в изменении рСКФ составила -0,16 мл/мин/1,73 м2 (95% ДИ -1,30–0,98) в пользу группы плацебо. <p>*Количество случаев сердечно-сосудистой смерти, смерти по всем причинам статистически значимо не различались между группами</p>	<p>В группе приема эмпаглифлозина:</p> <ul style="list-style-type: none"> – количество случаев госпитализаций по поводу СН и попаданий в отделение неотложной помощи по поводу острой СН по сравнению с плацебо на 36% меньше: 40,4 события/100 пациенто-лет в группе эмпаглифлозина и 63,9 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (OR 0,64, 95% ДИ 0,49–0,83, $p<0,001$); – госпитализованы более 1 раза меньше число пациентов (16,3 и 22,1% соответственно); – показатель количества дней жизни, проведенных вне больницы, на 3% выше, чем в группе плацебо (OR 1,03, 95% ДИ 1,00–1,06; $p=0,027$); – на каждые 100 дней наблюдения пациентами живыми и находившимися вне больницы на 3%, или 88,9 дня, больше, чем в группе плацебо (91,8 и 88,9 дня). Разница между группами в изменении рСКФ составила -0,16 мл/мин/1,73 м2 (95% ДИ -1,30–0,98) в пользу группы плацебо. <p>*Количество случаев сердечно-сосудистой смерти, смерти по всем причинам статистически значимо не различались между группами</p>	<p>Концентрация альдостерона в плазме крови через 7 дней после начала терапии значительно повышена в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина ($p<0,001$) в отличие от группы дапаглифлозина. Уровень норэдреналина в плазме крови через 7 дней после начала терапии оказался значительно выше только в группе эмпаглифлозина ($p<0,01$)</p> <p>* Между 3 группами не отмечено значимых различий в частоте нежелательных явлений, а также в клинических параметрах</p>	<p>Уровень BNP через 7 дней от момента рандомизации оказался выше в группе приема эмпаглифлозина по сравнению с группами плацебо и приема дапаглифлозина. Уровни норэдреналина в плазме крови через 7 дней после начала терапии были выше в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина по сравнению с группой дапаглифлозина.</p> <p>* Количество случаев сердечно-сосудистой смерти, уровень рСКФ статистически значимо не различались между группами</p>	

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, p – p -value, уровень значимости.

вывод, что необходимы более крупные исследования, посвященные этой тематике, а также подчеркивают ограничения своей работы, связанные с включением в исследование определенной когорты пациентов с ОДХСН, что может осложнить интерпретацию результатов на всю популяцию таких пациентов. Наконец, не разработано стандартизированного протокола для стационарного лечения ОДХСН, а также протокола введения диуретической терапии, что за счет индивидуальных различий в лечении этих пациентов могло повлиять на результаты исследования [20].

В заранее спланированном субанализе экскреции натрия и глюкозы у пациентов данного исследования эти показатели измерялись ежедневно в течение первых 96 ч после включения в исследование, а также на 30-й день. Объем диуретической терапии не отличался у пациентов обеих групп. Эмпаглифлозин увеличивал фракционную экскрецию глюкозы, достигая максимума через 24 ч от начала терапии (21,8 и 0,1%; $p < 0,001$), не влияя на концентрацию глюкозы в плазме, осмоляльность мочи и не изменяя фракционную экскрецию натрия и хлоридов. Однако эмпаглифлозин увеличивал осмоляльность плазмы ($p = 0,049$). Кроме того, в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо чаще наблюдалось снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в ранние сроки (-10 ± 12 и -2 ± 12 мл/мин/1,73 м²; $p = 0,009$). Однако в течение 30 дней происходило восстановление данного показателя. Все это свидетельствует о том, что у пациентов с ОДХСН эмпаглифлозин стимулирует осмотический диурез не за счет натрийуреза, а посредством увеличения глюкозурии [21].

Также при субанализе данных исследования EMPA-RESPONSE-AHF изучено влияние эмпаглифлозина на экскрецию калия с мочой. Изначально концентрация калия в крови у пациентов обеих групп не отличалась и составляла в среднем 3,9 ммоль/л, также не отличалась и концентрация калия в моче. Эмпаглифлозин не изменял фракционную экскрецию калия в течение первых 96 ч с момента его назначения, несмотря на первоначальное снижение рСКФ у пациентов с острой СН. Аналогичным образом эмпаглифлозин не изменял концентрацию калия в сыворотке крови. Однако отмечено, что инициация терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов во время госпитализации у пациентов, получавших эмпаглифлозин, производилась реже по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Это может объясняться настороженностью врачей ввиду начального снижения рСКФ у пациентов группы лечения [22].

