



Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии

Абдуллаев О. А.^{1,2}, Арутюнов А. Г.¹, Верещак Д. П.¹, Тавлуева Е. В.², Коник В. А.², Былова Н. А.¹, Пузенко Д. В.¹, Кулагина Н. П.³, Нуриева И. Р.⁴, Занина Т. В.², Арутюнов Г. П.¹

Цель. Оценить влияние и динамику клинических и водно-электролитных параметров на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде после декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с учетом влияния стандартной диуретической терапии и мочегонной терапии в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2).

Материал и методы. В исследование было включено 119 больных СД 2 типа и ХСН функционального класса III-IV. Продолжительность диагностированной ХСН на момент включения в исследование составила 6,9±1,1 лет.

Пациентов, отвечающих критериям включения, в момент поступления в стационар рандомизировали в группу стандартной терапии декомпенсации ХСН (контрольная группа) и группу комбинированной мочегонной терапии — петлевые диуретики + иНГЛТ-2 (основная группа).

Результаты. В ходе наблюдения на фоне комбинированной мочегонной терапии с иНГЛТ-2 было достигнуто статистически достоверное увеличение диуреза, начиная со 2-х сут. наблюдения: на 2-е сут. в основной группе 1342,83±159,74 мл/сут. и 1250,17±134,53 мл/сут. в контрольной (p=0,001, 95% доверительный интервал (ДИ)), на 3-е сут. в основной — 1895,17±249,95 мл/сут., а в контрольной — 1723,78±252,49 мл/сут. (p=0,004, 95% ДИ), на 4-е в основной — 2382,50±246,29 мл/сут. и в контрольной — 2124,83±286,44 мл/сут. (p=0,000002, 95% ДИ), на 5-е в основной — 2785,50±282,38 мл/сут. и в контрольной 2458,39±273,36 мл/сут. (p<0,001, 95% ДИ).

Сравнение двух групп показало наличие достоверной значимости прироста натрийуреза в основной группе на 5-е сут. (+111,1±10,54 мл) по сравнению с контрольной (+75,53±15,01 мл, p<0,001, 95% ДИ). Количество внеклеточной жидкости, определенное методом биоимпедансометрии, на 5-й день наблюдения снизилось достоверно выше на фоне приема иНГЛТ-2: в основной группе уменьшение на 5,48±2,19 кг, в контрольной — на 2,92±0,73 кг (p=0,02, 95% ДИ). На 5-е сут. исследования выявлена значительная обратная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости (r=0,217, p=0,018). Дапаглитфозин (Д) так же, как и эмпаглитфозин (Э), достоверно и в равной степени повышает уровень натрийуреза (Д +108,25±13,56 ммоль/сут., p<0,001, Э +112,52±8,50, p=0,00009) и снижает количество внеклеточной жидкости (Д -5,05±1,46 кг, p<0,001, Э -5,69±2,47, p<0,001) на 5-е сут. исследования.

Заключение. У пациентов, страдающих СД 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на фоне терапии иНГЛТ-2 + петлевые диуретики и терапии только петлевыми диуретиками на 5 сут. отмечен достоверно больший диурез, натрийурез и большее снижение уровня внеклеточной жидкости. Обнаружена существенная обратная связь между количеством внеклеточной жидкости и уровнем натрийуреза на 5 сут. лечения. Эффективность Д в коррекции отеочного синдрома, оцененная по уровню натрийуреза на 5 сут. лечения идентична эффективности Э.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация сердечной недостаточности, натрийурез, диуретики, мочегонная терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарность. Авторы выражают признательность администрации, коллективам диагностического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36) и "ГКБ № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 4, начальный этап исследования) за оказанную помощь при проведении

данного исследования. Отдельная благодарность клиническим лабораториям ООО "ИНВИТРО", ООО "ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ", ООО "КДЛ", ООО "НПФ "ХЕЛИКС" за помощь в анализе референсных значений натрийуреза.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГАУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный Университет Минздрава России, Казань, Россия.

Абдуллаев О. А.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0009-0000-0048-1623, Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Верещак Д. П. — ординатор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, ORCID: 0009-0007-8923-1743, Тавлуева Е. В. — д.м.н., врач-кардиолог, зав. Региональным Сосудистым Центром, ORCID: 0000-0002-6796-212X, Коник В. А. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0009-0001-2306-1565, Былова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-5103-7562, Пузенко Д. В. — к.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФДПО, ORCID: 0000-0002-2607-3895, Кулагина Н. П. — зав. 2-го кардиологического отделения, ORCID: 0009-0005-2326-8549, Нуриева И. Р. — врач-кибернетик, ORCID: 0009-0009-5810-4009, Занина Т. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0007-0781-214X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-6645-2515.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): abdullayev77177@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 07.09.2023

Рецензия получена 07.11.2023

Принята к публикации 13.11.2023



Для цитирования: Абдуллаев О. А., Арутюнов А. Г., Верещак Д. П., Тавлуева Е. В., Коник В. А., Былова Н. А., Пузенко Д. В., Кулагина Н. П., Нуриева И. Р., Занина Т. В., Арутюнов Г. П. Динамика натрийуреза и прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью в период декомпенсации на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и стандартной диуретической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5602. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5602. EDN AYLFBV

Changes of natriuresis and prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and decompensated heart failure over therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and standard diuretic therapy

Abdullaev O. A.^{1,2}, Arutyunov A. G.¹, Vereshchak D. P.¹, Tavlueva E. V.², Konik V. A.², Bylova N. A.¹, Puzenko D. V.¹, Kulagina N. P.³, Nurieva I. R.⁴, Zanina T. V.², Arutyunov G. P.¹

Aim. To evaluate the influence and changes of clinical and water-electrolyte parameters on the risk of cardiovascular events in the early period after decompensated heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes (T2D), taking into account the influence of standard diuretic therapy and diuretic therapy in combination with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors.

Material and methods. The study included 119 patients with type 2 diabetes and class III-IV HF. The duration of diagnosed HF at the time of enrollment was 6,9±1,1 years.

Patients who met the inclusion criteria at the time of hospital admission were randomized into a group of standard therapy for decompensated HF (control group) and a group of combined diuretic therapy — loop diuretics + SGLT-2 inhibitors (main group).

