



## Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE

Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллевалде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салуков В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В.

На состоявшемся 17 ноября 2021 г. онлайн-совещании экспертов были рассмотрены результаты рандомизированного двойного слепого многонационального исследования с параллельными группами EMPULSE, в котором проведена оценка клинической пользы и безопасности ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). Пациенты были включены в исследование независимо от фракции выброса (ФВ) и наличия сахарного диабета (СД) и рандомизированы во время госпитализации после стабилизации состояния. При этом в исследовании EMPULSE использован комбинированный результат, проанализированный с помощью стратифицированного соотношения преимуществ — анализ Win Ratio.

Получены данные, свидетельствующие о наличии клинических преимуществ эмпаглифлозина у госпитализированных пациентов с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка, а также у пациентов с впервые возникшей ОДСН или с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо независимо от наличия СД 2 типа. Отмечена важность положительных результатов исследования EMPULSE и его значение для клинической практики, ключевым в котором является раннее назначение эмпаглифлозина на этапе стационарного лечения. Принят ряд предложений, которые позволят ускорить внедрение эмпаглифлозина в клиническую практику лечения пациентов с ОДСН.

**Ключевые слова:** эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, госпитализация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, исследование EMPULSE, анализ Win Ratio.

**Отношения и деятельность:** нет.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
cherkashin\_dmitr@mail.ru

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

**Рукопись получена** 14.03.2022

**Принята к публикации** 18.03.2022



**Для цитирования:** Лопатин Ю. М., Арутюнов Г. П., Аметов А. С., Агеев Ф. Т., Анциферов М. Б., Барбараш О. Л., Виллевалде С. В., Виноградова Н. Г., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Жиров И. В., Ильин М. В., Лебедева А. Ю., Недогода С. В., Салуков В. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Халимов Ю. Ш., Черкашин Д. В. Применение эмпаглифлозина у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности: резолюция экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4945. doi:10.15829/1560-4071-2022-4945

## Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial

Lopatin Yu. M., Arutyunov G. P., Ametov A. S., Ageev F. T., Antsiferov M. B., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Zhiron I. V., Ilyin M. V., Lebedeva A. Yu., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Khalimov Yu. Sh., Cherkashin D. V.

An online expert meeting held on November 17, 2021 reviewed the results of the randomized, double-blind, multinational, parallel-group EMPULSE trial, evaluating the clinical benefit and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) empagliflozin compared with placebo in patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF). Patients were included in the study regardless of ejection fraction (EF) and the presence of diabetes and randomized during hospitalization after stabilization. In addition, the EMPULSE trial used a composite result analyzed using a stratified benefit ratio — Win Ratio analysis.

There is evidence of clinical benefit of empagliflozin in hospitalized patients with preserved and reduced LVEF, as well as in patients with newly diagnosed ADHF or with acute decompensation of chronic heart failure (CHF) compared with placebo, regardless of type 2 diabetes presence. The importance of the favorable results of the EMPULSE trial and its significance for clinical practice, which implies the early administration of empagliflozin for inpatients, is noted. A number of proposals have been adopted to accelerate the introduction of empagliflozin into clinical practice for patients with ADHF.

**Keywords:** empagliflozin, heart failure, hospitalization, acute decompensated heart failure, EMPULSE trial, Win Ratio analysis.

**Relationships and Activities:** none.

Corresponding author: cherkashin\_dmitr@mail.ru

**Received:** 14.03.2022 **Accepted:** 18.03.2022

**For citation:** Lopatin Yu. M., Arutyunov G. P., Ametov A. S., Ageev F. T., Antsiferov M. B., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Zhiron I. V., Ilyin M. V., Lebedeva A. Yu., Nedogoda S. V., Salukhov V. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomin I. V., Khalimov Yu. Sh., Cherkashin D. V. Empagliflozin in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: an expert resolution on the discussion of the EMPULSE trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4945. doi:10.15829/1560-4071-2022-4945

Сердечная недостаточность (СН) характеризуется высокой смертностью и является одной из самых важных и частых причин для госпитализации больных с сердечно-сосудистой патологией при декомпенсации [1]. Риск смертельного исхода лиц с хронической СН (ХСН) при любом функциональном классе более чем в 10 раз превышает такой риск в общей популяции [2]. Известно, что после установления диагноза ХСН в течение 5 лет выживают не более 50% больных [3]. После выписки до 40% пациентов повторно госпитализируются в течение 6 мес., высока смертность после выписки из стационара в течение 1 года [4]. Прогноз пациентов после декомпенсации ХСН, при которой требовалась госпитализация, существенно ухудшается [5].

