

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование

О.М. Омаров¹, Г.Г. Арабидзе², З.С. Шогенов^{1,2}, Е.А. Петрик¹¹ Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва, Россия;² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Актуальность исследования заключается в разработке новых подходов к ведению пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) на фоне применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2), в частности дапаглифлозина, и выяснения его роли при раннем начале терапии.

Цель. Установить предикторы неблагоприятного течения ОДСН у больных с низкой фракцией левого желудочка (ФВ ЛЖ) и определить роль раннего (в течение первых 24 ч) начала терапии иНГЛТ-2 в динамике неблагоприятных исходов.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование, в которое включили 140 пациентов, госпитализированных с ОДСН в период с 01.01.2023 по 01.09.2023. Больных рандомизировали на 2 группы: в группе 1 ($n=70$) была начата терапия иНГЛТ-2 в течение 24 ч с момента поступления, в группе 2 ($n=70$) проводилась стандартная терапия. Выполнен анализ госпитальных результатов. Конечная точка исследования — сохранение застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения с высоким функциональным классом (III–IV) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) — неблагоприятное течение ОДСН.

Результаты. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. В обеих группах до 47% человек не получали оптимальную медикаментозную терапию (без учёта иНГЛТ-2) хронической сердечной недостаточности, различий по этому показателю по группам не обнаружено ($p=0,081$). Терапия иНГЛТ-2 на период госпитализации не продемонстрировала статистически значимого влияния на вероятность неблагоприятного течения ОДСН (отношение шансов, ОШ=0,88, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,43–1,78; $p=0,719$). Многофакторный анализ показал увеличение вероятности наступления этого исхода при повышении концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) на каждые 1000 пг/мл (ОШ=1,72, 95% ДИ 1,37–2,17; $p<0,001$), мочевины — на 1 ммоль/л (ОШ=1,54, 95% ДИ 1,21–1,97; $p=0,001$) и лёгочной гипертензии (ОШ=7,08, 95% ДИ 2,15–23,34; $p=0,001$). Снижение вероятности наступления этого исхода возможно при увеличении ФВ ЛЖ на 1% (ОШ=0,91, 95% ДИ 0,84–0,99; $p=0,031$). Чувствительность и специфичность модели неблагоприятного исхода ОДСН составили 91,3 и 85,1% соответственно.

Заключение. К ведущим предикторам неблагоприятного течения ОДСН можно отнести повышение содержания NT-proBNP и мочевины крови, лёгочную гипертензию, а также снижение ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: дапаглифлозин; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа; острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; фракция выброса.

Как цитировать:

Омаров О.М., Арабидзе Г.Г., Шогенов З.С., Петрик Е.А. Госпитальные результаты терапии ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа дапаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: проспективное рандомизированное исследование // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. XXX–XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

In-hospital results of therapy with the NGLT-2 inhibitor dapagliflozin in patients with acute decompensation of heart failure: prospective randomized study

Omar M. Omarov¹, Grigorii G. Arabidze², Zaur S. Shogenov^{1,2}, Elena A. Petrik¹

¹ Veresayev City Hospital, Moscow, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The relevance of the study lies in the development of new approaches to the management of patients with acute decompensation of heart failure (ADHF) against the background of the use of sodium-glucose cotransporter type 2 (iGLT-2) inhibitors, in particular dapagliflozin, and determining its role in early initiation of therapy.

OBJECTIVE: to determine the predictors of the adverse course of acute decompensation of heart failure (ADHF) in patients with low left ventricular fraction (LVEF) and to determine the role of early initiation of iGLT-2 therapy (within the first 24 hours).

MATERIALS AND METHODS: A prospective randomized trial was conducted. A total of 140 patients hospitalized with ADHF in the period from 01.01.2023 to 01.09.2023 were included, the patients were randomized into 2 groups: in the first group, iGLT-2 therapy was started within 24 hours from the moment of admission ($n=70$), in the second, standard therapy was carried out ($n=70$). An analysis of hospital results was performed. Endpoint: persistence of congestion in one or both circulatory circuits with high NYHA FC (III-IV) – adverse course of ADHF results.

RESULTS: The initial demographic and clinical characteristics of the patients in both groups were comparable. In both groups, the overwhelming majority of patients did not receive optimal drug therapy (excluding iGLT-2) for chronic heart failure, and no differences were found in this indicator. Therapy with iGLT-2 did not demonstrate a significant effect on the likelihood of an adverse course of ADHF (OR=0.88; 95% CI 0.43 to 1.78, $p=0.719$). Multivariate analysis showed an increase in the probability of this outcome for every 1000 pg/mL increase in N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone (NT-proBNP) (OR=1.72; 95% CI 1.37 to 2.17, $p<0.001$), blood urea per 1 mmol/L (OR=1.54; 95% CI 1.21 to 1.97, $p=0.001$) and pulmonary hypertension (OR=7.08; 95% CI 2.15 to 23.34, $p=0.001$), a decrease in the probability of outcome with a 1% increase in LVEF (OR=0.91; 95% CI 0.84 to 0.99, $p=0.031$). The sensitivity and specificity of the adverse outcome model were 91.3% and 85.1%, respectively.