Results. Against the background of combined diuretic therapy with SGLT-2 inhibitors, a significant increase in diuresis was achieved, starting from the 2nd day: on day 2 — in the main group 1,342,83±159,74 ml/day and 1,250,17±134,53 ml/day in the control group ($p=0,001$, 95% confidence interval (CI)), on day 3, in the main — 1,895,17±249,95 ml/day, and in the control — 1,723,78±252,49 ml/day ($p=0,004$, 95% CI), on day 4, in the main — 2,382,50±246,29 ml/day and in the control — 2,124,83±2,86,44 ml/day ($p=0,000002$, 95% CI), on day 5, in the main — 2,785,50±282,38 ml/day and in the control group 2,458,39±273,36 ml/day ($p<0,001$, 95% CI).

A comparison of the two groups showed a significant increase in natriuresis in the main group on day 5 (+111,1±10,54 ml) compared to the control (+75,53±15,01 ml, $p<0,001$, 95% CI). Extracellular fluid volume, determined by bioelectrical impedance analysis on day 5, decreased significantly higher when taking SGLT-2 inhibitors: in the main group the decrease was by 5,48±2,19 kg, in the control group — by 2,92±0,73 kg ($p=0,02$, 95% CI). On day 5, we revealed a significant inverse relationship between natriuresis level and extracellular fluid volume ($r=0,217$, $p=0,018$). Dapagliflozin (D), like empagliflozin (E), significantly and equally increases the level of natriuresis (D +108,25±13,56 mmol/day, $p<0,001$, E +112,52±8,50, $p=0,00009$) and reduces the extracellular fluid volume (D -5,05±1,46 kg, $p<0,001$, E -5,69±2,47, $p<0,001$) on day 5.

Conclusion. In patients with type 2 diabetes hospitalized for decompensated HF, therapy with SGLT-2 inhibitors + loop diuretics lead to a significantly greater diuresis, natriuresis and a greater decrease in extracellular fluid volume. A significant inverse relationship was found between the extracellular fluid volume and natriuresis level on day 5. Dapagliflozin effectiveness in edema, assessed by natriuresis level on day of treatment, is identical to the empagliflozin.

Keywords: heart failure, decompensated heart failure, natriuresis, diuretics, diuretic therapy, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the administration, the teams of the diagnostic department and the intensive care unit for patients with acute myocardial infarction of the F. I. Inozemtsev State Clinical Hospital DZM (GKB № 36) and GKB № 4 DZM (Pavlovskaya Hospital № 4, initial stage of the study) for their assistance in conducting this study. Special thanks to the clinical laboratories of INVITRO LLC, HEMOTEST LABORATORY LLC, KDL LLC, NPF HELIX LLC for their help in analyzing the reference values of natriuresis.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow; ³City Clinical Hospital № 4, Moscow; ⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

Abdullaev O. A. * ORCID: 0009-0000-0048-1623, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Vereshchak D. P. ORCID: 0009-0007-8923-1743, Tavlueva E. V. ORCID: 0000-0002-6796-212X, Konik V. A. ORCID: 0009-0001-2306-1565, Bylova N. A. ORCID: 0000-0002-5103-7562, Puzenko D. V. ORCID: 0000-0002-2607-3895, Kulagina N. P. ORCID: 0009-0005-2326-8549, Nurieva I. R. ORCID: 0009-0009-5810-4009, Zanina T. V. ORCID: 0009-0007-0781-214X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515.

*Corresponding author:
abdullaev77177@gmail.com

Received: 07.09.2023 **Revision Received:** 07.11.2023 **Accepted:** 13.11.2023

For citation: Abdullaev O. A., Arutyunov A. G., Vereshchak D. P., Tavlueva E. V., Konik V. A., Bylova N. A., Puzenko D. V., Kulagina N. P., Nurieva I. R., Zanina T. V., Arutyunov G. P. Changes of natriuresis and prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and decompensated heart failure over therapy with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and standard diuretic therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5602. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5602. EDN AYLFVB

Ключевые моменты

- Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) совместно с петлевыми диуретиками приводит к значимому увеличению диуреза и натрийуреза, выраженному снижению объема внеклеточной жидкости у больных с декомпенсацией кровообращения.
- Эффективность двух представителей класса иНГЛТ-2: дапаглифлозина и эмпаглифлозина сопоставима по уровню стимуляции натрийуреза и степени купирования отеочного синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Key messages

- The use of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors together with loop diuretics leads to a significant increase in diuresis and natriuresis, a marked decrease in extracellular fluid volume in patients with decompensation of blood circulation.
- The effectiveness of two representatives of the SGLT-2 inhibitors: dapagliflozin and empagliflozin is comparable in terms of the level of stimulation of natriuresis and the degree of relief of edematous syndrome in decompensation of chronic heart failure.

В реальной клинической практике одной из ведущих причин госпитализации пациентов в терапевтические стационары является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первые месяцы после выписки смертность и риск повторной госпитализации остаются по-прежнему неприемлемо высокими и достигают 15% и 30%, соответственно [1]. Следует признать, что в отличие от терапии ХСН вне декомпенсации, для которой модифицирующий эффект квадротерапии считается эталонным методом лечения, в лечении декомпенсации не существует схем медикаментозной терапии, радикально улучшающих клинические исходы. Поэтому поиск новых схем коррекции декомпенсации ХСН остается актуальной задачей.

Высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), подтвержденная в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСН и приводящая к снижению риска смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности [2-10], — неоспоримый медицинский факт, частично обусловленный одним из многочисленных механизмов действия этих препаратов — мочегонным/натрийуретическим эффектом иНГЛТ-2.

Следует признать, что лишь небольшая часть пациентов (до 10%), включенных в эти исследования, имела клинические признаки декомпенсации кровообращения. Работа SOLOIST-WHF, традиционно считающаяся исследованием, выполненным у больных с декомпенсацией кровообращения, включала до 50% пациентов после выписки из стационара и стабилизации состояния [2].

Таким образом, влияние иНГЛТ-2 на динамику клинической симптоматики и исходы декомпенсации ХСН представляет клинический интерес и остается предметом исследований.

Цели исследования: 1) оценить влияние и динамику клинических и водно-электролитных параметров на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем периоде после декомпенсации ХСН у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с учетом влияния стандартной диуретической терапии и мочегонной терапии в комбинации с иНГЛТ-2 (первичная конечная точка); 2) сравнить выраженность натрийуреза на фоне лечения дапаглифлозином и эмпаглифлозином в течение 5 сут. лечения декомпенсации кровообращения, выявить взаимосвязь выраженности натрийуреза и количества внеклеточной жидкости у больных в раннем периоде после декомпенсации ХСН на фоне мочегонной терапии в комбинации с иНГЛТ-2 (вторичные конечные точки).

