



Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа

Галевич А. С., Фомин И. В., Гайсин И. Р., Валеева Ф. В., Виноградова Н. Г., Саласюк А. С., Тарловская Е. И., Хасанов Н. Р., Шутов А. М., Володина Е. Н., Грехова Л. В., Гусева П. С., Дупляков Д. В., Занозина О. В., Золотова Ю. В., Канышева С. В., Ким З. Ф., Кононов С. К., Кузьмин В. П., Маркиянова С. С., Мензоров М. В., Помосов С. А., Ребров А. П., Толстов С. Н.

На состоявшемся 14 мая 2021г онлайн-совете экспертов были рассмотрены дополнительные результаты международного исследования препарата класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка EMPEROR-Reduced, проанализированы сердечно-сосудистые и почечные исходы при лечении эмпаглифлозином пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и без СД2. Принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия СД2.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, хроническая болезнь почек, исследование EMPEROR-Reduced.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Галевич А. С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 000-0002-4510-6197; Фомин И. В. — д.м.н., профессор, директор терапевтической клиники ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279; Гайсин И. Р.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская ГМА», Ижевск, ORCID: 000-0002-3920-8234; Валеева Ф. В. — д.м.н., профессор, главный внештатный эндокринолог Республики Татарстан, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 0000-0001-6000-8002; Виноградова Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-3391-7937; Саласюк А. С. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ», Волгоград, ORCID: 0000-0002-6611-9165; Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010; Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», Казань, ORCID: 0000-0002-7760-0763; Шутов А. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский ГУ», Ульяновск, ORCID: 0000-0002-1213-8600; Володина Е. Н. — зав. кардиологическим диспансером ГБУЗ ПОКБ им. Н.Н. Бурденко, Пенза, ORCID: 0000-0003-1935-1321; Грехова Л. В. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим диспансером КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, ORCID: нет; Гусева П. С. — врач-эндокринолог, зав. отделением эндокринологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, главный внештатный эндокринолог МЗ Республики Башкортостан, Уфа, ORCID: нет; Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ», Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976; Занозина О. В. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Приволжский ИМУ», зав. отделением эндокринологии ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, главный внештатный эндокринолог МЗ Нижегородской области, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-1830-3600; Золотова Ю. В. — врач-кардиолог кардиодиспансера ГАУЗ ООКБ, главный внештатный кардиолог МЗ Оренбургской области, Оренбург, ORCID: нет; Канышева С. В. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением

ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», главный внештатный кардиолог МЗ Республики Марий Эл, Йошкар-Ола, ORCID: нет; Ким З. Ф. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зам. главного врача ГАУЗ «Городская больница № 7», Казань, ORCID: 0000-0003-4240-3329; Кононов С. К. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ», зав. отделением неотложной кардиологии КОГБУЗ «Центр кардиологии и неврологии», Киров, ORCID: нет; Кузьмин В. П. — к.м.н., зав. консультативной поликлиникой ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, ORCID: нет; Маркиянова С. С. — врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ РМ «Республиканская центральная клиническая больница», главный внештатный кардиолог МЗ Республики Мордовия, Саранск, ORCID: нет; Мензоров М. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский ГУ», Ульяновск, ORCID: 0000-0002-6000-4850; Помосов С. А. — зав. кардиологическим отделением БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР», главный внештатный кардиолог МЗ Удмуртской Республики, Ижевск, ORCID: нет; Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734; Толстов С. Н. — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», Саратов, ORCID: 0000-0002-2631-6797.

* Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): igaisin@mail.ru

АД — артериальное давление, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АРА2 — антагонист рецепторов ангиотензина 2, ББ — бета-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГК2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КЖ — качество жизни, ОПП — острое почечное повреждение, ОР — отношение рисков, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, КССQ-23 — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021



Для цитирования: Галевич А. С., Фомин И. В., Гайсин И. Р., Валеева Ф. В., Виноградова Н. Г., Саласюк А. С., Тарловская Е. И., Хасанов Н. Р., Шутов А. М., Володина Е. Н., Грехова Л. В., Гусева П. С., Дупляков Д. В., Занозина О. В., Золотова Ю. В., Канышева С. В., Ким З. Ф., Кононов С. К., Кузьмин В. П., Маркиянова С. С., Мензоров М. В., Помосов С. А., Ребров А. П., Толстов С. Н. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4791. doi:10.15829/1560-4071-2021-4791

Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts

Galyavich A. S., Fomin I. V., Gaisin I. R., Valeeva F. V., Vinogradova N. G., Salasyuk A. S., Tarlovskaya E. I., Khasanov N. R., Shutov A. M., Volodina E. N., Grekhova L. V., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Zanozina O. V., Zolotova Yu. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kononov S. K., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Menzorov M. V., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tolstov S. N.

At an online meeting of experts held on May 14, 2021 additional research results on a sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction were considered. According to the data from the EMPEROR-Reduced international study, cardiovascular and renal effects of empagliflozin therapy in patients with and without type 2 diabetes (T2D) were analyzed. A number of proposals and recommendations was accepted regarding the further study of cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its use in clinical practice in patients with heart failure, regardless of the T2D presence.