CONCLUSION: The leading predictors of an unfavorable course of ADHF include an increase in the level of NT-proBNP, blood urea, pulmonary hypertension, and decrease in LVEF.

Keywords: dapagliflozin; type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors; acute decompensation of chronic heart failure; ejection fraction.

To cite this article:

Omarov OM, Arabidze GG, Shogenov ZS, Petrik EA. In-hospital results of therapy with the NGLT-2 inhibitor dapagliflozin in patients with acute decompensation of heart failure: prospective randomized study. *CardioSomatics*. 2024;15(1):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS622928>

Received: 08.11.2023

Accepted: 22.12.2023

Published online:

ОБОСНОВАНИЕ

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является вариантом острой сердечной недостаточности с соответствующей клинической картиной у пациентов, уже имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Прогноз у больных ОДСН хуже, чем в альтернативном случае — при впервые диагностированной острой сердечной недостаточности. Годичная летальность достигает 25–30%, а частота летального исхода и/или повторных госпитализаций в течение первого года — 45% [2].

Ключевой задачей лечения больных с ОДСН является разрешение застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения. Препаратами выбора для этой задачи служат петлевые диуретики. У части больных к моменту выписки сохраняются застойные явления, что является грозным предиктором худшего прогноза [3]. Использование комбинированных схем диуретической терапии в части случаев позволяет преодолеть рефрактерность к петлевым диуретикам и рекомендовано экспертами Европейского общества кардиологов [4].

Группу ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) при ОДСН рассматривают как препараты резерва в составе комбинированной диуретической терапии [4]. Присутствие препарата в схеме лечения объясняется его механизмом действия: блокирование реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных канальцах ведёт к глюкозурии и увеличению диуреза соответственно. Показано, что терапия иНГЛТ-2 приводит к быстрому и эффективному снижению пред- и постнагрузки сердца, а также, возможно, к клинически значимому благоприятному изменению метаболизма и электролитного обмена в кардиомиоцитах, стабилизации структуры и функции миокарда и повышению эффективности его работы [5]. Внедрение лекарственного средства в клиническую практику при лечении больных с ОДСН требует проведения клинических исследований.

Цель исследования — оценить эффективность раннего (в течение первых 24 ч) начала терапии дапаглифлозином.

Задачи исследования:

- установить связь раннего начала терапии дапаглифлозином с исходом ОДСН в течение госпитального периода наблюдения;
- определить предикторы неблагоприятного течения ОДСН;
- построить прогностическую модель вероятности определённого исхода ОДСН в течение госпитального периода наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное рандомизированное исследование, где группы пациентов формируются в начале исследования с оценкой исходов при дальнейшем наблюдении.

Процедура рандомизации

Часть пациентов, отобранных согласно критериям соответствия, методом слепой выборки (в случайном порядке) рандомизировали в группу стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 (препарат дапаглифлозин для приёма внутрь, 10 мг 1 раз/сут) в течение первых 24 ч после госпитализации (группа 1, $n=70$), остальных — в группу стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2 (группа 2, $n=70$), т.е. в контрольную группу. Стандартное лечение включало приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецептора ангиотензина II, в сочетании с β -блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 85 лет со стабильными параметрами гемодинамики (систолическое артериальное давление >85 мм рт.ст. в предшествующие 24 ч) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), вне зависимости от наличия сахарного диабета при уровне мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >1600 пг/мл (при фибрилляции предсердий >2400 пг/мл).

Критерии невключения: лица с острыми сердечно-сосудистыми событиями (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), тромбоэмболией лёгочной артерии, терминальной стадией почечной (включая снижение скорости клубочковой фильтрации <25 мл/мин) или печёночной недостаточности, острой инфекционной патологией, сахарным диабетом 1-го типа, диабетическим кетоацидозом, аллергией к препаратам иНГЛТ-2, онкологическими заболеваниями в терминальной стадии, а также беременные и кормящие женщины.

Критерии исключения: развитие острых сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), тромбоэмболия лёгочной артерии, острая почечная или печёночная недостаточность, острая инфекционная патология.