Материал и методы

В исследование включались мужчины или женщины старше 18 лет, которые были госпитализиро-

ваны в блок интенсивной терапии по поводу декомпенсации ХСН, определяемой как наличие клинических признаков перегрузки объемом: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы в легких, периферические отеки, признаки застоя в малом круге кровообращения на рентгенограмме органов грудной клетки, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >600 пг/мл.

Критериями включения в исследование являлись: признаки декомпенсации кровообращения, наличие ХСН в анамнезе не менее 5 лет, компенсированный СД 2 типа, желание участвовать в исследовании (подпись добровольного информированного согласия).

Критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе онкологических заболеваний, наличие на момент поступления острого коронарного синдрома, кардиогенного шока и цирроза печени (класса В и С по Child-Pugh).

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, нежелательные и побочные реакции на иНГЛТ-2.

Исследование является проспективным, одноцентровым, рандомизированным, контролируемым в двух параллельных группах. В исследование включено 119 больных. Начало исследования — январь 2020г, окончание — март 2023г.

Пациентов, отвечающих критериям включения, на момент поступления в стационар рандомизировали в группу стандартной мочегонной терапии декомпенсации ХСН (контрольная группа) и группу комбинированной терапии — стандартная мочегонная терапия декомпенсации + иНГЛТ-2 (основная группа) — в соотношении 1:1 в соответствии с порядковыми четными и нечетными числами.

Рандомизированные в основную группу больные распределялись на подгруппы в соотношении 2:1: (Д) — лечение дапаглифлозином, (Э) — лечение эмпаглифлозином.

Таким образом, 59 пациентов сформировали контрольную группу, 60 — основную, из них 40 (66,7%) пациентов получали терапию дапаглифлозином 10 мг/сут., а 20 (33,3%) — эмпаглифлозин 10 мг/сут.

Лечение в каждой группе начиналось сразу после подписания информированного согласия и рандомизации.

После рандомизации у больного определялись: масса тела, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) методом эхокардиографии, В-линия методом ультразвукового исследования (УЗИ) легких (по G. Volpicelli), объем внеклеточной жидкости методом биоимпедансометрии; лабораторные исследования (общий анализ крови с определением гематокрита, биохимическое исследование крови с определением креатинина и расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ модификация 2011г), NT-proBNP). В дальнейшем масса тела определялась

ежедневно в течение 5 дней, а контроль остальных показателей осуществлялся на 5-е сут. наблюдения.

Через 24 ч после рандомизации и начала терапии определялись уровень диуреза и натрийуреза в суточной моче. В дальнейшем объем выделенной мочи определялся ежедневно в течение 5 дней, контроль диуреза повторно — на 5 сут. исследования.

После выписки пациентам, находившимся в основной группе и принимавшим иНГЛТ-2, было рекомендовано продолжить прием препаратов неопределенно долго. Решение вопроса о назначении иНГЛТ-2 больным в контрольной группе было оставлено на усмотрение лечащего врача амбулаторного звена.

Состояние больных после выписки оценивалось в ходе телефонных звонков на 30 день включения в исследование. Факты смерти или регоспитализации фиксировались либо путем телефонных опросов пациентов или их родственников, либо согласно данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы.

Определение количества интерстициальной жидкости у больных производилось методом биоимпедансометрии аппаратом "АВС-02 "МЕДАСС". Для анализа использовался показатель "Внеклеточная жидкость, кг".

Натрийурез определялся путем измерения уровня натрия в суточной моче потенциометрическим методом на ионоселективных электродах.

Исследование начиналось на базе ГБУЗ "Городская клиническая больница № 4 ДЗМ", в последующем проводилось на базе "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36).

Исследование было одобрено: локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, локальным этическим комитетом ГБУЗ "Городская клиническая больница № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 43), локальным этическим комитетом ГБУЗ "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36).

Все пациенты, отобранные для исследования, дали письменное информированное согласие.

Статистический анализ. Оценка полученных данных в основной и контрольной группах проводилась при помощи статистических программ StatPlus:mac (AnalystSoft Inc. от 2021г) и Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 28, IBM Corp. от 2021г).

Нормальность данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех выборок рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для показателей с нормальным распределением применялись двухвыборочный t-критерий Стьюдента (для независимых совокупностей) и парный t-критерий Стьюдента (для связанных совокупностей). При сравнении совокупностей с ненормальным распределением использовались

критерий Манна-Уитни (для независимых совокупностей) и критерий Уилкоксона (для связанных совокупностей). Достоверными считались различия данных в основной и контрольной группах, уровень значимости которых (коэффициент P-value) не превышал 0,05.

Графические модели полученных первичных результатов составлены при помощи диаграмм размаха с целью наиболее наглядного отражения нормальности распределения (совпадение медианы и среднего арифметического), нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений выборки, а также отображения выбросов.

Оценка корреляции производилась при помощи критерия коэффициента корреляции Спирмена (r), графические модели полученных данных составлены при помощи диаграммы рассеяния.

Оценка выживаемости проводилась при помощи анализа выживания Каплана-Майера. Учитывая, что исследование содержало в себе цензурированные наблюдения, при оценке статистической значимости различий в исследуемых группах применялся логранговый критерий Мантела-Кокса (Logranktest, Mantel-Cox test).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Основными причинами развития ХСН у больных, включенных в исследование, являлись артериальная гипертензия и перенесенный инфаркт миокарда.

Лечение до госпитализации представлено в таблице 2. Обращает на себя внимание низкий процент назначения диуретиков у больных с ХСН на амбулаторном этапе при наличии отеочного синдрома в 100% случаев: в основной группе не получали диуретики 26 пациентов (43,4%), в контрольной — 28 (47,5%).

После госпитализации в отделение интенсивной терапии больным, не получавшим амбулаторно мочегонную терапию, назначались внутривенно петлевые диуретики в стартовой дозе фуросемида 40 мг/сут.

Пациентов, принимавших на догоспитальном этапе мочегонную терапию, также переводили на внутривенное введение петлевых диуретиков, при этом стартовая доза рассчитывалась по формуле: доза диуретика = (доза амбулаторного диуретика с перерасчетом на фуросемид) × 2.