К сожалению, предыдущие исследования по изучению вариантов лечения пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН, свидетельствуют об отсутствии снижения смертности после выписки или повторных госпитализаций [6].

Историческим моментом является применение в современном инновационном лечении пациентов с ХСН с сахарным диабетом (СД) 2 типа или без него ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), реализующим мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций и снижению потери почечной функции [7-9].

Два крупных рандомизированных клинических исследования (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced) у пациентов со стабильной СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) предоставили окончательные доказательства того, что при лечении иНГЛТ2 дапаглифлозином и эмпаглифлозином уменьшилась совокупная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или СН у пациентов с СД 2 типа и без него [10-12].

Первым в мировой практике положительным исследованием, продемонстрировавшим преимущества фармакотерапии у пациентов с ХСН и ФВ >40%, независимо от наличия СД 2 типа, явилось исследование EMPEROR-Preserved. Лечение данной категории пациентов ранее было ограничено назначением диуретической терапии и воздействием на коморбидные состояния [13]. Представленные результаты подтверждают, что изученная популяция пациентов имеет высокий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН, а применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сут. способно кардинально изменить траекторию течения заболевания. Для лечения ХСН и ФВ >40% необходимо назначение препаратов, доказавших влияние на прогноз в кратчайшие сроки, и использование стратегии управления коморбидными состояниями с целью замедления прогрессирования ХСН [14, 15]. Результаты исследования EMPEROR-Preserved дополнили про-

грамму исследований эмпаглифлозина и, вместе с результатами EMPEROR-Reduced, они свидетельствуют о положительном влиянии препарата при ХСН, независимо от наличия СД 2 типа и значений ФВ левого желудочка (ЛЖ).

Механизмы, с помощью которых иНГЛТ2 снижают смертность от ССЗ и ХСН, многофакторны, при этом к “быстрым” механизмам относят гемодинамические, которые характеризуются снижением пред- и постнагрузки и обусловлены положительным влиянием на показатели артериального давления (АД) и объема циркулирующей крови. Так, диуретические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с СН были выявлены вскоре после госпитализации, что было продемонстрировано в небольшом пилотном исследовании [16]. В настоящее время становится очевидным, что иНГЛТ2 должны быть назначены всем больным с ХСН с учетом конкретной клинической ситуации, причем в максимально сжатые сроки, что обеспечит быстрое улучшение прогноза жизни больных СН.

При этом пока имеется ограниченный опыт применения иНГЛТ2 в стационаре у пациентов с декомпенсацией СН с СД или без него.

До настоящего времени существовали опасения по поводу назначения иНГЛТ2 при неустойчивости гемодинамических, почечных и метаболических параметров, в связи с отсутствием соответствующих доказательных исследований, что ограничивало раннее применение препаратов данного класса у пациентов с декомпенсацией ХСН.

В связи с этим с целью оценки эффективности и безопасности раннего применения эмпаглифлозина в стационаре у пациентов с острой декомпенсацией СН (ОДСН), тяжелым течением симптомов и очень высоким риском повторных госпитализаций было разработано и инициировано исследование EMPULSE [17].

**Результаты исследования EMPULSE и их значение для клинической практики**  
**Обоснование для начала приема иНГЛТ2 у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН**

Известные механизмы действия иНГЛТ2 являются основанием для раннего назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсированной СН с целью улучшения сердечно-почечных исходов, независимо от ФВ и статуса СД.

Ингибирование НГЛТ2 улучшает энергетику миокарда и оказывает прямое положительное воздействие на кардиомиоциты и почки [18-22]. Кроме того, эмпаглифлозин способствует кетогенезу, что оказывает благоприятное воздействие на сердце и почки, повышая “энергетическую эффективность” [19].

иНГЛТ2 блокируют обратный захват глюкозы и натрия в проксимальных каналах и, таким обра-

зом, вызывают глюкозурию, опосредованный осмотический диурез и транзиторный натрийурез [23, 24]. У пациентов с СД 2 типа и СНнФВ эмпаглифлозин увеличивал гематокрит, вызывал гемоконцентрацию и потерю веса. В отличие от традиционных петлевых диуретиков, увеличение диуреза, наблюдаемое при лечении иНГЛТ2, не сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем [23-25]. Гемодинамически это приводит к увеличению клиренса свободной жидкости и уменьшению объема плазмы, что объясняет более значительное снижение интерстициальной жидкости, а не внутрисосудистого объема по сравнению с традиционными диуретиками [25]. Эффект иНГЛТ2 связан именно с интерстициальной (тканевой), а не с внутрисосудистой жидкостью и застоем [26]. В исследовании EMBRACE-HF эмпаглифлозин снижал давление в легочной артерии, что не было объяснено одним только диуретическим эффектом эмпаглифлозина [27].