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали пациентов, госпитализированных с диагнозом ОДСН в период с 01.01.2023 по 01.09.2023 (всего 140 человек) в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ» (Москва).

Исследование проводили на госпитальном этапе, с включением в течение 24 ч от момента поступления пациентов, на протяжении 8–9 сут, с определением *промежуточной контрольной точки* — сохранение неблагоприятного течения сердечной недостаточности в виде ограничения физической активности с высоким функциональным классом (ФК) ХСН (III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) к концу госпитализации.

Описание медицинского вмешательства

Решение вопроса о назначении и дозе петлевых диуретиков в обеих группах (группе стандартного лечения + терапия иНГЛТ-2 и группе стандартного лечения без терапии иНГЛТ-2) принимал дежурный врач по мере их поступления в стационар. Всем пациентам после достижения компенсации сердечной недостаточности назначали оптимальную медикаментозную терапию (при приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецептора ангиотензина II выполняли их замену на препарат сакубутрил / валсартан), и назначали / продолжали терапию β -блокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов. Выполнен анализ госпитальных результатов, произведена оценка ФК ХСН, содержания NT-proBNP.

Исходы исследования

Сохраняющийся высокий ФК (III–IV) ХСН по NYHA с признаками застойных явлений по одному или обоим кругам кровообращения расценивали как неблагоприятное течение ОДСН и считали конечной точкой исследования, по нему оценивали исход исследования.

Методы регистрации исходов

Проводили клинически, по наличию или отсутствию застойных явлений и дыхательной недостаточности: ортопноэ, одышка в покое и при незначительной физической нагрузке, чувство удушья или ощущение нехватки воздуха, отёчный синдром-гидроторакс преимущественно справа в нижних отделах при рентгенографии грудной клетки или эхокардиографии; застойные явления в легких в виде мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах при аускультации, отеки нижних конечностей, увеличение границ печени при перкуссии по Курлову, наличие асцита, согласно Российским клиническим рекомендациям по ХСН 2020 г. [1].

Этическая экспертиза

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нём. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 18 от 13.12.2022).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки

Предварительный расчёт необходимого объёма выборки не выполняли.

Статистические методы

Статистический анализ производили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS v. 26.0 (IBM, США) и StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Перед началом анализа количественных данных осуществляли их проверку на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова–Смирнова). При распределении, близком к нормальному, данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкера. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 140 человек, рандомизированных на 2 группы по 70 пациентов. Пациенты обеих групп не различались по основным демографическим и клиническим параметрам (табл. 1). Большинство из них (>80%) представлено мужчинами, средний возраст в группах составил 65 и 66 лет соответственно. Генез сердечной недостаточности с развитием ОДСН был установлен как ишемический у 75,7% пациентов группы 1 и 72,9% человек группы 2. Среди них доля больных, перенёвших реваскуляризацию миокарда, составляла менее 1/2 и в обеих группах была сопоставима ($p=0,1$). Тяжесть сердечной недостаточности, выраженная клинически в ФК по NYHA, как и уровни NT-proBNP, в группах также оказались сопоставимы ($p=0,832$). Среднее значение ФВ ЛЖ было несколько выше в группе 2 (34,2% vs 32,3%), статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,091$). Встречаемость артериальной гипертензии, а также сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, хронической обструктивной

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры участников исследования
Table 1. Baseline clinical and demographic parameters of study participants

Характеристика	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	p
Мужской пол, n (%)	57 (81,4)	58 (82,9)	0,825
Возраст, лет (M±SD)	65,1±6,7	66,0±8,7	0,523
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	53 (75,7)	51 (72,9)	0,699
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	22 (31,4)	22 (31,4)	1,0
Лёгочная гипертензия, n (%)	32 (45,7)	25 (35,7)	0,299
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (98,6)	70 (100)	1,0
ХОБЛ, n (%)	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
Сахарный диабет, n (%)	23 (32,9)	30 (42,9)	0,223
НМК в анамнезе, n (%)	11 (15,7)	8 (11,4)	0,459
Фибрилляция предсердий, n (%)	42 (60,0)	40 (57,1)	0,731
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	32,3±7,4	34,2±6,7	0,091
Концентрация NT-proBNP, пг/мл (M±SD)	7845±4068	7694±4396	0,832

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note. ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, НМК — cerebral circulatory disorder, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

Таблица 2. Исходная медикаментозная терапия участников исследования на момент их поступления в стационар
Table 2. Initial drug therapy at the time of admission to the hospital

Группа препаратов	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=70)	p
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	46 (65,7)	43 (61,7)	0,598
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	13 (18,6)	12 (17,1)	0,825
β-блокаторы, n (%)	29 (41,4)	21 (30,0)	0,158
Дигоксин, n (%)	6 (8,6)	6 (8,6)	1,0
Петлевые диуретики, n (%)	45 (64,3)	25 (35,7)	0,001
Антиагрегантная терапия, n (%)	8 (11,4)	21 (30,0)	0,007
Антикоагулянтная терапия, n (%)	40 (57,1)	36 (51,4)	0,497

болезни лёгких и перенесённого нарушения мозгового кровообращения была сопоставимой ($p=0,459$; см. табл. 1).