Keywords: empagliflozin, heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Reduced study.

Relationships and Activities. The Expert Council was supported by Boehringer Ingelheim LLC.

Galyavich A. S. ORCID: 000-0002-4510-6197, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Gaisin I. R.* ORCID:000-0002-3920-8234, Valeeva F. V. ORCID: 0000-0001-6000-8002, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Salasyuk A. S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763, Shutov A. M. ORCID: 0000-0002-1213-8600, Volodina E. N. ORCID: 0000-0003-1935-1321, Grekhova L. V.

ORCID: none, Guseva P. S. ORCID: none, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zanozina O. V. ORCID: 0000-0003-1830-3600, Zolotova Yu. V. ORCID: none, Kanysheva S. V. ORCID: none, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kononov S. K. ORCID: none, Kuzmin V. P. ORCID: none, Markiyanova S. S. ORCID: none, Menzorov M. V. ORCID: 0000-0002-6000-4850, Pomosov S. A. ORCID: none, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Tolstov S. N. ORCID: 0000-0002-2631-6797.

*Corresponding author: igaisin@mail.ru

Received: 15.11.2021

Accepted: 22.11.2021

For citation: Galyavich A. S., Fomin I. V., Gaisin I. R., Valeeva F. V., Vinogradova N. G., Salasyuk A. S., Tarlovskaya E. I., Khasanov N. R., Shutov A. M., Volodina E. N., Grekhova L. V., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Zanozina O. V., Zolotova Yu. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kononov S. K., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Menzorov M. V., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tolstov S. N. Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4791. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4791

Совет экспертов Приволжского федерального округа, состоявшийся в онлайн-формате 14 мая 2021г, был посвящен обсуждению новых подходов к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНнФВ). Во вступительном докладе профессор **Альберт Сарварович Галевич**, вице-президент Российского кардиологического общества, главный внештатный кардиолог Приволжского федерального округа (ПФО), заведующий кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета (КГМУ), отметил, что эксперты Приволжского федерального округа встречаются не первый раз. По итогам встречи 6 ноября 2020г в “Российском кардиологическом журнале. Образование” вышла резолюция онлайн-совещания экспертов по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced” (Виллевалде С. В. и др.) [1].

Профессор **Игорь Владимирович Фомин**, директор терапевтических клиник Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ), заведующий кафедрой госпитальной терапии ПИМУ (Нижний Новгород), отметил свою уверенность в том, что специалисты подойдут к стратегии линейного, одновременного назначения всех препаратов в лечении ХСНнФВ, за исключением использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР). Второе, что активно обсуждается сейчас в мире, ска-

зал он, — это вопрос о главенствующих механизмах действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК2) при ХСН — осмотический диурез или улучшение митохондриальных функций кардиомиоцитов? И третье — отличительные нефропротективные эффекты эмпаглифлозина при низкой расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Профессор **Екатерина Иосифовна Тарловская**, заведующая кафедрой терапии и кардиологии ПИМУ (Нижний Новгород), представила программный доклад “**Хроническая сердечная недостаточность — “горячая точка” кардиологии. Изменения в рекомендациях, подходах к терапии. Перспективы**”. ХСН, сказала она, — действительно, “горячая точка” кардиологии. Благодаря исследованию ЭПОХА, известна высокая распространенность ХСН в России — 12,3 млн человек (8,5% взрослого населения, в т.ч. 3,1% страдают тяжелой ХСН) [2, 3].

История лечения пациентов с ХСН знает очень много славных этапов, удивительных и потрясающих исследований, которые шаг за шагом помогали снижать риск летального исхода. Одним из таких последних прорывов в лечении больных ХСНнФВ стало исследование EMPEROR-Reduced, в котором эмпаглифлозин значительно повлиял и на первичную конечную точку (снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) на 25%, абсолютного — на 5,2%), и на вторичные конечные

точки, касающиеся госпитализаций по поводу СН и дисфункции почек [4].

В российских рекомендациях, утвержденных Минздравом России в 2020г, выделяют 3 варианта ХСН: ХСНнФВ (<40%), ХСН с промежуточной ФВ 40-49% (первые 2 варианта относятся к СН с систолической дисфункцией) и ХСН с сохраненной ФВ $\geq 50\%$ (СН с диастолической дисфункцией) [5]. В 2021г была предложена новая классификация, где выделяется ХСН с улучшившейся ФВ (исходно $\leq 40\%$, прирост на 10% и более от исходного уровня, при повторном измерении $>40\%$) [6]. Очень важным моментом в лечении пациентов с промежуточной и восстановленной ФВ является необходимость использования принципов фармакотерапии, положительно зарекомендовавших себя у больных ХСНнФВ [7].

Современной стратегией лечения ХСНнФВ является квадротерапия — применение 4 основных компонентов, влияющих на прогноз пациентов: (1) ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина 2 (АРА2), (2) иНГК2, (3) бета-адреноблокаторы (ББ), ивабрадин и (4) АМР. В российские рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность” уже внесен представитель иНГК2 дапаглифлозин независимо от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2), согласно результатам исследования DAPA-HF и зарегистрированному показанию [5].