В ноябре 2021 г. представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPULSE. В данной работе изучалось раннее применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут у пациентов, госпитализированных по причине острой СН вне зависимости от ФВ ЛЖ и СД2. В исследование включены 530 пациентов после стабилизации состояния, средний возраст – 71 год, наблюдение составило 90 дней. У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, на 36% чаще наблюдались клинические преимущества лечения, выраженные в снижении смерти по всем причинам, событий, связанных с СН, в том числе госпитализаций, а также улучшении качества жизни. Кроме того, у этой группы пациентов отмечалось более значительное снижение массы тела. Важно отметить, что во время всего периода наблюдения у пациентов не отмечено кетоацидоза, гипотонии или других проблем с безопасностью применения препарата. При этом уровень рСКФ, снижавшийся в начальном периоде, восстанавливался к 15-му дню применения эмпаглифлозина [23, 24].

Еще одним исследованием влияния ингибиторов SGLT, а именно сотаглифлозина (неселективного ингибитора SGLT-1 и SGLT-2), на количество дней жизни, проведенных вне больницы, стало исследование SOLOIST-WHF. Результаты данного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования представлены в 2021 г. В нем участвовали 1222 пациента с СД2 и ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ, которых в недавнем времени госпитализировали по поводу ОДХСН. Препарат назначался либо в процессе госпитализации после стабилизации состояния и перевода на пероральный прием диуретических препаратов, либо в течение 3 дней после выписки из стационара в дозировке 200 мг с увеличением дозы до 400 мг/сут при отсутствии противопоказаний. В течение среднего периода наблюдения, составившего 9 мес, показано статистически значимое снижение общего количества случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу СН и попадания в отделения неотложной помощи по поводу острой СН по сравнению с плацебо на 33% [51,0 события/100 пациенто-лет в группе сотаглифлозина и 76,3 события/100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,85, $p = 0,0009$)]. Несмотря на то, что число пациентов, госпитализированных по крайней мере 1 раз, не отличалось среди исследуемых групп (38,5% в группе сотаглифлозина и 41,4% в группе плацебо), в группе сотаглифлозина госпитализировано более 1 раза оказалось меньшее число пациентов (16,3 и 22,1% соответственно). Также отмечалось улучшение показателей качества жизни. Стоит отметить, что исследование завершили раньше ввиду недостаточного финансирования из-за начавшейся пандемии COVID-19 с изменением изначально запланированной первичной конечной точки. К другим ограничениям исследования авторы относят отсутствие сведений о причинах госпитализации пациентов за исключением ОДХСН. SOLOIST-WHF стало первым крупным рандомизированным контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что иницирование терапии ингибиторами SGLT2 у пациентов с ОДХСН после стабилизации состояния безопасно и эффективно независимо от ФВ ЛЖ [25].

Группой ученых из Японии проведено небольшое рандомизированное контролируемое исследование эффектов добавления эмпаглифлозина к стандартной терапии ОДХСН и СД2. Препарат назначался пациентам впервые в дозе 10 мг/сут в течение 96 ч от момента госпитализации. Всего включены 62 пациента независимо от ФВ ЛЖ, при этом в обеих группах не отмечено существенных отличий по возрасту, уровню NT-proBNP в крови, ФВ ЛЖ, показателю гематокрита, уровню креатинина. Также практически все пациенты имели либо нормальную массу тела, либо избыточную. Исследование прекращено ранее назначенного срока ввиду начала пандемии COVID-19. В данной работе эмпаглифлозин при добавлении к стандартной терапии СД2 у пациентов с острой декомпенсацией СН продемонстрировал способность потенцировать диуретический эффект, быстрее приводя к компенсации ХСН, без повышенного риска ухудшения почечной функции или повышения симпатической активности. Кроме того, продемонстрировано значимое снижение уровня мочевой кислоты у данной группы пациентов. Все это может указывать на один из механизмов действия данной группы препаратов при ОДХСН – как осмотический диуретик, снижающий преднагрузку. Также, по мнению авторов, за счет снижения уровня натрийуретических пептидов и гемоконцентрации эмпаглифлозин может ассоциироваться с лучшим прогнозом у данных пациентов [26].

В другом проспективном нерандомизированном одноцентровом открытом исследовании у пациентов ОДХСН и СД2 сравнивались эффекты приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг, дапаглифлозина в дозе 5 мг и канаглифлозина в дозе 100 мг/сут. После достижения клинически стабильного состояния пациентам назначался один из этих препаратов на 7-дневный период. В исследовании принял участие 81 пациент, при этом все пациенты госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ. Во всех трех группах отмечалось значимое увеличение глюкозурии, снижение массы тела, артериального давления и частоты сердечных сокращений через 7 дней от начала приема ингибиторов SGLT-2, однако между сравниваемыми препаратами не наблюдалось различий ($p > 0,05$). Объем выделяемой мочи увеличивался в 1-й день наблюдения и возвращался к исходному уровню на 7-й день в каждой из групп. При приеме любого из 3 препаратов на 7-й день выявлены значительное снижение уровня NT-proBNP и повышение активности ренина плазмы. Однако концентрация альдостерона в плазме крови значительно повышена в группах эмпаглифлозина и канаглифлозина ($p < 0,01$) в отличие от группы дапаглифлозина. Кроме того, уровень норадреналина в плазме крови значительно повышен только в группе эмпаглифлозина ($p < 0,01$). Также между тремя группами не выявлено значимых различий в частоте наступления нежелательных явлений. Таким образом, в данном исследовании выявлены некоторые различия в нейрогуморальном ответе при приеме разных ингибиторов SGLT2 [27].