На момент поступления большинство пациентов обеих групп получали препараты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, сюда же отнесена терапия сакубитрилом / валсартаном (65,7% vs 61,7%; $p=0,598$), существенно реже больные принимали терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов (18,6% vs 17,1%; $p=0,825$). Около 1/3 пациентов обеих групп получали β-блокаторы (41,4% vs 30,0%; $p=0,158$). Небольшая часть больных принимали дигоксин (8,6% vs 8,6%), все больные имели фибрилляцию предсердий и получали препарат в качестве урежающего ритм; концентрация дигоксина крови в нашей работе не определялась. Отмечены двукратные различия в частоте приёма пероральных форм петлевых диуретиков на момент поступления: в группе иНГЛТ-2 пациенты чаще получали фуросемида или торасемид (64,3% vs 35,7%; $p=0,001$). Важно отметить, что дозы петлевых диуретиков как правило были минимальными. Число больных, получавших 40 мг фуросемида или 10 мг торасемида и более, было

идентичным и составило по 4 человека в каждой группе, различий не обнаружено (5,7% vs 5,7%; $p=1,0$). Антиагрегантная терапия чаще встречалась в группе контроля (11,4% vs 30,0%; $p=0,007$), различий по встречаемости приёма антикоагулянтной терапии не обнаружено (57,1% vs 51,4%; $p=0,497$; табл. 2).

Основные результаты исследования

Значительное ограничение физической активности с высоким (III–IV) ФК ХСН к концу госпитализации — неблагоприятное течение ОДСН — было зарегистрировано у 32,9% пациентов ($n=46/140$) в двух группах. Медиана продолжительности койко-дня оказалась несколько выше в группе терапии иНГЛТ-2 и составила 7 (6; 8) сут vs 8 (7; 9) сут в группе контроля (группе стандартного лечения без терапии иНГЛТ, т.е. второй группе) ($p=0,069$). Используемая доза петлевых диуретиков в двух группах не различалась ($p=0,281$), медиана дозы фуросемида в группе 1 составила 120 (80; 120) мг, в группе 2 — 80 (80; 120) мг.

Таблица 3. Предикторы неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности при многофакторном анализе
Table 3. Predictors of unfavorable course of ADHF in multivariate analysis

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95% ДИ	<i>p</i>	ОШ; 95% ДИ	<i>p</i>
ФВ ЛЖ, % (33,1±7,1) (с шагом 1%)	0,92; 0,87–0,97	0,001	0,91; 0,84–0,99	0,031
NT-proBNP, пг/мл (7769,6±4221) (с шагом 1000 пг/мл)	1,50; 1,30–1,74	<0,001	1,72; 1,37–2,17	<0,001
Терапия иНГЛТ-2 (<i>n</i> =70, 50,0%)	0,88; 0,43–1,78	0,719	0,76; 0,26–2,22	0,613
Мочевина, ммоль/л (7,8±2,7) (с шагом 1 ммоль/л)	1,35; 1,16–1,57	<0,001	1,54; 1,21–1,97	0,001
Лёгочная гипертензия (<i>n</i> =57, 40,7%) (ср. ДЛА ≥25 мм рт.ст.)	3,03; 1,46–6,29	0,003	7,08; 2,15–23,34	0,001

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ср. ДЛА — среднее давление в лёгочной артерии, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа.

Note. ОШ — the odds ratio, ДИ — the confidence interval, ФВ ЛЖ — the left ventricular ejection fraction, ср ДЛА — the mean pulmonary artery pressure, иНГЛТ-2 — sodium-glucose transporter type 2 inhibitors.

Таблица 4. Основные пороговые значения логистической функции P
Table 4. Main threshold values of the logistic function P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	ППЗ	НПЗ
0,450	80,4	92,6	91,5	82,5
0,325	91,3	85,1	86,0	90,7
0,198	93,5	69,1	75,2	91,4

Примечание. ППЗ — положительное прогностическое значение, НПЗ — негативное прогностическое значение.

Note. ППЗ — positive predictive value, НПЗ — negative predictive value.

Нами выполнен поиск предикторов неблагоприятного течения ОДСН среди исходных клинико-демографических, лабораторных и инструментальных параметров (указанные выше) с учётом ранней инициации терапии иНГЛТ-2. Продемонстрированы основные факторы риска наступления исхода (табл. 3, рис. 1).