Таким образом, все это объясняет краткосрочные и долгосрочные положительные эффекты ингибирования НГЛТ2.

#### **Методология исследования EMPULSE и особенности рандомизации пациентов**

Два уникальных аспекта дизайна EMPULSE — это окно включения и продолжительность наблюдения в отличие от предыдущих исследований иНГЛТ2 [28, 29].

EMPULSE — это рандомизированное двойное слепое международное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, в котором сравнивается начало приема эмпаглифлозина в стационаре (10 мг 1 раз/сут.) с плацебо. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет ( $\geq 21$  год в Японии), госпитализированные с первичным диагнозом ОДСН, при этом 530 пациентов было госпитализировано с одышкой, признаками перегрузки жидкостью и повышенным уровнем натрийуретических пептидов. Рандомизация проведена в соотношении 1:1 со стратификацией в зависимости от статуса СН (*de novo* и острая декомпенсация ХСН) либо с эмпаглифлозином, либо с плацебо в 165 центрах Северной Америки, Европы и Азии [30].

Уникальными аспектами дизайна исследования EMPULSE явились “окно включения” и продолжительность наблюдения [28, 29]. Так, пациенты были включены в исследование независимо от ФВ ЛЖ и статуса СД и рандомизированы во время госпитализации после стабилизации состояния (от 24 ч до 5 дней после поступления в стационар), лечение продолжалось до 90 дней после начала применения эмпаглифлозина.

Использовали следующие критерии стабилизации состояния: уровень систолического АД 100 мм рт.ст. и более в отсутствие клинических проявлений

артериальной гипотонии в течение предшествующих 6 ч; отсутствие увеличения дозы внутривенно вводимого диуретика в течение 6 ч до рандомизации; отсутствие внутривенного введения периферических вазодилататоров, в т.ч. нитратов, в течение предшествующих 6 ч; отсутствие внутривенного введения препаратов с положительным инотропным действием в течение 24 ч.

Всем пациентам диагноз СН был подтвержден определением сыровоточных уровней натрийуретических пептидов: N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $\geq 1600$  пг/мл, мозгового натрийуретического пептида (BNP)  $\geq 400$  пг/мл. Пациенты с фибрилляцией предсердий включались в исследование при уровнях NT-proBNP  $\geq 2400$  пг/мл, а BNP  $\geq 600$  пг/мл. Наконец, минимальная внутривенная доза фуросемида или аналога для пациентов должна была составлять 40 мг (20 мг — для пациентов из Японии).

Основной комбинированный показатель (“первичная конечная точка”) клинических преимуществ в течение 90 дней после рандомизации, которую оценивали по числу смертей по любой причине, числу осложнений СН (госпитализация по поводу утяжеления СН, неотложное обращение по поводу СН и незапланированные посещения медицинского учреждения), по продолжительности периода до развития первого осложнения СН и по изменению хотя бы на 5 баллов оценки по суммарной шкале симптомов KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire — total summary scale).

Дополнительные показатели (“вторичная конечная точка”) включали показатели безопасности: продолжительность периода до смерти от осложнений ССЗ или до первой госпитализации по поводу утяжеления СН, изменение оценки по суммарной шкале симптомов KCCQ-TSS на 10 баллов и более в течение 90 дней после рандомизации, изменение уровня натрийуретических пептидов в течение 30 дней после рандомизации, число дней жизни в отсутствие пребывания в стационаре в течение  $< 30$  дней (после первой выписки из стационара) и в течение 90 дней (после рандомизации), период до смерти от осложнений ССЗ или осложнения СН.

Ключевые критерии исключения: кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда, кардиохирургические или другие хирургические операции с большим объемом вмешательства, которые были выполнены в течение предшествующих 30 дней, или запланированные на период выполнения исследования, или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в период госпитализации, необходимость в выполнении диализа.

Кроме того, в исследование не включали пациентов, которые продолжали прием или принимали ингибиторы НГЛТ1 или иНГЛТ2 в течение 90 дней

до рандомизации; пациентов после трансплантации сердца или пациентов, занесенных в лист ожидания трансплантации сердца; пациенты, у которых предполагалось установление вспомогательного устройства ЛЖ или внутриаортального баллона для контрпульсации; пациенты, у которых в амбулаторных условиях вводили препараты с положительным инотропным действием.

#### **Особенности статистического анализа результатов исследования EMPULSE**

Традиционный подход к оценке частоты развития клинических исходов — это продолжительность периода до первого события. Анализ времени до первого события дает равный статистический вес каждому событию составной конечной точки. При таком подходе, чтобы обеспечить статистическую мощьность анализа, необходимо обеспечить достаточно большую выборку и длительность наблюдения.