В разделе лечения ХСНнФВ в сочетании с СД2 рекомендованы дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) для канаглифлозина) для гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН в качестве препаратов первой линии [5].

В позиционном документе Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии (2021) иНГК2 при ХСНнФВ назначаются достаточно рано: дапаглифлозин или эмпаглифлозин для снижения комбинированного риска госпитализаций по причине СН и сердечно-сосудистой смерти вне контроля гликемии [8].

В американском руководстве 2021г по СН после блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (АРНИ, иАПФ, АРА2, АМР) и ББ при допустимых значениях рСКФ рекомендуют добавить иНГК2 (для дапаглифлозина ≥ 30 мл/мин/1,73 м², для эмпаглифлозина ≥ 20 мл/мин/1,73 м²) [9]. Еще одним важным моментом перед назначением иНГК2 является отсутствие необходимости достижения целевых или максимально переносимых доз других препаратов [9].

Позиция британских специалистов, опубликованная от имени Европейского общества кардиологии, основана на доказательствах последовательности базисных препаратов при ХСНнФВ [10]. Результаты

крупномасштабных рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) показывают, что (1) эффективность каждого основного препарата не зависит от лечения другими препаратами; (2) низкие начальные дозы основных лекарственных средств имеют существенный терапевтический эффект, и достижение низких начальных доз всех 4 классов лекарств должно иметь приоритет перед повышением титра любого отдельного класса лекарств до целевых доз; (3) лечение очень быстро, в течение 4 нед. после начала терапии, снижает заболеваемость и летальность пациентов; (4) определенные лекарства могут влиять на переносимость других и, таким образом, правильное назначение может повысить безопасность препаратов, начатых позже [10].

Авторы предлагают 3 шага в лечении ХСНнФВ [10]: Шаг 1. Одновременное назначение ББ и иНГК2.

Наиболее серьезным и неожиданным осложнением ХСНнФВ является внезапная сердечная смерть, а наиболее эффективным и быстродействующим средством предотвращения такой смерти является бета-адренергическая блокада. Среди 4 основных классов базисных препаратов ББ с наибольшей вероятностью будут оказывать благоприятное влияние на ремоделирование левого желудочка во время длительного лечения, обеспечивая важное восстановление пониженной ФВ. Для безопасного применения ББ (независимо от их положения в последовательности) врачи должны убедиться, что пациенты клинически эводемичны до начала лечения, и что дозы одновременно принимаемых диуретиков могут быть быстро увеличены, если задержка жидкости (о чем свидетельствует увеличение массы тела) имеет место. Невыполнение этого требования может объяснить, почему начало бета-блокады может привести к раннему обострению СН, чего можно избежать (даже у пациентов с тяжелыми симптомами), если клиническая эволемия будет достигнута и сохранится. Из-за склонности ББ вызывать задержку жидкости предпочтительнее стратегия, в которой ББ сочетаются с иНГК2 в качестве 1-го шага в назначении лекарств. В результате своего действия на транспорт Na⁺ и глюкозы в проксимальных почечных канальцах, иНГК2 способствуют кратковременному осмотическому диурезу, что может вести к установленной способности этого класса препаратов уменьшать обострение СН, и что является преимуществом, которое быстро наблюдается после начала лечения. иНГК2 также обладают паразитическим нефропротекторным эффектом, о чем свидетельствует замедление снижения скорости клубочковой фильтрации во время длительной терапии. Этот благоприятный эффект на функцию почек особенно важен, поскольку некоторые другие основополагающие препараты (например, АРА2 и АМР) часто снижают функцию почек у пациентов с ХСНнФВ. Важно отметить, что лечение ББ и иНГК2 не требу-

ет специального мониторинга безопасности или лабораторных исследований. В результате способность пациентов переносить комбинацию ББ и иНГК2, как правило, может быть полностью установлена в течение 2 нед. после начала амбулаторного лечения обоими классами препаратов [10].

Шаг 2. Инициирование АРНИ.

По сравнению с плацебо, величина эффекта валсартана/сакубитрила на выживаемость сопоставима с эффектом, наблюдаемым при применении ББ (включая снижение внезапной смерти), но он дополняет преимущества ББ. Добавление ингибитора неприлизина к АРА2 значительно усиливает терапевтические эффекты обычного блокатора ренин-ангиотензиновой системы, сводя к минимуму возможность ухудшения функции почек. Ингибирование неприлизина может предотвратить избыточную гиперкалиемию, которую можно наблюдать при применении АМР. Основной проблемой при начале лечения АРНИ является симптомная гипотензия, которую можно свести к минимуму, применяя низкие дозы с последующим постепенным их повышением [10].

Шаг 3. Инициирование АМР.

Эплеренон и спиронолактон снижают заболеваемость и смертность (включая положительный эффект в отношении внезапной сердечной смерти), и основные преимущества этих препаратов включают дозирование 1 раз в день, минимальное повышение титра и умеренное влияние на артериальное давление (АД). Лечение АМР может ухудшить функцию почек и вызвать гиперкалиемию. Следовательно, перед назначением АМР целесообразно начать лечение ингибитором неприлизина и иНГК2, поскольку эти 2 класса могут ослаблять действие АМР на ухудшение азотемии и повышение уровня K^+ в сыворотке крови и, таким образом, увеличивать вероятность того, что пациенты смогут продолжить длительное лечение АМР [10].