Продемонстрирована положительная прогностическая связь для ФВ ЛЖ при поступлении: увеличение ФВ ЛЖ на 1% сопровождалось снижением вероятности неблагоприятного течения ОДСН в 1,1 раза. Увеличение вероятности развития неблагоприятного течения ОДСН было отмечено для повышения содержания NTproBNP на 1000 пг/мл (ОШ скорректированное=1,7), увеличения концентрации мочевины на 1 ммоль/л (ОШ скорректированное=1,5) и лёгочной гипертензии (ОШ скорректированное=7,1). Раннее начало терапии иНГЛТ-2 не сопровождалось статистически значимым изменением вероятности худшего статуса пациента к концу госпитализации.

С помощью логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятного течения ОДСН в зависимости от найденных предикторов с учётом терапии иНГЛТ-2.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -6,476 - 0,091X_{\text{ФВ ЛЖ}} + 0,542X_{\text{уровень NT-proBNP}} - 0,277X_{\text{старт иНГЛТ-2}} + 0,433X_{\text{мочевина}} + 1,957X_{\text{лёгочная гипертензия}}$$

где P — вероятность неблагоприятного течения ОДСН, e — число Эйлера, X_{ФВ ЛЖ} — значение ФВ ЛЖ (в %), X_{уровень NTproBNP-1} — уровень NTproBNP (при поступлении), X_{старт иНГЛТ-2} — иНГЛТ-2 (0 — нет, 1 — есть), X_{мочевина} — содержание мочевины (в ммоль/л), X_{лёгочная гипертензия} — лёгочная гипертензия (0 — нет, 1 — да).

Прогностическую модель строили с учётом назначения дапаглифлозина, поскольку мы хотели, несмотря на отсутствие связи его назначения с неблагоприятным течением ОДСН в кратковременном периоде наблюдения, оценить его влияние в регрессионной модели. Полученная регрессионная модель характеризующая зависимость вероятности показателя неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности от значения логистической функции оказалась статистически значимой (*p* < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 65,9% наблюдаемой дисперсии показателя неблагоприятного течения ОДСН. При оценке зависимости вероятности неблагоприятного течения ОДСН от значения

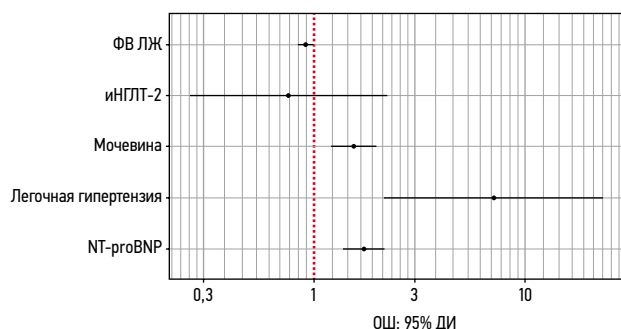


Рис. 1. Отношение шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов.

Примечание. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа, NT-проBNP — мозговой натрийуретический пептид, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Fig. 1. Odds ratio with 95% CI for the studied predictors.

Note. ФВ ЛЖ — the left ventricular ejection fraction, иНГЛТ-2 — a type 2 sodium-glucose transporter inhibitor, NT-proBNP — N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone, ОШ — odds ratio, ДИ — confidence interval.

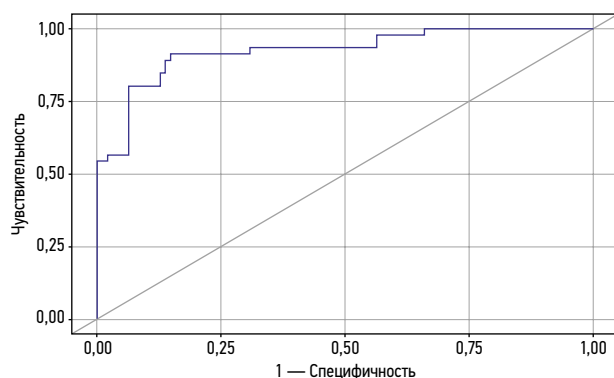


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя неблагоприятного течения острой декомпенсации сердечной недостаточности от значения логистической функции P.

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an indicator of unfavorable course of ADHF on the value of the logistic function P.

логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая, представленная на рис. 2. Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,028$ с 95% ДИ $0,869-0,979$.