В исследовании EMPULSE использован комбинированный результат, проанализированный с помощью стратифицированного соотношения преимуществ — анализ Win Ratio (соотношение преимуществ). То есть при статистической обработке использованы множественные компоненты в единой комбинированной конечной точке, которая позволяла оценить не соотношение рисков, а соотношение преимуществ по таким параметрам, как качество жизни пациента, частота госпитализаций, наступление летального исхода. Выбор этого метода основывался на данных, полученных по программе исследований эмпаглифлозина, доказавших высокую клиническую эффективность и безопасность длительного применения препарата в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН, независимо от статуса СД.

Так, в исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин значительно снизил комбинированный исход смерти от всех причин и событий СН по сравнению с плацебо уже через 12 дней после рандомизации [31].

Аналогичным образом в субанализе пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН в исследовании EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин значительно снизил уровень смертности от всех причин или госпитализацию по поводу СН в течение 90 дней после выписки (12,7% vs 23,2% для плацебо) [32].

Таким образом, учитывая эти данные и эффективность эмпаглифлозина, для улучшения состояния пациентов как с СН, так и без событий, связанных с СН, включение показателя смертности от всех причин в соотношение преимуществ должно более адекватно отражать его влияние.

Анализ Win Ratio (соотношение преимуществ) имеет специфические особенности, позволяющие провести совокупную оценку всех исходов. Так, в исследовании с использованием анализа Win Ratio все

пациенты подбираются в 2 группы, сходные по риску развития неблагоприятных событий. В исследованиях по СН сначала сравниваются основные события по первичной составной конечной точке — в первую очередь это сердечно-сосудистая смертность. В основу анализа берется период, в течение которого доступны данные. Для каждой подобранной пары пациент, получивший лечение, обозначается как “победитель” или “проигравший” в зависимости от того, у кого случится событие. Простой подход, который учитывает разные клинические исходы, включенные в комбинированную конечную точку. После анализа по сердечно-сосудистой смертности переходят к поиску “победителей” по госпитализациям по причине СН.

Показатель Win Ratio представляет собой соотношение числа “победителей” (N победителей) к числу “проигравших” (N проигравших).

Для анализа Win Ratio легко получить 95% доверительный интервал (ДИ) и P-значение. Если формирование совпадающих пар нецелесообразно, то альтернативный “коэффициент выигрыша” (соотношение преимуществ) можно получить, сравнив все возможные непревзойденные пары. Соотношение преимуществ — новый метод обработки полученных данных по составным конечным точкам, который прост в использовании и дает соответствующий приоритет клинически важным событиям, таким как сердечно-сосудистая смертность [33, 34].

Показатель Win Ratio больше 1 (например, Win Ratio 1,36 по основному показателю в исследовании EMPULSE) свидетельствует о преимуществе лечения эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут. перед плацебо, начатого в период стационарного лечения [30].

При проведении статистического анализа комбинированной первичной конечной точки исследования EMPULSE сравнивался каждый пациент из одной группы с пациентом из другой группы.

То есть это сравнение один на один с абсолютным сопоставлением — один на терапии эмпаглифлозином и аналогичный по своим характеристикам в контрольной группе.

Это и объясняет название анализа — победное соотношение — один выигрывает, другой — проигрывает. То есть, если пациент из группы с плацебо умирает, тогда это означает, что этот пациент проигравший, а пациент из группы с эмпаглифлозином — победивший, имеющий преимущества.

И так происходит переход от одной точки оценки к другой: если смертельного исхода нет, и пациент жив, следующим шагом является оценка частоты госпитализаций. Далее, если пациент с плацебо госпитализирован — эмпаглифлозин выигрывает. Далее, если пациент жив и не был госпитализирован, тогда оценивалось качество жизни, и если качество жизни у одного выше — это победитель.

В исследовании EMPULSE “победителем” оказался эмпаглифлозин.

Таким образом, представлен иерархический прогрессирующий анализ пациентов с СН, который сравнивает одного пациента напрямую с другим, при этом один пациент из группы эмпаглифлозина скринировался со всеми пациентами из группы плацебо до тех пор, пока не выявлялся схожий по характеристикам.

Исследование включало пациентов с симптомами СН, декомпенсированной СН. Кроме того, включались и пациенты с СН *de novo*, т.е. с первой манифестацией СН, первичной постановкой диагноза, при этом использовался тот же статистический алгоритм. Было получено 356 сравниваемых объектов в группе декомпенсированной СН и 174 в группе *de novo*. Проведенных сравнений в группе декомпенсированной СН — 31506, в группе *de novo* — 7656. Сначала были выработаны каскадные критерии, затем проведены парные сравнения в абсолютно сопоставимых группах и произведен расчет. Таким образом, были сравнены все траектории хода жизни пациентов от качества жизни до смертности.