После того, как все 4 основных препарата были начаты в течение 4 нед., врачи могут увеличить дозу каждого препарата до целевых доз, используемых в клинических испытаниях, в зависимости от переносимости пациента. Такое повышение титра может быть особенно важно при использовании ББ [9].

Существует сравнительный анализ 3 РКИ (EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF), авторы которого продемонстрировали выраженные преимущества квадротерапии ХСНнФВ (АРНИ, ББ, АМР и иНГК2) по сравнению с традиционным лечением (иАПФ/АРА2 и ББ) и предложили концепцию “4-5-6”: 4 препарата (АРНИ+ББ+АМР+иНГК2), 5 мишеней (ангиотензин II, неприлизин, симпатическая нервная система, альдостерон, натрий-глюкозный котранспортер 2 типа) и 6 дополнительных лет жизни [11].

Packer M еще в 2018г дал 5 творческих предсказаний о лечении ХСН в 2028г [12]. Предсказание 1: про-

блема ХСН с сохраненной ФВ будет разбита на несколько отдельных фенотипов. Сочетание такой ХСН с ожирением будет лечиться как нейрогормональное заболевание. Наиболее эффективной комбинацией для лечения данного фенотипа будет сочетание антагонистов лептина, альдостерона, неприлизина и иНГК2. Предсказание 2: новые лекарства для лечения ХСНнФВ будут индуцировать процесс аутофагии в клетке. Усиление аутофагии может иметь решающее значение для минимизации окислительного стресса, воспаления и клеточного повреждения, что позволит адаптивно изменять структуру и функции кардиомиоцитов. Предсказание 3: недостаточное назначение эффективных препаратов, вероятно, продолжится, если не будет серьезных структурных изменений в оказании медицинской помощи миллионам людей с хроническими заболеваниями. Продолжительность жизни большинства пациентов с ХСН в настоящее время ограничивается не отсутствием эффективных методов лечения, а отсутствием доступа к известным лекарствам. Предсказание 4: большинство пациентов с ХСН будут лечить не кардиологи и, возможно, это не будут врачи. После того, как диагноз поставлен, клиническая задача состоит в том, чтобы организовать весь спектр терапевтических возможностей и ухода. Лучше всего это смогут сделать специально обученные медсестры. Предсказание 5: клеточные и генные методы лечения ХСН потерпят неудачу, в отличие от достижений в разработке и использовании механических устройств, обеспечивающих эффективную поддержку кровообращения. Будет доступно (но не всем) сердечное бессмертие. Не только тем, кто сможет это обеспечить материально, но и тем, кто сможет сделать этот интригующий моральный выбор.

Д.м.н. **Ильшат Равилевич Гайсин**, профессор кафедры госпитальной терапии Ижевской государственной медицинской академии, предложил использовать термин “болезнь-модифицирующие лекарственные средства в лечении пациентов с ХСНнФВ”. Это патогенетические, базисные лекарственные препараты. К основным 4 классам болезнь-модифицирующих лекарств при ХСНнФВ относят иАПФ/АРНИ, ББ, иНГК2 и АМР. К другим будут относить АРА2, ивабрадин, верицигуат, дигоксин и гидралазин с изосорбида динитратом. И симптом-модифицирующие, или симптоматические лекарственные средства при ХСНнФВ, — диуретики при застойных явлениях.

В докладе “Анализируя опыт применения эмпаглифлозина в эндокринологии” профессор **Фарида Вадутовна Валеева**, главный внештатный эндокринолог ПФО, заведующая кафедрой эндокринологии КГМУ (Казань), подчеркнула, что в начале эмпаглифлозин перевернул с ног на голову само понятие лечения СД2. Раньше эндокринологи стремились к достижению аглюкозурии и нормогликемии, а теперь сами применяют препарат, который ведет к выведению лишней глюкозы

с мочой. Затем EMPA-REG OUTCOME [13] произвел сильный эффект и взбудоражил кардиологов: эмпаглифлозин очень быстро улучшал самочувствие больных СД2, страдающих ХСН. И возник вопрос, участвует ли фермент натрий-глюкозный котранспортер 2 типа в возникновении самой ХСН? Сейчас это имеет свое продолжение: улучшение состояния сердечно-сосудистой системы на глифлозинах у пациентов с ХСНнФВ без СД2.

Сейчас происходит очень быстрый рост числа больных СД2, быстрее, чем прогнозировалось во всех странах и континентах. Число больных СД2 во всем мире увеличится с 537 млн в 2021г до 643 млн к 2030г и 784 млн к 2045г [14]. Диабет ответственен за 6,7 млн смертей в 2021г — 1 каждые 5 секунд [14]. Каждый 3-й пациент с СД2 имеет сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [14]. Неоспоримо, что больные СД2 умирают от ССЗ. И если мы хотим продлить их жизнь, то должны назначить препараты, снижающие не только уровень сахара крови, но и сердечно-сосудистую смертность. Эмпаглифлозин является первым и пока уникальным препаратом, который отметил лечение СД2 своим отдельным механизмом не только через снижение гипергликемии, но и продлением жизни больных с уже известными факторами риска и ССЗ.