Пороговое значение логистической функции P (вероятности неблагоприятного течения ОДСН) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,325, или 32,5% (табл. 4). Неблагоприятное течение ОДСН прогнозировалось при значении логистической функции P выше этой величины или равному ей ($\geq 32,5\%$). Чувствительность и специфичность модели составили 91,3 и 85,1% соответственно (рис. 3).

Нежелательные явления

Нежелательные явления, связанные со стандартной терапией и терапией дапаглифлозином, в группах наблюдения не зарегистрированы.

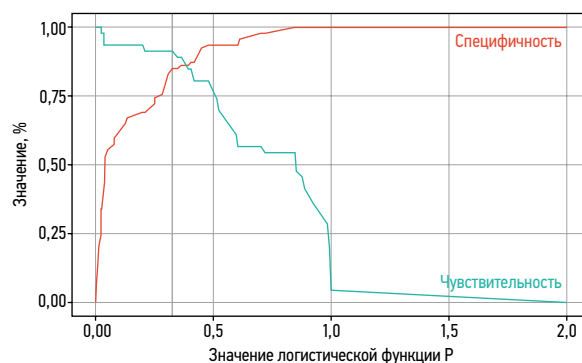


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P.
Fig. 3. Analysis of the sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the logistic function P.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Терапия иНГЛТ-2 дапаглифлозином не показала статистически значимого влияния на клинический статус больных с ОДСН и низкой ФВ ЛЖ в госпитальном периоде наблюдения в течение 8–9 дней. Предикторами, связанными с неблагоприятным исходом ОДСН, оказались высокий уровень NT-проBNP, мочевины, а также снижение ФВ ЛЖ и лёгочная гипертензия, подтвердившие свою значимость при многофакторном анализе с построением регрессионной модели.

Обсуждение основного результата исследования

Сохранение признаков и симптомов застоя ассоциировано с худшими клиническими результатами в послеоперационном периоде (в частности — с увеличением риска повторных госпитализаций и наступления смерти в течение 3 мес) [6]. Доля таких больных, по данным литературы, составляет 30–70%, в зависимости от выраженности сердечной недостаточности [6–8]. Результаты, полученные в нашей работе, не противоречат известным данным, при этом явления выраженной сердечной недостаточности к концу госпитализации регистрировались у 1/3 больных. Очевидно, что эта группа пациентов требует более агрессивного лечения на постгоспитальном этапе и, вероятно, использования дополнительных мер наблюдения и лечения на амбулаторном этапе.

Целью нашего исследования было определение предикторов неблагоприятного течения ОДСН и выявление роли дапаглифлозина в лечении таких больных. Использование иНГЛТ-2 в качестве препарата, направленного на достижение компенсации явлений сердечной недостаточности в ранние сроки после поступления, ранее не изучалось. В небольшом числе исследований проанализировано влияние препарата на устойчивость к терапии диуретиками. Опубликованные работы показывают, что старт терапии иНГЛТ-2 в пределах 12–24 ч улучшает ответ на терапию

петлевыми диуретиками, сопровождается увеличением диуреза и снижением содержания натрийуретического пептида на госпитальном этапе [9–12]. В нашей работе впервые выполнена оценка влияния раннего начала лечения иНГЛТ-2 на клинический статус пациентов с ОДСН. Мы оценили роль препарата в составе предикторов неблагоприятного течения ОДСН. Приём дапаглифлозина не показал статистически значимого снижения вероятности развития неблагоприятного исхода. Вероятно, терапия дапаглифлозином не влияет на течение ОДСН в краткие сроки, в то же время следует отметить, что число исследуемых в нашей работе было небольшим, что не позволяет достоверно судить о его роли. Учитывая некоторую тенденцию к улучшению клинического статуса при использовании иНГЛТ-2 в этой группе пациентов, мы считаем необходимым проведение дополнительных исследований с увеличением числа больных и длительности наблюдения.

Полученные в нашем исследовании результаты показывают, что статистически значимое влияние на вероятность сохранения застойных явлений сердечной недостаточности к концу госпитализации у больных с низкой ФВ ЛЖ имеют лабораторные маркёры (NT-proBNP и мочевины крови), глобальная сократимость миокарда левого желудочка и лёгочная гипертензия. Указанные предикторы соотнесены друг к другу для оценки независимой роли, следующим шагом сформирована модель, позволяющая с высокой степенью чувствительности, специфичности и предсказательной ценности прогнозировать неблагоприятное течение ОДСН. Полученные результаты согласуются с известными данными литературы: негативная прогностическая роль повышенного уровня мочевины была продемонстрирована ранее в работе J. Rubio-Gracia и соавт. [6], где самыми сильными предикторами остаточного застоя стали худший ответ на диуретики и более высокий уровень азота мочевины в крови. В 2023 году высокий уровень прогностической ценности для мочевины у больных с ХСН и ОДСН был подтверждён в метаанализе S. Duan и соавт. [13]: риск смерти от сердечной недостаточности оказался в 2,29 раза выше в группе с высоким уровнем азота мочевины в крови, чем в группе с низким их содержанием ($OR=2,29$, 95% ДИ 1,42–3,70; $p < 0,001$). Риск развития острой сердечной недостаточности при высоком уровне азота мочевины в крови был в 4,98 раза выше в многофакторной группе ($OR=4,98$, 95% ДИ 3,99–6,21; $p < 0,001$). В исследовании пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (PROTECT), азот мочевины крови оказался самым сильным предиктором 180-дневной смертности у пациентов с этой патологией [13]. В то же время известно, что концентрация мочевины является маркёром активации нейрогормональной оси, и влияние её компонентов на почечный транспорт мочевины происходит независимо от изменений функции почек, то есть подтверждается уникальная роль мочевины как биомаркёра нейрогормональной активации