В основной группе в дополнение к стандартной мочегонной терапии добавлялись иНГЛТ-2 (дапаглифлозин или эмпаглифлозин 10 мг/сут.) перорально.

Стартовая доза внутривенных петлевых диуретиков в обеих группах составила $44 \pm 12,1$ мг/сут. (табл. 3). При неудовлетворительной динамике отеочного синдрома доза петлевых диуретиков удваивалась: на 2-е сут. в основной группе средняя доза фуросемида составляла $61,34 \pm 29,88$ мг/сут. (доза увеличена у 23,

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + инГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Общие данные			
Пациенты (n)	60	59	—
Возраст (лет, $\bar{x}_d$, S_d)	72,9±13,3	70,9±12,8	0,33
Женский пол (n, %)	30 (50%)	24 (40,7%)	0,13
Средняя продолжительность ХСН (лет, $\bar{x}_d$, S_d)	6,86±1,19	6,98±1,08	0,55
NYHA III или IV (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
СД 2 типа (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Отечный синдром (n, %)	60 (100%)	59 (100%)	—
Этиология ХСН			
ОИМ в анамнезе (n, %)	51 (85,00%)	46 (77,97%)	0,99
Гипертоническая болезнь (n, %)	56 (93,34%)	53 (89,83%)	0,69
Объективные данные при поступлении			
Масса тела при поступлении (кг, $\bar{x}_d$, S_d)	85,82±16,77	86,00±17,58	0,71
ФВ ЛЖ при поступлении (% , $\bar{x}_d$, S_d)	37,78±8,29	36,93±8,38	0,52
NT-proBNP при поступлении (пг/мл, $\bar{x}_d$, S_d)	1443,22±699,52	1457,07±628,88	0,69
Натрийурез 1-е сут. (мкмоль/л, $\bar{x}_d$, S_d)	102,82±18,69	102,08±12,18	0,20
СКФ (мл/мин, $\bar{x}_d$, S_d)	50,62±18,12	53,49±18,87	0,39
Креатинин (мкмоль/л, $\bar{x}_d$, S_d)	122,39±53,23	121,15±47,15	0,89

Сокращения: инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI модификация 2011г), ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, $\bar{x}_d$ — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

8,4% больных) и в контрольной — 55,59±23,51 мг/сут. (доза увеличена у 16, 27,1%), на 3-е сут. в основной — 54,67±23,25 (доза увеличена у 5, 13,4%, снижена у 8, 13,3%) и в контрольной — 57,63±23,81 (доза увеличена у 4, 6,8%, снижена у 6, 10,2%), на 4-е сут. в основной — 48,0±16,14 (доза снижена у 9, 15%) и в контрольной — 52,88±22,82 (доза снижена у 7, 11,8%), на 5-е сут. в основной — 47,34±15,61 (доза не изменялась) и в контрольной — 47,46±15,71 (доза снижена у 6 (10,2%) больных).

Масса тела. Ежедневное снижение массы тела в каждой группе было статистически значимым по сравнению с предшествующим днем. Так, в основной группе снижение массы тела ко 2-му дню составило 0,37±0,15 кг ($p<0,001$, доверительный интервал (ДИ)=95%), а в контрольной группе — 0,37±0,19 кг ($p<0,001$, ДИ=95%). К 3-му в основной группе масса уменьшилась на 0,41±0,15 кг ($p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — на 0,41±0,18 кг ($p<0,001$, ДИ=95%). На 4-й день наблюдения в основной группе масса тела также снизилась на 0,41±0,15 кг ($p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — на 0,39±0,18 кг ($p<0,001$, ДИ=95%). В 5-й день исследования потеря массы в основной группе составила 0,40±0,25 кг ($p<0,001$, ДИ=95%), а в контрольной — 0,41±0,30 кг ($p<0,001$, ДИ=95%).

Однако за весь период наблюдения между группами нет статистически достоверного различия ди-

намики массы тела: 1-й день — $p=0,71$, 2-й — $p=0,71$, 3-й — $p=0,71$, 4-й — $p=0,70$, 5-й — $p=0,70$ (ДИ=95%).

Диурез. За 5 сут. наблюдения в каждой группе отмечено статистически достоверное нарастание диуреза.

Так, в основной группе на 2-й день средняя прибавка в объеме суточной мочи составила 555,58±141,38 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 3-й день — 553,34±162,81 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 4-й — 487,34±136,12 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 5-й — 403,00±151,84 мл ($p<0,001$, ДИ=95%).

В контрольной группе суточный прирост диуреза составил на 2-й день 469,07±157,54 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 3-й — 473,61±171,33 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 4-й — 401,05±124,65 мл ($p<0,001$, ДИ=95%), на 5-й — 333,56±137,50 мл ($p<0,001$, ДИ=95%).

Начиная со 2-ых сут., в основной группе, получавшей комбинированную мочегонную терапию, уровень диуреза статистически значимо превалировал над уровнем диуреза в контрольной группе: на 2-е сут. в основной группе 1342,83±159,74 мл/сут. и 1250,17±134,53 мл/сут. в контрольной ($p=0,001$, ДИ=95%), на 3-е сут. в основной — 1895,17±249,95 мл/сут. и в контрольной — 1723,78±252,49 мл/сут. ($p=0,004$, ДИ=95%), на 4-е в основной — 2382,50±246,29 мл/сут. и в контрольной — 2124,83±286,44 мл/сут. ($p=0,000002$, ДИ=95%), на 5-е в основной — 2785,50±282,38 мл/сут. и в конт-