Применение анализа Win Ratio позволяет учесть больше неблагоприятных клинических исходов, что даёт возможность уменьшения выборки при сохранении статистической мощности исследования, а также позволяет сравнить группы пациентов по определенным клиническим исходам с учетом их иерархической значимости.

Достоверность и точность данных, полученных в исследовании с использованием анализа Win Ratio, проверялась в опубликованной работе с использованием данных 16 крупных исследований по сердечно-сосудистой безопасности. Полученный результат подтверждает, что использование относительного риска и соотношения преимуществ (Win Ratio) предоставили аналогичные результаты по конечным точкам.

Использование анализа соотношения преимуществ, по сравнению с обычным анализом “время-событие” комбинированного результата, заключается в том, что оно дает более высокий приоритет клинически важным событиям, т.е. смертности и госпитализации по причине СН [34]. Во-вторых, он дает более целостную оценку улучшения состояния отдельного пациента, которая является очень гибкой.

Существует очень мало исследований, использующих соотношение преимуществ в качестве предварительно определенного первичного анализа [34, 35].

В целом использование соотношения преимуществ позволяет более пропорционально взвешивать тяжелые исходы, такие как смертность, по сравнению с несмертельными событиями, которые часто имеют одинаковый вес в традиционных подходах. Более того, соотношение преимуществ позволяет

включить как неблагоприятные события (смерть, госпитализацию по поводу СН), так и благоприятные исходы (улучшение состояния здоровья/КССQ-TSS). Выбор в пользу КССQ-TSS, а не общего суммарного балла или физических доменов КССQ, отражает короткий характер исследования, в котором изменения в качестве жизни ожидаются раньше, чем изменения в физическом состоянии.

#### Результаты исследования EMPULSE

При обсуждении результатов исследования EMPULSE отмечено, что СН является состоянием, при котором стабильное течение заболевания прерывается эпизодами декомпенсации. При этом, чем больше госпитализаций по поводу декомпенсации СН, тем выше риски и выше смертность. Практически все варианты терапии при СН, в частности при сниженной ФВ, как правило, назначаются, когда пациенты стабильны. В связи с этим инициация терапии в большинстве случаев происходит амбулаторно, что ассоциировано с низкой комплаентностью пациентов. Опыт показывает, что назначение препарата во время госпитализации повышает число пациентов, продолжающих его прием в отдаленном периоде после выписки [39, 40]. Если же пациенты выписываются без назначения болезни модифицирующей терапии СН, то шансы получить правильную рекомендацию не велики, что не способствует снижению очень высокого риска, при котором пациент в амбулаторных условиях не принимает необходимую терапию. Именно поэтому начало терапии на этапе госпитализации ассоциировано с лучшими исходами. Основной причиной такой инертности является вопрос безопасности. Несмотря на перевод пациента из острого состояния, его стабилизацию, сохраняется вероятность ухудшения почечной функции, дегидратации, избыточного использования диуретиков и др., что является основанием для врача стационара воздержаться от назначения какой-либо терапии на стационарном этапе и при выписке.

Целью исследования EMPULSE явилась оценка клинической пользы и безопасности назначения иНГЛТ2 эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН.

То есть после проведения госпитализированным пациентам терапии, направленной на стабилизацию их состояния, была назначена доказанная эффективная доза эмпаглифлозина 10 мг, препарат принимается 1 раз/сут. без титрации. В исследовании EMPULSE терапия была инициирована на госпитальном этапе у 100% пациентов.

Ввиду того, что исследование является небольшим, была использована комбинированная первичная конечная точка, по оценке которой должны были быть выявлены клинические преимущества. При

анализе вторичных конечных точек акцент сделан на оценке безопасности и качестве жизни.

Пациенты с ОДСН были типичными. NT-proBNP составил в среднем 3000 пг/мл в обеих группах. Исходная средняя расчетная СКФ — 50 мл/мин. До 25% пациентов имели СКФ ниже 30%. Около 25% пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе, 50% пациентов имели фибрилляцию предсердий, СД 2 типа, у многих в анамнезе аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, поражения клапанов. Большинство пациентов (68%) имели сниженную ФВ, остальные — сохраненную.

В составе терапии 70% пациентов получали либо ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, либо блокаторы рецепторов ангиотензина, 57% пациентов принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 87% — петлевые диуретики.

53% сравнений на основе анализа Win Ratio (соотношение преимуществ) свидетельствуют, что преимущества имел эмпаглифлозин, в 39% сравнений преимущества выявлены в группе плацебо и в 6% не было “победителя”.