В отношении препарата, работающего на уровне почек, остро стоял вопрос об остром почечном повреждении (ОПП). Исследования показали меньшую частоту ОПП и острой почечной недостаточности при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, т.е. он не только не ухудшает, но улучшает функциональное состояние почек [15]. У больных СД2 при приеме эмпаглифлозина эпизоды тяжелой гипогликемии случались очень редко, как в группе плацебо (1,5%): 1,4% на 10 мг и 1,3% на 25 мг [13].

Д.м.н. Надежда Георгиевна Виноградова, доцент кафедры терапии и кардиологии ПИМУ (Нижний Новгород) докладом **“Что нового и удивительного можно увидеть в субанализах EMPEROR-Reduced. Эффективность эмпаглифлозина в зависимости от элементов базовой терапии”** раскрыла важнейшие дополнительные данные по эмпаглифлозину. Во-первых, особенностью исследования является то, что в него были включены пациенты с очень низкой средней ФВ (27,7%), самой низкой во всех РКИ. Была большая доля пациентов (48%) с клинически значимой, тяжелой хронической болезнью почек (ХБП) (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). И хотя больные не имели IV ФК ХСН в общей массе, патофизиологически это были нестабильные пациенты, что подтверждает высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 78,6% [16]. Поэтому исследование EMPEROR-Reduced и новые субанализы заслуживают особого внимания. Второе, что необходимо отметить, что никогда еще мы не видели такой хорошо леченой популяции пациентов с ХСН: такой

высокой частоты назначения АРНИ (18,3% в группе эмпаглифлозина и 20,7% в группе плацебо); достаточно высокий процент назначения АМР (70,1% и 72,6%); частая аппаратная терапия (31% имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и 11,8% ресинхронизирующей терапии в группе эмпаглифлозина) [16]. Мы понимаем, что очень сложно повлиять на риск смерти и исходы в хорошо леченой популяции пациентов, поэтому результаты исследования EMPEROR-Reduced вызывают восхищение.

Первый субанализ “Влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные события у пациентов с ХСНнФВ на фоне терапии АРНИ” [17]. В группе АРНИ были чуть ниже систолическое АД и частота сердечных сокращений, чуть чаще назначались АМР и ИКД (достоверно), т.е. пациенты лучше лечились. Продолжительность периода до сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН не отличались на эмпаглифлозине в группе АРНИ и без АРНИ. Первый и повторные случаи госпитализации по причине СН также не различались. То есть, что с АРНИ, что без АРНИ эмпаглифлозин оказывал существенное позитивное влияние на первичную и вторичную конечные точки [17].

Комбинированная почечная конечная точка включала терминальную стадию ХБП или стойкое снижение рСКФ (в исследование включались пациенты с исходной рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м²). И с АРНИ, и без АРНИ эмпаглифлозин снижал риск развития ухудшения почечных функций. При применении эмпаглифлозина снижалась частота нежелательных явлений, требующих прекращения приема АРНИ, и снижалась частота ухудшения функции почек на АРНИ, т.е. эмпаглифлозин позволял сохранить базовую терапию СН [17].

Второй субанализ — взаимодействие АМР с эмпаглифлозином [18]. Эмпаглифлозин улучшал исходы ХСНнФВ (первичную и вторичную конечные точки) независимо от применения АМР (спиронолактона или эплеренона). Эмпаглифлозин замедлял прогрессирование снижения функции почек независимо от АМР (АМР не назначались при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Эмпаглифлозин снизил относительный риск необходимости инициации АМР на 35%. Эмпаглифлозин позволил большему числу пациентов оставаться на благоприятном лечении АМР, когда он был назначен в исходном состоянии, что, вероятно, связано с уменьшением случаев гиперкалиемии и стабилизации функции почек, по сравнению с плацебо. Наблюдалась тенденция к снижению риска тяжелой гиперкалиемии (>6 ммоль/л) при применении эмпаглифлозина на АМР (снижение относительного риска на 36%). Благоприятный профиль безопасности эмпаглифлозина (отсутствие симптомной гипотонии, острой почечной недостаточности или гиповолемии) был последовательным независимо от АМР [18].

Таким образом, стабильность и предсказуемость клинического ответа на терапию эмпаглифлозином не зависит от применения АРНИ и АМР (т.е. самая активная терапия ХСН не нивелирует эффект эмпаглифлозина). Нежелательные явления на АРНИ и АМР были реже в присутствии эмпаглифлозина, что позволяет пациентам продолжить эту терапию, а врачам — ответить на вопрос, для чего назначать эмпаглифлозин пациентам, уже получающим “максимальную” терапию ББ, АРНИ и АМР.

Прием эмпаглифлозина ассоциирован с увеличением экскреции мочевой кислоты, что снижает риск развития подагры и может быть дополнительным фактором, снижающим риск смерти или прогрессирования ХБП [19].