Таблица 2

Терапия, получаемая больными до госпитализации

Препараты	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Диуретики (суточная доза)			
Фуросемид 20 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Фуросемид 40 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,30
Фуросемид 60 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 5 мг (n, %)	8 (13,3%)	7 (11,8%)	0,24
Торасемид 10 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Торасемид 15 мг (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Спиронолактон 25 мг (n, %)	14 (23,4%)	11 (18,7%)	0,63
ИК (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Гидрохлортиазид 50 мг (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
Терапию не получали (n, %)	31 (51,6%)	35 (59,3%)	0,84
Антигипертензивная терапия (суточная доза)			
иАПФ 25% от max дозы (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
иАПФ 50% от max дозы (n, %)	10 (16,6%)	4 (6,8%)	0,70
иАПФ 75% от max дозы (n, %)	2 (3,4%)	1 (1,7%)	0,57
иАПФ 100% от max дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
БРА 25% от max дозы (n, %)	3 (5%)	1 (1,7%)	0,11
БРА 50% от max дозы (n, %)	10 (16,6%)	10 (16,9%)	0,40
БРА 75% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
БРА 100% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
ББ 25% от max дозы (n, %)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	0,86
ББ 50% от max дозы (n, %)	26 (43,4%)	20 (33,9%)	0,60
ББ 75% от max дозы (n, %)	1 (1,6%)	0 (0%)	0,10
ББ 100% от max дозы (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
АРНИ (n, %)	4 (6,7%)	2 (3,4%)	0,82
Терапию не получали (n, %)	26 (43,4%)	39 (66,1%)	0,56
Гипогликемическая терапия			
Бигуаниды (n, %)	24 (40%)	18 (30,5%)	0,11
ПСМ (n, %)	9 (15%)	9 (15,3%)	0,40
Инсулин (n, %)	5 (8,4%)	1 (1,7%)	0,68
Комбинированная терапия 1 (n, %)	8 (13,4%)	13 (22%)	0,25
Комбинированная терапия 2 (n, %)	4 (6,6%)	1 (1,7%)	0,37
иНГЛТ-2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	—
Терапию не получали (n, %)	10 (16,6%)	17 (28,8%)	0,60

Примечание: бигуаниды — монотерапия метформинном, инсулин — монотерапия аналогами человеческого инсулина, комбинированная терапия 1 — терапия ≥ 2 синтетическими гипогликемическими препаратами разных групп, комбинированная терапия 2 — терапия ≥ 1 синтетическими гипогликемическим препаратом и инсулином.

Сокращения: АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил и валсартан 160 мг), ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИК — ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ПСМ — монотерапия одним из производных сульфонилмочевины: гликлазид, глимепирид, глибенкламид.

Таблица 3

Стартовая суточная доза мочегонной терапия

Препараты	Основная группа — терапия петлевыми диуретиками + иНГЛТ-2	Контрольная группа — терапия петлевыми диуретиками	p
Фуросемид 40 мг (n, %)	54 (90%)	53 (89,8%)	0,30
Фуросемид 80 мг (n, %)	6 (10%)	6 (10,2%)	0,40
Средняя доза фуросемида (мг)	44 $\pm$ 12,1	44 $\pm$ 12,1	—
иНГЛТ-2 — дапаглифлозин 10 мг (n, %)	40 (66,7%)	0 (0%)	—
иНГЛТ-2 — эмпаглифлозин 10 мг (n, %)	20 (33,3%)	0 (0%)	—

Сокращение: иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

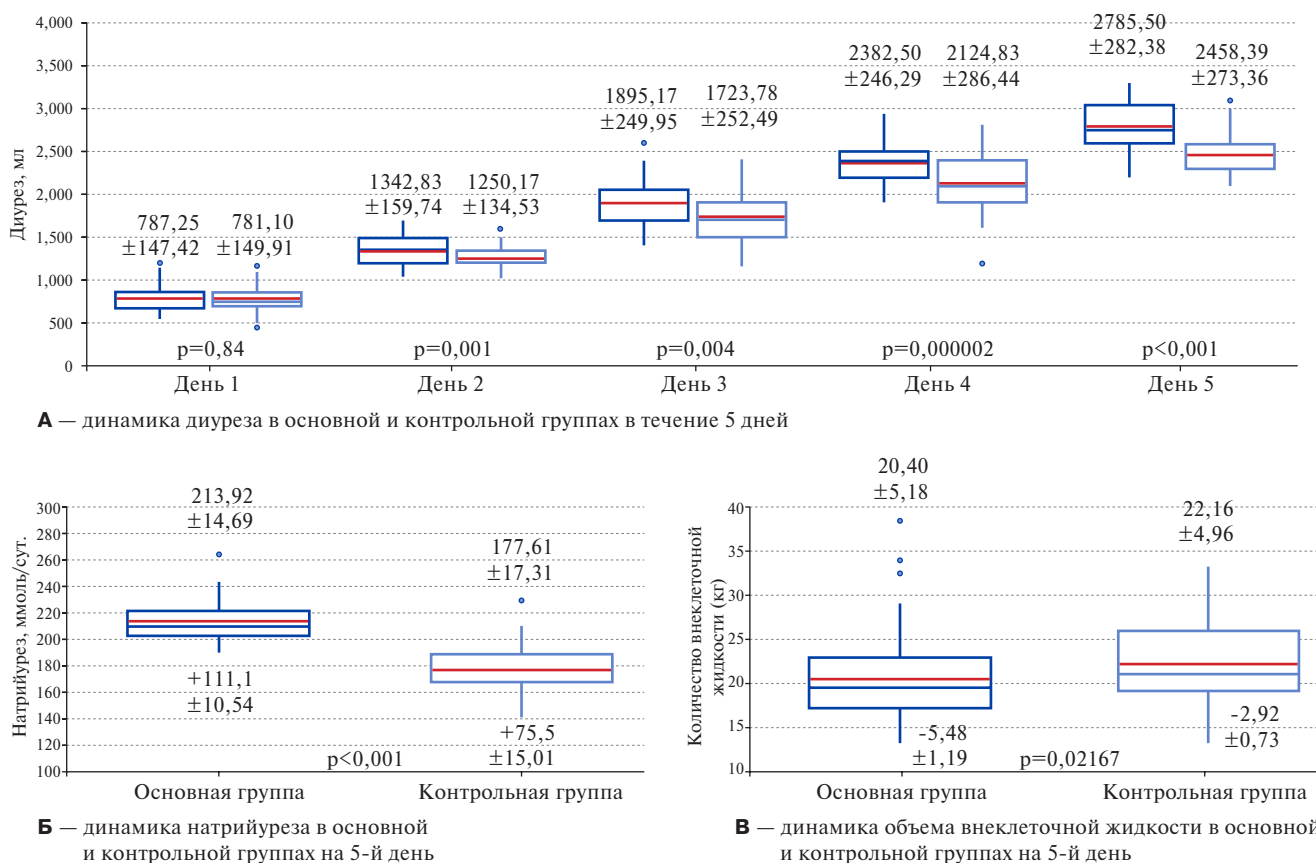


Рис. 1. Диаграммы размаха динамики диуреза (А), натрийуреза (Б) и объема внеклеточной жидкости (В) в основной и контрольной группах по Тюки.