Выявлена статистическая значимость первичной комбинированной конечной точки. Умерло 11% из сравниваемых — 33 пациента. При этом 11 (4,2%) из них в группе эмпаглифлозина и 22 (8,3%) в группе плацебо. 67 пациентов имели хотя бы одно событие, связанное с СН, 28 (10,6%) в группе эмпаглифлозина и 39 (14,7%) в группе плацебо [38].

При оценке качества жизни по KCCQ-TSS также удалось достигнуть статистической значимости в пользу эмпаглифлозина относительно плацебо — 35,9% и 27,5%, соответственно.

Результаты по первичной конечной точке характеризуются устойчивой статистической значимостью клинических преимуществ эмпаглифлозина для всех пациентов и гомогенностью по подгруппам, независимо от характеристик пациентов — с СД или без, у пациентов молодого или пожилого возраста, у мужчин или у женщин, среди представителей из любого региона. Клинические преимущества эмпаглифлозина не зависели, кроме того, от величины ФВ, сохраненная или сниженная, наличия или отсутствия хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, уровня NT-proBNP.

Данные, касающиеся вторичных конечных точек, также свидетельствуют о преимуществах в пользу эмпаглифлозина. Кривые Каплана-Майера по времени до смерти не демонстрируют статистической значимости, т.к. событий было мало, но тренд, как и в исследованиях EMPEROR-Preserved и EMPEROR-Reduced, очевиден. Причем преимущества препарата определяются уже в самом начале.

При оценке качества жизни по KCCQ-TSS достигнута статистическая значимость, уровень которой выше в группе эмпаглифлозина относительно

плацебо, при этом получены надежные устойчивые данные по всем оцененным доменам.

Ожидаемо снизилась масса тела, что связано с диуретическим эффектом. Возможно, есть и другие механизмы, которые требуют дальнейшего изучения.

Впервые в результате анализа эффективности препарата, который исследовался и обоснован для пациентов с ХСН, получены данные, свидетельствующие о его результативности в отношении пациентов с СН *de novo* (с впервые возникшей ОДСН), т.е. клинические преимущества были устойчивыми вне зависимости от статуса СН.

Следует отметить, что применение эмпаглифлозина очень безопасно, что подтверждают результаты всех предыдущих исследований. Нежелательные явления, приводящие к прекращению приема эмпаглифлозина или плацебо, имели место у 8,5% и 12,9% пациентов, соответственно. В группах эмпаглифлозина или плацебо кетоацидоза не наблюдалось. Определенная исследователем серьезная симптоматическая гипотензия наблюдалась у 1,2% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 1,5% в группе плацебо. Гипогликемия наблюдалась у 1,9% пациентов, получавших эмпаглифлозин, и у 1,5% пациентов, получавших плацебо. Острая почечная недостаточность наблюдалась у 7,7% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 12,1% пациентов в группе плацебо. Инфекции мочевыводящих путей были отмечены у 4,2% пациентов в группе эмпаглифлозина и в 6,4% в группе плацебо.

Изменение уровня гематокрита, гемоглобина, аланинаминотрансфераз, аспаратаминотрансфераз, мочевой кислоты и расчетной СКФ между исходным уровнем и 90-м днем не указывают на какие-либо проблемы безопасности эмпаглифлозина. Уровень креатинина между исходным и последним значением был одинаковым в группах эмпаглифлозина и плацебо.

Что касается систолического АД, скорректированное среднее изменение от исходного уровня до 90 дней составило 0,1 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,5 до 2,7) в группе эмпаглифлозина и 1,0 мм рт.ст. (95% ДИ: от -1,6 до 3,6) в группе плацебо. Для диастолического АД скорректированное среднее изменение от исходного уровня до 90 дней составило -0,3 мм рт.ст. (95% ДИ: от -1,8 до 1,3) в группе эмпаглифлозина и -0,7 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,3 до 0,8) в группе плацебо.

При применении эмпаглифлозина выявлено меньше нежелательных явлений, чем при плацебо, что свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата.

Пациенты, госпитализированные с ОДСН и получавшие эмпаглифлозин, на 36% больше имели клиническую пользу (преимущества) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Таким образом, в результате исследования EMPULSE доказана безопасность эмпаглифлози-

на и его клинические преимущества по сравнению с плацебо у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН вне зависимости от статуса СН.

### **Обсуждение результатов исследования EMPULSE**

Современным инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая ХСН, и СД 2 типа является применение иНГЛТ2. В исследовании EMPA-REG OUTCOME были обнаружены преимущества в отношении сердечно-сосудистых конечных точек, свидетельствующие о том, что эмпаглифлозин может действовать у пациентов абсолютно независимо от гликемии. Большая часть этого была показана в фундаментальных исследованиях на моделях животных, а в дальнейшем подтверждена в клинических исследованиях [7-9].