Эмпаглифлозин демонстрирует феноменально быстрое достижение эффекта терапии уже на 12-й день (снижение на 24% относительного риска комбинированной конечной точки) [20], что отвечает целям и задачам лечения пациентов с ХСНФВ.

В докладе профессора **Нияза Рустемовича Хасанова**, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней КГМУ (Казань), “**Эффективность эмпаглифлозина в отдельных группах пациентов и влияние на качество жизни**” была продолжена подробная оценка новых данных исследования EMPEROR-Reduced. Субанализ влияния эмпаглифлозина на клиническую стабильность пациентов с ХСНФВ [20] ответил на ряд важнейших клинических вопросов. Применение эмпаглифлозина снизило относительный риск общего количества госпитализаций на 30% и на 31% — времени до первой госпитализации. В группе эмпаглифлозина было меньше госпитализаций (первой, второй, третьей и более). Вновь подтверждена рано развивающаяся эффективность эмпаглифлозина. Комбинированная конечная точка, которая включала смерть от всех причин, первую госпитализацию по поводу СН или обращение за неотложной/экстренной медицинской помощью по поводу ухудшения СН, различалась уже на 12-й день (отношение рисков (ОР) 0,42 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,92), $p=0,029$). Статистическая значимость подтверждена на 34-й день (ОР 0,67 (95% ДИ 0,44-1,00), $p=0,048$), и эффективность эмпаглифлозина сохранялась на протяжении всего исследования [20].

ОР общего количества госпитализаций, потребовавших внутривенного введения вазопрессоров или инотропной поддержки (когда пациент попадает в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), в группе эмпаглифлозина снизилось на 33%. Было 33%-е снижение ОР необходимости усиления диуретической терапии в амбулаторных условиях, если пациенты получали эмпаглифлозин. При этом было показано, что нет симптомной гипотонии (АД <100 мм рт.ст. и наличие симптомов гипотонии). Эти эффекты эмпаглифлозина не зависели от нали-

чия диабета, от функции почек, возраста, ФВ, исходного систолического АД и применения АРНИ [20].

В субанализе еще было показано снижение массы тела, уровня NT-proBNP, рост гематокрита, что свидетельствует о достаточно благоприятном течении СН, и также было подтверждено снижение уровня мочевой кислоты [20]. Очевидны и следующие результаты — влияние эмпаглифлозина на снижение ФК ХСН по NYHA у большего числа пациентов и у меньшего числа — увеличение ФК ХСН. Позитивный эффект эмпаглифлозина в отношении клинического статуса пациентов и ФК ХСН наблюдался уже на 4 неделях терапии [20]. Эффект эмпаглифлозина на поддержание клинической стабильности пациентов с ХСНФВ был сравним с таковым у ББ, АМР и АРНИ, но получен у больных, уже получающих эти препараты, что является дополнительным, улучшающим клиническую ситуацию фактором [20].

Гипотеза субанализа “Эмпаглифлозин и перегрузка объемом у пациентов с ХСНФВ” заключалась в том, что диуретический эффект иНГК2 влияет на их способность уменьшать серьезные осложнения СН, и это свойство особенно важно у пациентов с явлениями задержки жидкости [21]. Достаточно большое число пациентов (39,6% из 3730) имели признаки задержки жидкости за 4 нед. до рандомизации; у остальных был эводемический статус. Были различия по артериальной гипертонии, СД2, фибрилляции предсердий, инфаркту миокарда, III-IV ФК, NT-proBNP, частоте сердечных сокращений, при перегрузке объемом чаще применялись петлевые диуретики, реже — АРНИ, ИКД, ресинхронизирующая терапия. Не было различий по ФВ, уровню Na^+ крови, рСКФ, АД, частоте приема ББ и АМР. У пациентов с отеками отношение рисков развития первичной конечной точки было на 31% выше, частоты госпитализаций по поводу СН — на 36% выше, т.е. это были более тяжелые пациенты с СН [21].

Субанализ показал эффективность эмпаглифлозина вне зависимости от водемического статуса. Эмпаглифлозин снижал риск развития первичной конечной точки независимо от признаков застоя ($r_{\text{для взаимодействия}}=0,34$). Эффект эмпаглифлозина снижать количество всех госпитализаций (первичных и повторных) по поводу СН был менее убедительным у пациентов с недавней задержкой жидкости, но однонаправленный с эводемическими больными ($r_{\text{для взаимодействия}}=0,09$) [21]. У пациентов с перегрузкой и без перегрузки объемом были одинаковы преимущества эмпаглифлозина в отношении времени до первой госпитализации по поводу СН, частоте серьезных почечных исходов и потребности в увеличении дозы диуретиков [21].

То есть при лечении эмпаглифлозином динамика симптомов, функционального статуса и риска

первой госпитализации по поводу СН у пациентов с клиническими признаками задержки жидкости не отличалась от таковой у пациентов без задержки жидкости. Полученные результаты не подтверждают ключевую роль усиления диуреза в механизмах развития клинических преимуществ иНГК2 у пациентов с ХСНнФВ. Очевидно, что речь идет не об осмотическом диурезе как о главном механизме действия иНГК2, а о комплексе, комбинации всех эффектов, которые известны в отношении этой группы [21].