при сердечной недостаточности [14]. Высокая концентрация мочевины крови позволяет предположить сниженный ответ на диуретическую терапию у исследуемых в нашей работе. Другой показатель — NT-proBNP — в исследовании «Определение характера одышки в отделении неотложной помощи» (PRIDE), в котором оценивали 600 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи по поводу одышки при его уровне < 300 нг/л, эффективно исключал острую ОДСН (99% отрицательная прогностическая ценность, NPV) с пороговым значением 450 нг/л у пациентов < 50 лет (чувствительность 93%, специфичность 95%, точность 95%) и 900 нг/л — у пациентов старше 50 лет (чувствительность 91%, специфичность 80%, точность 85%) [15]. Также доказано, что NT-proBNP может предсказывать кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с ОДСН [16, 17]. Прогностическая шкала неблагоприятного течения ОДСН, основанная на клинических и физикальных признаках, была предложена A.P. Ambrosy и соавт. в 2013 году [7]. В своей работе авторы продемонстрировали возможности использования шкалы как прогностического маркёра в клинической практике; положительные результаты использования подобной шкалы были получены и в других работах [8]. Площадь под ROC-кривой в данном исследовании составила 0,8 [7], что существенно меньше в сравнении с моделью, полученной нами (0,924±0,028 с 95% ДИ 0,869–0,979). Дополнительным преимуществом является высокая доля исходов, которая может быть объяснена с помощью нашей модели (65,9%). «Ручное» использование модели представляется технически более сложным в сравнении с зарубежной, рациональным выглядит внедрение формулы в расчётный калькулятор, позволяющий указать только требуемые значения предикторов.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования является короткий период наблюдения с небольшим объёмом выборки, и отсутствие предварительного расчёта размера выборки, связанные с пилотным характером исследования. Представленная прогностическая модель имеет высокую достоверность, но требует подтверждения в более объёмном и длительном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия иНГЛТ-2 дапаглифлозином не оказывает существенного влияния на клинический статус больных с ОДСН и низкой ФВ ЛЖ в госпитальном периоде. Ведущими предикторами неблагоприятного течения ОДСН на госпитальном этапе являются высокий уровень NT-proBNP, мочевины, а также снижение ФВ ЛЖ и лёгочная гипертензия. Использование указанных предикторов в рамках прогностической модели с чувствительностью 91,3% и специфичностью 85,1% может стать вспомогательным инструментом стратификации риска в этой группе пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.М. Омаров — отбор пациентов в группах, назначение, наблюдение и контроль за эффективностью терапии, статистическая обработка результатов с написанием текста статьи, написание глав результатов и обсуждения результатов исследования, подбор данных литературы; Г.Г. Арабидзе — руководство подготовкой к проведению исследования, определение дизайна и методов исследования, написание глав обсуждения результатов исследования, подбор данных литературы; З.С. Шогенов, Е.А. Петрик — отбор пациентов по критериям включения и исключения, наблюдение и контроль за эффективностью терапии, подбор данных литературы.