Исследования эмпаглифлозина EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, которые включали пациентов с ХСН независимо от статуса СД, ответили на три главных вопроса: каково влияние на сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию по причине СН, эффект в отношении общей частоты госпитализаций по причине СН, эффект в отношении сохранения почечной функции [11, 15]. Предполагается, что это кардиометаболический механизм, обусловленный глюкозурией и переключением метаболизма на кетогенез, который приводит к повышению эффективности сердечно-сосудистой системы, ремоделированию сердца, уменьшению оксидативного стресса, воспаления и фиброза. В связи с этим необходимо было проведение дополнительного исследования, способного ответить на вопрос — когда безопасно начинать терапию.

При формировании гипотезы исследования EMPULSE и выборе дозы ориентир был не только на эффективность, но и на безопасность, которые формируют соотношение risk-benefit ratio (соотношение риска и пользы). Доза 10 была выбрана как минимальная и эффективная с точки зрения сердечно-сосудистых преимуществ [17].

Исследование EMPULSE продемонстрировало возможность начала приема эмпаглифлозина уже в период госпитализации, который является лучшим в отношении пациента и со стороны врача, в связи с тем, что госпитализированные пациенты находятся под четким контролем. Более того, инициация терапии на госпитальном этапе позволит обеспечить приверженность и преемственность на амбулаторном этапе после выписки.

Таким образом, для начала терапии эмпаглифлозином, после ОДСН, необходима стабилизация состояния пациента.

Важными преимуществами эмпаглифлозина, обеспечивающими его назначение в раннем периоде госпитализации, являются:

1. быстрое наступление эффекта при хорошей переносимости;
2. однократный прием без титрации дозы.

### **Согласованное мнение экспертов по результатам обсуждения исследования EMPULSE**

В исследовании EMPULSE был использован анализ Win Ratio (соотношение преимуществ), который абсолютно сопоставим глобально по ключевым результатам с методом отношения рисков Кокса и позволил интерполировать не только жесткие конечные точки, но и пациент-ориентированные точки, к которым относится оценка качества жизни по канзасскому опроснику.

### **Значение для клинической практики результатов исследования EMPULSE**

#### **1. Безопасность раннего применения эмпаглифлозина**

Безопасность длительного применения эмпаглифлозина у пациентов с СН была доказана в многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved. В исследовании EMPULSE риск нежелательных явлений на эмпаглифлозине был ниже, чем на плацебо, что свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата, отсутствии отрицательного влияния на системную гемодинамику и функцию почек.

#### **2. Эффективность при назначении эмпаглифлозина на этапе госпитализации**

Данные, касающиеся первичных и вторичных конечных точек, свидетельствуют о преимуществах в пользу эмпаглифлозина независимо от ФВ и статуса СД. Результаты исследования EMPULSE доказывают клинические преимущества эмпаглифлозина составляющие 36%, по сравнению с плацебо, у госпитализированных и стабилизированных пациентов с ОДСН.

#### **3. Обеспечение приверженности и преемственности лечения пациентов ХСН на амбулаторном этапе после выписки при инициации терапии эмпаглифлозином 10 мг без титрации дозы на госпитальном этапе**

Несмотря на усилия кардиологических сообществ развитых стран мира по внедрению подходов к лечению ХСН, основанных на доказательствах высшего уровня, наблюдается клиническая инерция в назначении комбинаций лекарственных средств и оптимальных доз препаратов для лечения ХСН [36, 37].

Имеются основания рассматривать результаты исследования EMPULSE как инструмент, который будет способствовать повышению приверженности. Кроме того, это исследование может значительно улучшить ситуацию с назначением иНГЛТ2.

Ранний период после ОДСН (90 дней) является уязвимым для пациента, когда наиболее часто встречаются повторные госпитализации по поводу декомпенсации СН [41, 42]. Назначение эмпаглифлозина в стационаре значительно увеличивает вероятность продолжения этой терапии после выписки. Продemonстрированные в исследовании EMPULSE преимущества позволят обеспечить преемственность при переходе с этапа стационара на этап поликлиники, улучшить качество жизни и предотвратить события, связанные с СН, не повлияв на инициацию и титрование других болезней модифицирующих препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, данные, полученные в ходе исследования EMPULSE, позволяют ускорить процесс внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

#### 4. Внесение показаний в клинические рекомендации

Учитывая важность результатов исследования EMPULSE для клинической практики, при рассмотрении вопроса о внесении в клинические рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность” Министерства здравоохранения Российской Федерации [43] для препарата эмпаглифлозин принимать во внимание существующие показания и новые данные: лечение СН у взрослых пациентов (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ с или без СД 2 типа для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН и для замедления снижения функции почек, отразить целесообразность раннего назначения в стационаре пациентам с впервые возникшей ОДСН и/или с острой декомпенсацией ХСН после стабилизации состояния.