Субанализ влияния эмпаглифлозина на связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) пациентов был призван ответить на два вопроса: влияет ли КЖ на эффективность эмпаглифлозина и влияет ли эмпаглифлозин на КЖ пациентов с ХСНнФВ [22]. Влияние эмпаглифлозина на показатели КЖ по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-23) было заранее определенной вторичной конечной точкой в исследовании EMPEROR-Reduced. Ответ на первый поставленный вопрос был очевидным: при любом уровне КЖ (т.е. при любой общей суммарной оценке KCCQ) эмпаглифлозин снижал риск развития первичной конечной точки на всем спектре значений KCCQ ($p_{\text{trend}}=0,10$). Второе: в отношении всех критериев KCCQ были преимущества эмпаглифлозина, который очень быстро приводил к улучшению КЖ за первые 3 мес. и что очень важно — дальше этот эффект сохранялся на протяжении всего наблюдения (12 мес.), причем с очевидным постепенным улучшением [22]. На всех параметрах оценки КЖ было преимущество эмпаглифлозина над плацебо в улучшении КЖ и в меньшем риске его ухудшения [22].

Таким образом, эмпаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН во всем диапазоне исходного здоровья. Эмпаглифлозин обеспечивает раннее, устойчивое и клинически значимое снижение бремени симптомов ХСНнФВ у пациентов и улучшение связанного со здоровьем КЖ [22].

Профессор Александр Михайлович Шутов, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, отметил, что эмпаглифлозин вызывает осмотический диурез только первую неделю терапии, а далее его механизмы действия отличаются от диуретиков. Эмпаглифлозин улучшает функцию почек, но не делает это быстро. В частности, контраст-ассоциированная нефропатия случается при гиповолемии из-за диуретиков, а не иНГК2. Риск ОПП на эмпаглифлозине снижается от 25 до 60%. Поэтому необходимо сохранить в инструкции по применению эмпаглифлозина ограничения по рСКФ 30 мл/мин/1,73 м² для пациентов с СД2 и СС3. При ХСН эмпаглифлозин эффективен использовался при рСКФ от 20 мл/мин/1,73 м².

KDIGO в 2020г назвал ограничением для иНГК2 рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Если в процессе лечения рСКФ снижается, но нет диализа, иНГК2 сохраняют в лечении.

Заключительный доклад оригинального исследования “Клинико-экономический анализ применения эмпаглифлозина в Российской Федерации” д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета Алла Сергеевна Саласюк начала с освещения выводов. (1) Потенциальная экономическая выгода применения эмпаглифлозина при назначении 766028 пациентам с ХСНнФВ в Российской Федерации, с учетом прямых затрат на купирование неблагоприятных событий, а также не прямых затрат на выплаты пособий по нетрудоспособности и потерь ВВП, может составлять ~8 млрд рублей в год. (2) Эмпаглифлозин является оптимальным лечением пациентов с ХСНнФВ как в сочетании, так и без СД2, как с точки зрения клинической эффективности лечения, так и с позиции экономической целесообразности.

На основании результатов исследования EMPEROR-Reduced [4] было подсчитано, сколько событий можно предотвратить при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в России, и сколько финансовых средств это может сэкономить. Для расчетов были использованы основные сердечно-сосудистые и почечные события в EMPEROR-Reduced [4]. Поскольку все бюджетные средства, затрачиваемые на лечение больных, рассчитываются из однолетнего горизонта, была пересчитана частота событий в течение 1 года на терапии эмпаглифлозином и плацебо. Рассчитывали предполагаемые затраты, связанные с лечением пациентов с ХСНнФВ на амбулаторном и госпитальном этапах: (1) госпитализации по поводу СН, включая требующие внутривенного введения вазопрессоров, инотропных препаратов или механические вмешательства, или госпитализации в ОРИТ; (2) госпитализации по поводу ухудшения функции почек; (3) госпитализации по любой другой причине (поскольку пациенты часто коморбидные, и ХСН I.50 выставляют нечасто). Затраты на различные виды госпитализаций рассчитывали с учетом затрат обязательного медицинского страхования по системе клинико-статистических групп в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.12.20 № 2299 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов”. Поскольку 20% российских пациентов с ХСН находятся в трудоспособном возрасте [23], для них рассчитали не прямые затраты (недополученный ВВП вследствие потери заработка из-за временной нетрудоспособности, выплаты заработной платы во время нетрудоспособности). Итоговая расчетная популяция пациентов с ХСНнФВ в РФ составила

766028. Экстраполяция возможных результатов эффективности эмпаглифлозина у этих больных в течение года составила количество предотвращенных случаев общих госпитализаций по поводу СН 54317 (из них: требующих введения вазопрессорных, инотропных препаратов или механических вмешательств — 21928, требующих терапии в ОРИТ — 21928); количество госпитализаций по любой причине — 92287 (что свидетельствует об актуальности коморбидной патологии у этих пациентов); количество госпитализаций по поводу ухудшения ХБП — 8669. Расчетная потенциальная экономия бюджетных средств при применении эмпаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ в течение года составила на когорту 7375545011 рублей, на 1 человека — 9628 рублей. Годовой курс эмпаглифлозина стоит ~30 тыс. рублей. Экономия на 1 пациента составляет примерно 1/3 от годовой стоимости препарата. Связанное со здоровьем КЖ никак не монетизируется, а сокращение госпитализаций — это существенный механизм сокращения бюджетных расходов, т.е. можно пролечить ~800 тыс. пациентов, заплатив, примерно, за 270 тыс.