Источник финансирования. Не указан.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. O.M. Omarov — selecting patients in groups, prescribing, monitoring and monitoring the effectiveness of therapy, statistical processing of the results with the writing of an article, writing chapters of the results and discussing the results of the study, selection of literature data; G.G. Arabidze — guidance on the preparation of the study, definition of the study design and research methods, writing chapters discussing the results of the study, selection of literature data; Z.S. Shogenov, E.A. Petrik — selecting patients according to the criteria of inclusion and exclusion, observation and control of the effectiveness of therapy, and selection of literature data.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, N 36. P. 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
3. Arrigo M., Jessup M., Mullens W., et al. Acute heart failure // *Nat Rev Dis Primers*. 2020. Vol. 6, N 1. P. 16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7
4. Mullens W., Damman K., Harjola V., et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail*. 2019. Vol. 21, N 2. P. 137–155. doi: 10.1002/ejhf.1369
5. Tokgozoglu L., Hekimsoy V., Costabile G., et al. Diet, Lifestyle, Smoking. In: von Eckardstein A., Binder C.J., editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 270. Cham (CH): Springer, 2022. P. 3–24. doi: 10.1007/164_2020_353
6. Rubio-Gracia J., Demissei B.G., Maaten J.M., et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure // *Int J Cardiol*. 2018. Vol. 258, N 1. P. 185–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
7. Ambrosy A.P., Pang P.S., Khan S., et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 11. P. 835–843. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444
8. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J., et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF) // *Circ Heart Fail*. 2015. Vol. 8, N 4. P. 741–748. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
9. Charaya K., Shchekochikhin D., Andreev D., et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study // *Open Heart*. 2022. Vol. 9, N 1. P. e001936. doi: 10.1136/openhrt-2021-001936
10. Schulze P.C., Bogoviku J., Westphal J., et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF) // *Circulation*. 2022. Vol. 146, N 4. P. 289–298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
11. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., 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. Vol. 22, N 4. P. 713–722. doi: 10.1002/ejhf.1713
12. Carvalho P.E.P., Veiga T.M.A., Simões E Silva A.C., et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Res Cardiol*. 2023. Vol. 112, N 8. P. 1044–1055. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2
13. Duan S., Li Y., Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Front Cardiovasc Med*. 2023. N 10. P. 1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884
14. Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure // *Am J Cardiol*. 2010. Vol. 106, N 5. P. 694–700. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.024
15. Januzzi J.L. Jr., Camargo C.A., Anwaruddin S., et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study // *Am J Cardiol*. 2005. Vol. 95, N 8. P. 948–954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
16. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, N 2. P. 625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
17. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 27, N 3. P. 330–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631

REFERENCES

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137–155. doi: 10.1002/ehf.1369
- Tokgozoglul, Hekimsoy V, Costabile G, et al. Diet, Lifestyle, Smoking. In: von Eckardstein A, Binder CJ, editors. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 270*. Cham (CH): Springer; 2022. P. 3–24. doi: 10.1007/164_2020_353
- Rubio-Gracia J, Demissei BG, Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;258(1):185–191. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067
- Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: Findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34(11):835–843. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444
- Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8(4):741–748. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
- Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022;9(1):e001936. doi: 10.1136/openhrt-2021-001936
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289–298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
- Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713–722. doi: 10.1002/ehf.1713
- Carvalho PEP, Veiga TMA, Simões E Silva AC, et al. Cardiovascular and renal effects of SGLT2 inhibitor initiation in acute heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(8):1044–1055. doi: 10.1007/s00392-022-02148-2
- Duan S, Li Y, Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;(10):1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884
- Kazory A. Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):694–700. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.024
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948–954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631

ОБ АВТОРАХ

Омаров Омар Магомедгаджиевич, врач-кардиолог;
ORCID: 0000-0002-8262-6685;
e-mail: omarov.omar.cardiovr@mail.ru

* **Арабидзе Григорий Гурамович**, д-р мед. наук, заведующий кафедрой;
адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;
ORCID: 0000-0003-3370-3506;
Scopus Author ID: 35358569100;
eLibrary SPIN: 9995-6517;
e-mail: arabidze@mail.ru

Шогенов Заур Султанович, канд. мед. наук, врач-кардиолог, руководитель регионального сосудистого центра, доцент;
ORCID: 0000-0001-8277-2255;
eLibrary SPIN: 5766-6215;
e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

Петрик Елена Александровна, врач-кардиолог, заведующая отделением;
ORCID: 0009-0000-9913-2625;
e-mail: lena37home@rambler.ru

AUTHORS INFO

Omar M. Omarov, cardiologist;
ORCID: 0000-0002-8262-6685;
e-mail: omarov.omar.cardiovr@mail.ru

* **Grigoriy G. Arabidze**, MD, Dr. Sci. (Med.), department head;
address: 2/1 bld. 1 Barrikadnaya Str., 125993, Moscow, Russia.
ORCID: 0000-0003-3370-3506;
Scopus Author ID: 35358569100;
eLibrary SPIN: 9995-6517;
e-mail: arabidze@mail.ru

Zaur S. Shogenov, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, head of the regional vascular center, associate professor;
ORCID: 0000-0001-8277-2255;
eLibrary SPIN: 5766-6215;
e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

Elena A. Petrik, cardiologist, department head;
ORCID: 0009-0000-9913-2625;
e-mail: lena37home@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author