Данная стратегия позволит быстрее преодолеть клиническую инерцию и обеспечить повышение приверженности к иНГЛТ2 вследствие раннего назначения в стационаре.

#### Заключение

В исследовании EMPULSE продемонстрированы клинические преимущества эмпаглифлозина перед традиционной терапией СН без применения иНГЛТ2, назначенного госпитализированным пациентам с ОДСН в раннем периоде после стабилизации состояния с продолжением лечения на протяжении всего уязвимого периода на этапе после выписки.

Эти клинические преимущества проявляются уменьшением смертности и улучшением выживаемости, сокращением числа повторных госпитализаций по поводу СН, а также улучшением показателей качества жизни.

Клинические преимущества были одинаковыми у пациентов как с сохраненной, так и сниженной ФВ ЛЖ, а также у пациентов с впервые возникшей ОДСН или с острой декомпенсацией ХСН и независимо от статуса СД.

Данные исследования EMPULSE позволяют распространить положительные результаты, полученные в более ранних исследованиях (EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced), проведенных у пациентов с ХСН со сниженной ФВ, на госпитализированных пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ, как с СД, так и без него.

Единая доза эмпаглифлозина и отсутствие необходимости в титрации, при быстром улучшении прогноза, хорошая переносимость и профиль безопасности (соответствующий предшествующим данным по безопасности препарата в клинических исследованиях) представляют дополнительные возможности для повышения приверженности и обеспечения преемственности лечения пациентов с ХСН.

Внесение изменений в клинические рекомендации и скорейшее внедрение в реальную клиническую практику результатов исследования EMPULSE позволят существенно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз пациентов с ХСН.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### Литература/References

1. Tromp J, Ferreira JP, Janwanishstaporn S, et al. Heart failure around the world. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1187-96. doi:10.1002/ehfj.1585.
2. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what we should do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
4. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JG, 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:e411-e422.
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA).* *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
6. Voors AA, Van Veldhuisen DJ. Why do drugs for acute heart failure fail? *Eur J Heart Fail.* 2012;14:955-6. doi:10.1093/eurjhf/hfs122.
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. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728. Erratum for: *Eur Heart J.* 2016;37(19):1535-7.
9. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.

11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
12. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-29.
13. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1925-34. doi:10.1007/s13300-020-00889-9.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 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.
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
16. 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;22:713-22.
17. 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/ehfj.2137.
18. Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation.* 2019;140(6):443-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040909.
19. Yurista SR, Silje HH, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:862-73.
20. Tromp J, Collins SP. Dapagliflozin in heart failure: new frontiers. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1412-4.
21. Packer M, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR Trial Committees and Investigators. Design of a prospective patient-level pooled analysis of two parallel trials of empagliflozin in patients with established heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2393-8.
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2383-92.
23. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142:1028-39.
24. Wilcox CS, ShenW, Boulton DW, et al. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007046.
25. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation.* 2020;142:1713-24.
26. Boersma EM, ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:641-55.
27. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation.* 2021;143:1673-86.
28. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48.
29. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al.; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:105-16.
30. Voors AA. University of Groningen, Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, The Netherlands. Scientific Sessions 2021. <https://professional.heart.org/-/media/PHD-Files/Meetings/Scientific-Sessions/2021/Science-News/EMPULSE-summary-slide-SMA-approved.pdf>.
31. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2020;143:326-36.
32. George JT, Brueckmann M, Ofstad AP, et al. Empagliflozin is associated with a lower risk of post-acute heart failure rehospitalization and mortality. *Circulation.* 2019;139:1458-60.
33. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012;33:176-82. doi:10.1093/eurheartj/ehr352.
34. Ferreira JP, Jhund PS, Duarte K, et al. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. *JACC: Heart Failure.* 2020;8(6):441-50. doi:10.1016/j.jchf.2020.02.010.
35. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-16.
36. 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.
37. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
38. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1. Epub ahead of print.
39. Curtis LH, Mi X, Qualls LG, et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2013;165(6):979-86.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.03.007.
40. Butler J, Arbogast PG, Daugherty J, et al. Outpatient utilization of angiotensin-converting enzyme inhibitors among heart failure patients after hospital discharge. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2036-43. doi:10.1016/j.jacc.2004.01.041.
41. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
42. Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA.* 2010;303(21):2141-7. doi:10.1001/jama.2010.748.
43. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.