Примечание: данные, представленные на рисунке А, демонстрируют ежедневную динамику диуреза на фоне приема комбинированной диуретической терапии (синие диаграммы размаха) и традиционного лечения (голубые). Начиная со 2-го дня, прирост диуреза на фоне ИНГЛТ-2 достоверно выше, чем на фоне приема петлевых диуретиков. На рисунках Б и В отражены динамика натрийуреза и объема внеклеточной жидкости на 5-е сут. исследования: на фоне приема ИНГЛТ-2 уровень показателей статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рольной 2458,39±273,36 мл/сут. ($p<0,001$, ДИ=95%) (рис. 1 А).

Натрийурез. Определенная в 1 сут. наблюдения суточная экскреция натрия с мочой статистически не отличалась в основной (102,82±18,69 ммоль/сут.) и контрольной (102,08±12,18 ммоль/сут.) группах ($p=0,2026$, ДИ=95%).

На фоне мочегонной терапии на 5-й день наблюдения отмечается статистически достоверный прирост натрийуреза в обеих группах: так в основной он составил 213,92±14,69 ммоль/сут. (+111,1±10,54 мл, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 177,61±17,31 (+75,53±15,01 мл, $p<0,001$, ДИ=95%).

Сравнение двух групп показало наличие статистически достоверной значимости прироста натрийуреза в основной группе на 5-е сут. ($p<0,001$, ДИ=95%) (рис. 1 Б).

Количество внеклеточной жидкости. Количество внеклеточной жидкости, определенное методом биоимпедансометрии, не отличалось на 1 сут. в обеих группах: 25,89±6,54 кг в основной группе и 25,08±5,18 кг в контрольной ($p=0,46$, ДИ=95%).

На 5-й день наблюдения в обеих группах уровень внеклеточной жидкости статистически достоверно снижается: в основной — 20,40±5,18 кг (уменьшение на 5,48±2,19 кг, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 22,16±4,96 кг (уменьшение на 2,92±0,73 кг, $p<0,001$, ДИ=95%). Снижение количества внеклеточной жидкости достоверно выше в основной группе, по сравнению с контрольной ($p=0,02$, ДИ=95%) (рис. 1 В).

NT-proBNP. Уровень NT-proBNP в 1 день наблюдения в обеих группах не имел статистических различий: в основной группе — 1443,22±699,52 пг/мл, в контрольной — 1457,07±628,88 ($p=0,69$, ДИ=95%). При повторном определении маркера на 5 день исследования в обеих группах отмечено статистически достоверное снижение показателя: в основной группе уровень NT-proBNP составил 1350,32±694,23 пг/мл (снижение на 92,9±52,89 пг/мл, $p<0,001$, ДИ=95%), в контрольной — 1365,02±625,41 пг/мл (снижение на 92,05±59,51, $p<0,001$, ДИ=95%). Однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,71$, ДИ=95%).

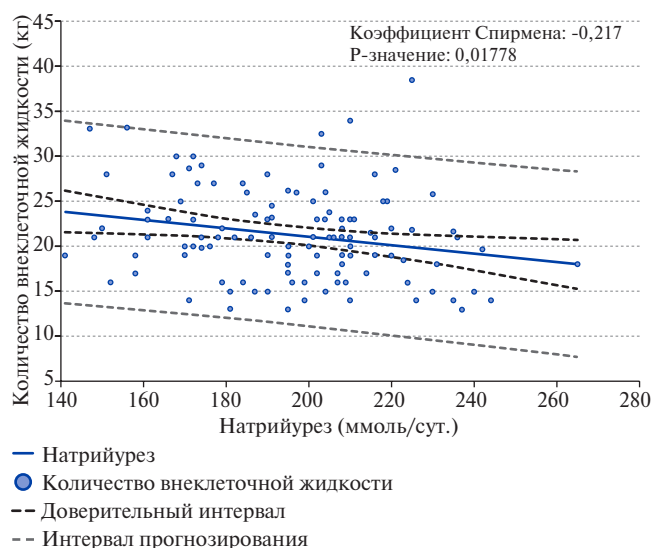


Рис. 2. Диаграммы рассеяния зависимости количества внеклеточной жидкости от уровня натрийуреза на 5 сут. исследования.

Примечание: данные, представленные на рисунке, демонстрируют наличие обратной зависимости количества внеклеточной жидкости от количества экскретируемого натрия с мочой.

ФВ ЛЖ. Аналогичные результаты получены по данным ФВ ЛЖ. В 1-й день исследования между группами нет статистически достоверной разницы: ФВ ЛЖ в основной группе составляла $37,78 \pm 8,29$, а в контрольной — $36,93 \pm 8,38$ ($p=0,52$, ДИ=95%). Увеличение ФВ ЛЖ на 5-й день исследования зафиксировано в обеих группах: так в основной группе ФВ составляла $41,24 \pm 8,38$ (увеличение на $3,45 \pm 0,99$, $p<0,001$, ДИ=95%), а в контрольной — $39,78 \pm 8,32$ (увеличение на $2,85 \pm 0,78$, $p<0,001$, ДИ=95%).

Статистически достоверной разницы между группами на 5-й день исследования получено не было ($p=0,26$, ДИ=95%).

В-линии. Количество В-линий на 1-е сут. наблюдения в основной группе ($2,57 \pm 0,49$) и в контрольной группе ($2,63 \pm 0,49$) не имело достоверных отличий ($p=0,44$, ДИ=95%). К 5-му дню исследования также не было зафиксировано различий между группами: в основной группе количество В-линий составило $1,72 \pm 0,69$, в контрольной — $1,89 \pm 0,78$ ($p=0,20$, ДИ=95%). При этом снижение количества В-линий к 5-му дню исследования было достоверным в обеих

группах ($p<0,001$ в основной группе, $p<0,001$ в контрольной группе).

Взаимосвязь количества внеклеточной жидкости и уровня натрийуреза. По данным коэффициента ранговой корреляции Спирмена, на 1-е сут. наблюдения зависимость количества внеклеточной жидкости от натрийуреза незначительная ($r=0,0219$, $p=0,814$). Однако на 5-й день исследования существует значительная отрицательная связь между уровнем натрийуреза и количеством внеклеточной жидкости у всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($r=0,217$, $p=0,018$) (рис. 2).