Стоимость льготного лекарственного обеспечения 1 пациента с ХСН составляет сейчас всего ~3 тыс. рублей (может быть, потому что не было новых лекарственных средств, меняющих парадигму лечения ХСН). Поэтому необходимость совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения больных ХСН является неоспоримой. На основании полученных результатов клинико-экономического анализа, препарат эмпаглифлозин может быть рекомендован для включения в стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации, формуляры ЛПУ, заявки в рамках регионального и федерального льготного лекарственного обеспечения, а также в федеральные и региональные программы, направленные на улучшения контроля клинического течения ХСН у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка.

Применение эмпаглифлозина может повлиять на достижение целевого показателя федерального про-

екта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [24] — снижение смертности от болезней системы кровообращения. Только у пациентов с ХСН и СД2 эмпаглифлозин может снизить сердечно-сосудистую смертность на 2,63% в 2022г, на 5,14% — в 2023г и на 7,52% — в 2024г.

Д.м.н. Н. Г. Виноградова: в реальной клинической практике, где лишь небольшое число пациентов получает АРНИ, аппаратную терапию, мы можем ожидать гораздо большего клинического и фармако-экономического эффекта эмпаглифлозина у наших пациентов.

Профессор Е. И. Тарловская: появляются данные о положительном влиянии иНГК2 на течение постковидного синдрома. Даже легкая форма перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) повышает уровень натрийуретических пептидов.

Профессор Ф. В. Валеева: в 80% случаев человек, переболевший COVID-19, не возвращается к исходному уровню своего здоровья. Поэтому после COVID-19 любого пациента необходимо оценивать заново, как видя впервые. Если у больного СД2 и ХСН есть онкологическое заболевание, он может скорее умереть от нелеченной ХСН, нежели от основного заболевания, которое может иметь торпидное течение, в т.ч. рак мочевого пузыря, почек, особенно у лиц пожилого возраста. Необходимо полноценное лечение ХСН.

Профессор А. С. Галявич: эмпаглифлозин — незаменимый препарат при ХСНнФВ для улучшения прогноза пациентов, снижения риска госпитализаций и улучшения КЖ.

Профессор И. В. Фомин: мы уверенно говорим, что эмпаглифлозин является приоритетным для больных ХСНнФВ независимо от ФК, гипотонии, состояния гемодинамики, задержки жидкости, назначения АРНИ, АМР. Современная идеология такова, что при ХСНнФВ эмпаглифлозин должен быть назначен чем раньше, тем лучше, вне зависимости от наличия СД2 в дозе 10 мг без потребности в титрации.

Отношения и деятельность. Совет экспертов проходил при поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

Литература/References

- Villevalde SV, Galyavich AS, Vinogradova NG, et al. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”. *Russ J Cardiol.* 2021;26(2S):4562. (In Russ.) Виллевалде С.В., Галявич А.С., Виноградова Н.Г. и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(2S):4562. doi:10.15829/1560-4071-2021-4562.
- 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. *Kardiologia.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: Что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russ J Cardiol.* 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.
- 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(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 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.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В.,

- Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
8. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ejhf.2026.
 9. Maddox TM, Januzzi Jr JL, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Expert consensus decision pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022.
 10. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-94. doi:10.1002/ejhf.2149.
 11. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
 12. Packer M. The future treatment of heart failure? *Eur Heart J.* 2018;39(1):5-7. doi:10.1093/eurheartj/ehx745.
 13. 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.
 14. International Diabetes Federation's (IDF) Diabetes Atlas 10th edition, 2021. <https://diabetesatlas.org>.
 15. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
 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(10):1270-8. doi:10.1002/ejhf.1536.
 17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42(6):671-80. doi:10.1093/eurheartj/ehaa968.
 18. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1397-407. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.044.
 19. Grodin JL, Wilson Tang WH. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and loop diuretics for heart failure: priming the natriuretic and metabolic reserve of the kidney. *Circulation.* 2020;142(11):1055-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048057.
 20. 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.* 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
 21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
 22. Butler J, Anker SD, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1203-12. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1007.
 23. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Архипов М. В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
 24. Decree of the president of Russian Federation #204 from May 7, 2018 "About national goals and strategic aims of Russian Federation development till 2024"; Descriptor of the national project "Health Care" (accepted by the Executive committee of the Russian Federation president on strategic development and national projects, protocol #16 from December 24, 2018); Descriptor of the federal project "Management of cardiovascular diseases". (In Russ.) Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года"; Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018г № 16); Паспорт федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".