Группой авторов во главе также с М. Nakagaito проведено другое проспективное нерандомизированное одноцентровое открытое исследование. Его целью стала оценка эффективности продолжения терапии ингибиторами SGLT2, назначенными пациентам с СД2 во время госпитализации по поводу ОДХСН. В исследовании приняли участие 86 пациентов, которые получали ингибиторы SGLT2 до выписки из стационара, далее 56 пациентов продолжили прием препаратов (31 – эмпаглифлозин, 14 – дапаглифлозин, 11 – эмпаглифлозин), 30 – прекратили. Пациенты обеих групп сопоставимы по клиническим характеристикам, однако в группе продолженного лечения пациенты моложе, у них отмечались более высокие уровни гематокрита и альбумина. В группе продолженного лечения в течение года наблюдения отмечалось меньшее количество повторных госпитализаций по поводу СН, чем в группе прекращения лечения (24 и 39%, $p = 0,008$), ОР 0,29 [ДИ 0,10–0,85]. Количество случаев сердечно-сосудистой смерти статистически значимо не различалось между группами. Также оценивалось усредненное по времени процентное изменение уровня мозгового натрийуретического пептида – BNP (-13,3% в группе прекращения лечения и +53,7% в группе лечения; $p = 0,048$). Однако между группами не получено значимых различий в уровне рСКФ за период наблюдения. Данные результаты являются весьма обнадеживающими, однако для их подтверждения требуется проведение ран-

домизированных исследований с большим числом пациентов [28].

В 2021 г. ожидаются результаты другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы EMPAG-HF. В нем будет продемонстрирован эффект раннего назначения эмпаглифлозина в дозе 25 мг у пациентов с ОДХСН на диурез и почечные исходы [29]. Также в настоящее время проводится несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина (DICTATE-ANF, DAPA ACT HF-TIMI 68) в качестве терапии острой СН, результаты которых будут опубликованы в 2022 и 2023 г. [30, 31].

Заключение

Безусловно, успехи в применении ингибиторов SGLT2 и обнаружение многих изначально не предполагавшихся эффектов данной терапии вызывают большой интерес и являются предпосылкой к проведению дальнейших клинических исследований. Важными особенностями этих препаратов представляются их безопасность и возможность использования в разных клинических ситуациях. В настоящее время из всех ингибиторов SGLT2 наибольшую доказательную базу по применению у пациентов с острой декомпенсацией СН имеет эмпаглифлозин. Принимая во внимание данные исследования EMPULSE, влияние данной группы препаратов на клинические исходы у пациентов с острой СН представляется крайне интересным для дальнейшего тщательного изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

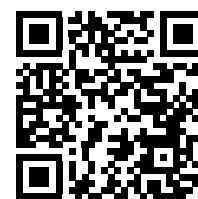
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ДИ – доверительный интервал
Ингибиторы SGLT2 (sodium/glucose cotransporter 2) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОР – отношение рисков
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СН – сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
2. 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 [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 Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ejhf.1492
4. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J.* 2016;182:9-20. DOI:10.1016/j.ahj.2016.07.025
5. Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk. *Circulation.* 2014;130(18):1565-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012883
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
11. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascularoutcomestrial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018;206:11-23. DOI:10.1016/j.ahj.2018.08.016
12. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation.* 2020;142(23):2205-15. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255
13. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e014908. DOI:10.1161/JAHA.119.014908
14. McMurray JJ, 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
15. Nassif ME, Windsor S, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation.* 2019;140(18):1463-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929
16. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1270-8. DOI:10.1002/ejhf.1536
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. DOI:10.1056/NEJMoa2107038
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
20. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, 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). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ejhf.1713
21. Boersma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):68-78. DOI:10.1002/ejhf.2066
22. Beusekamp JC, Tromp J, Boersma EM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on potassium handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):1049-52. DOI:10.1002/ejhf.2197
23. 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/ejhf.2137
24. Bavry AA, Bhatt DL. Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure – EMPULSE. November 14, 2021. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2021/11/12/00/29/EMPULSE>. Accessed: 06.12.2021.
25. Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(8):1065-72. DOI:10.7326/M21-0651
26. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007048. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
27. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, et al. Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin Added to Heart Failure Treatment in Decompensated Heart Failure Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Rep.* 2019;1(10):405-13. DOI:10.1253/circrep.CR-19-0070
28. Nakagaito M, Imamura T, Joho S, et al. Efficacy of Continuing SGLT2 Inhibitors on Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Int Heart J.* 2021;62(4):885-90. DOI:10.1536/ihj.21-022
29. Effects of Empagliflozin on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). ClinicalTrials.gov. August 7, 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04049045>. Accessed: 06.12.2021.
30. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J.* 2021;232:116-24. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.071
31. Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure – Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). ClinicalTrials.gov. April 27, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>. Accessed: 06.12.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2021



OMNIDOCTOR.RU