Оценка влияния на уровень натрийуреза и объёма внеклеточной жидкости дапаглитфлозина в сравнении с эмпаглитфлозином. На 1-е сут. наблюдения уровень натрийуреза в подгруппе Д составлял $104,90 \pm 19,39$ ммоль/сут., в подгруппе Э — $101,78 \pm 18,48$ ммоль/сут. ($p=0,59$, ДИ=95%). На 5-е сут. в обеих группах уровень экскреции натрия с мочой был достоверно выше по сравнению с первым наблюдением (Д — $p<0,001$, ДИ=95%, Э — $p=0,00009$, ДИ=95%), при этом значимых различий между препаратами не наблюдалось (табл. 4).

На 1-е сут. количество внеклеточной жидкости в подгруппе Д составляло $25,38 \pm 5,71$ кг, в подгруппе Э — $26,14 \pm 6,97$ кг ($p=0,67$, ДИ=95%). На 5-е сут. в обеих группах количество внеклеточной жидкости достоверно снизилось (Д — $p<0,001$, ДИ=95%, Э — $p<0,001$, ДИ=95%) без значимой разницы между препаратами (табл. 5).

Течение декомпенсации в стационаре. За первые 5 сут. наблюдения в основной группе было зафиксировано 12 (20%) случаев застойной пневмонии, в контрольной — 9 (15,3%, $p=0,70$), что потребовало назначения антибактериальной терапии.

В основной группе было зафиксировано 8 случаев смерти, из них 6 были связаны с развитием фатальных аритмий и аритмогенного шока, 2 — тромбоз глубоких вен. В контрольной группе за первые 5 сут. исследования было 9 случаев смертельного исхода, из них 7 — фатальные аритмии и аритмогенный шок, 2 — тромбоз глубоких вен.

Средний срок пребывания в стационаре в основной группе составил $9,6 \pm 3,7$ койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии — $3,1 \pm 1,4$ койко-дня, в профильном кардиологическом отделении —

Таблица 4

Уровень натрийуреза в подгруппах ИНГЛТ-2

	Подгруппа Д — пациенты, принимавшие дапаглитфлозин	Подгруппа Э — пациенты, принимавшие эмпаглитфлозин	p
Натрийурез 1 сут. (ммоль/сут, $\bar{x}_d$, S_d)	104,90±19,39	101,78±18,48	0,59
Натрийурез 5 сут. (ммоль/сут, $\bar{x}_d$, S_d)	213,15±15,43	214,30±14,49	0,72
Прибавка натрийуреза (ммоль/сут., $\bar{x}_d$, S_d)	108,25±13,56	112,52±8,50	—
p	<0,001	0,00009	—

Сокращения: $\bar{x}_d$ — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

Таблица 5

Количество внеклеточной жидкости в подгруппах иНГЛТ-2

	Подгруппа Д	Подгруппа Э	p
Внеклеточная жидкость 1 сут. (кг, $\bar{x}_d$, S_d)	25,38±5,71	26,14±6,97	0,67
Внеклеточная жидкость 5 сут. (кг, $\bar{x}_d$, S_d)	20,33±4,64	20,44±5,48	0,80
Снижение количества внеклеточной жидкости (кг, $\bar{x}_d$, S_d)	5,05±1,46	5,69±2,47	—
p	<0,001	<0,001	—

Сокращения: $\bar{x}_d$ — среднее арифметическое, S_d — среднеквадратическое отклонение.

6,5±3,1), в контрольной группе — 9,5±5,8 койко-дней (из них в отделении интенсивной терапии — 2,4±1,5 койко-дня, в профильном кардиологическом отделении — 7,2±3,4).

Течение заболевания в период после выписки. К 30 дню исследования среди оставшихся 102 больных от телефонной беседы отказались 10 (8,4%) пациентов. В основной группе прекратило прием иНГЛТ-2 18 (30%) больных. В контрольной группе в амбулаторных условиях иНГЛТ-2 были назначены 10 (16,9%) пациентам.

Согласно данным телефонных опросов пациентов или их родственников и данным ЕМИАС, 42,9% от всех повторных госпитализаций были связаны с COVID-19, что не позволило оценить влияние комбинированной терапии на динамику комбинированного показателя "смерть + госпитализация" по поводу декомпенсации ХСН в постгоспитальном периоде в рамках нашего исследования.

Осложнения и нежелательные явления. Побочных эффектов, напрямую связанных с применением иНГЛТ-2, не отмечалось.

Обсуждение

В данном проспективном одноцентровом рандомизированном контролируемом в двух параллельных группах исследовании оценивалась эффективность иНГЛТ-2 у больных с декомпенсацией ХСН и СД 2 типа.

К настоящему времени накопленные данные о применении иНГЛТ-2 у больных с декомпенсацией кровообращения основаны на результатах 6 рандомизированных контролируемых исследований [2-7], 2 наблюдательных исследованиях [8, 9] и результатах объединившего их метаанализа [10].

Основным препаратом, эффективность которого оценивалась у пациентов с декомпенсацией ХСН, был эмпаглифлозин. Данные об эффективности дапаглифлозина в качестве компонента терапии декомпенсации кровообращения в настоящий момент представлены только в одном наблюдательном исследовании [4]. Вопрос применения дапаглифлозина изучается в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (DICTATE-AHF:

ClinicalTrials.gov номер NCT04298229, DAPA ACT HF-TIMI 68: ClinicalTrials.gov номер NCT04363697), результаты которых еще не опубликованы. В нашем исследовании пациенты с декомпенсацией ХСН, находившиеся в основной группе и принимавшие иНГЛТ-2, преимущественно получали именно дапаглифлозин (40 (66,7%) больных), и по нашим результатам эффективность препарата в острый период не уступает эмпаглифлозину: так повышение уровня натрийуреза и снижение количества внеклеточной жидкости статистически достоверны в обеих подгруппах, но не имеют существенных различий между пациентами, принимавшими дапаглифлозин или эмпаглифлозин.

Выраженная динамика внеклеточной жидкости, полученная на фоне терапии иНГЛТ-2 в нашем исследовании, согласуется с данными метаанализа [10], в котором подтверждается, что иНГЛТ-2 индуцируют осмотический диурез, достоверно увеличивают натрийурез и достоверно уменьшают объем интерстициальной жидкости, при этом отмечено также влияние на уровни артериального давления, ремоделирование ЛЖ и уровень давления в легочной артерии.

Натрийуретическая регуляция гомеостаза и объема внеклеточной жидкости включает в себя подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической иннервации почки, что, в свою очередь, и приводит к увеличению экскреции натрия с мочой и объема мочи [11].

Повышение суточного диуреза, обусловленное применением иНГЛТ-2, потенцирует клиренс безэлектролитной жидкости в первую очередь из интерстициального пространства существенно в большем объеме, чем жидкости из сосудистого пространства, что приводит к быстрому уменьшению застойных явлений.

В работе Hallow KM, et al. [12] дапаглифлозин был менее эффективен, чем петлевой диуретик короткого действия буметанид в отношении диуреза и натрийуреза, но в 2 раза больше по сравнению с ним уменьшал объем интерстициальной жидкости. То есть влияние на интерстициальный застой представляется доминирующим механизмом, объясняющим влияние иНГЛТ-2.

В момент выписки у большого количества пациентов на фоне улучшения общего состояния сохраняются остаточные признаки декомпенсации, которые коррелируют с более высоким риском ранней повторной госпитализации и смерти. В работе Rubio-Gracia J, et al. [13] установлено, что у большинства пациентов с декомпенсированной ХСН через 7 дней после госпитализации сохраняются остаточные застойные явления, повышенный уровень натрийуретических пептидов, измененная гемоконцентрация и потребность в повышенных дозах мочегонных препаратов. Наличие остаточных явлений декомпенсации было связано с более высокими показателями повторной госпитализации и смерти. Очевидно, что больший по объёму натрийурез снизит в большей степени выраженность остаточных явлений и, тем самым, повлияет на прогноз.

Нужно отметить, что наша работа задумывалась как 2-х этапное наблюдение, первый этап которого включал бы в себя наблюдение больных в течение 5 дней в условиях стационара, а второй — отдаленные результаты на 30 и 60 дни от включения пациентов в исследование. Уже в первые 30 дней наблюдения оказалось, что больше половины регоспитализаций в основной группе (54,5%) были связаны не с декомпенсацией ХСН, а с COVID-19. Этот факт не позволил осуществить запланированный первоначально анализ.

В наблюдаемых нами группах ежедневное снижение массы тела на фоне комбинированной мочегонной терапии с иНГЛТ-2 и традиционной диуретической терапии декомпенсации ХСН было статистически достоверно. Однако разницы между пациентами, получавшими разную терапию, получено не было. Этот результат вполне закономерен, поскольку адекватное назначение диуретической терапии подтверждается соответствующим увеличением диуреза и снижением массы тела. Так, в исследовании DOSE [14] так же, как и в нашем исследовании, независимо от дозы, способа введения диуретика конечные точки (одной из которых была масса тела) не имели статистического различия.

Применение иНГЛТ-2 во всех исследованиях оценивалось в т.ч. и по влиянию на ФВ ЛЖ. Так, в метаанализе [10] определено, что иНГЛТ-2 снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у амбулаторных пациентов со стабильной ХСН независимо от ФВ. В нашем исследовании отмечен прирост ФВ ЛЖ на 5-й день исследования в обеих группах, однако между группами нет достоверной разницы. Мы предполагаем, что подобный результат связан с небольшим интервалом наблюдения. Исследование DISCOVERSGT2i (ClinicalTrials.gov номер NCT05344963), целью которого является оценка эхокардиографических изменений у 300 пациентов с ХСН после декомпенсации с низкой ФВ

через 6 мес. терапии иНГЛТ-2, должно пролить свет на влияние препаратов на уровень ФВ ЛЖ.

Согласно результатам работы Cogliati Ch, et al. [15], значение количества В-линий при выписке является прогностическим маркером регоспитализации и смерти через 100 дней у пациентов с ХСН.

Увеличение риска наступления повторной госпитализации (примерно на 24% в течение 100 дней) ассоциировалось с увеличением ультразвуковой оценки В-линии на 1 балл. В исследовании LUS-HF [16] подбор дозы диуретиков на амбулаторном этапе у больных после стационарного лечения по поводу декомпенсации ХСН производился на основании результатов УЗИ легких (количества В-линий). Лечение диуретиками под контролем УЗИ в этом исследовании уменьшило количество декомпенсаций и улучшило общее состояние у пациентов с ХСН. По нашим данным, количество В-линий в наблюдаемых группах не имело статистически значимых различий на 5-е сут. лечения ($p=0,2008$). Однако в LUS-HF В-линии оценивались через 14, 30, 90 и 180 дней после выписки.

По нашим данным, применение иНГЛТ-2 приводит к достоверному снижению уровня NT-proBNP к 5-му дню исследования по сравнению с исходным, однако снижение не достигает достоверных различий со стандартной мочегонной терапией. По-видимому, наблюдение в течение 5 сут. недостаточный временной интервал для выявления достоверных изменений. В пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF [7] эмпаглифлозин не снижал выраженность одышки, уровня NT-proBNP и не влиял на продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с группой получающих плацебо. В работе EMPULSE [5] достоверное снижение NT-proBNP наблюдалось, начиная только с 15 дня лечения иНГЛТ-2.

Таким образом, именно уменьшение внеклеточного объема жидкости, коррелирующее с величиной натрийуреза, и предопределяет быстрое и выраженное положительное влияние на течение декомпенсации ХСН.

При острой сердечной недостаточности и декомпенсации ХСН концентрация натрия в моче ниже, чем при компенсированном течении ХСН, что может обладать самостоятельным прогностическим потенциалом, отражая тяжесть декомпенсации. Очевидно, что влияние на прогноз обусловлено различием в выраженности натрийуреза, динамика же натрийуреза носит строго индивидуальный характер и можно предполагать, что именно *индивидуальные показатели натрийуреза* уже в 1-е сут. лечения будут обладать прогностической ролью. Исследование этого вопроса, бесспорно, важно и может стать предметом последующих работ.

Длительное введение петлевых диуретиков может способствовать метаболическому ацидозу и усиле-

нию бикарбонатурии, усилению активации нейрогормональных систем, что влечет за собой усиление ретенции натрия и влияет на натрийурез, что, в свою очередь, затрудняет использование абсолютных значений натрийуреза в качестве маркера тяжести состояния.

Чтобы правильно трактовать разовый уровень натрия в моче необходимо проанализировать дозу и класс мочегонного препарата, а также $T_{\max}$ конкретного препарата или комбинации препаратов, уровень потребления натрия с пищей и объем выпитой жидкости.

Остается неясным, какой именно уровень натрийуреза следует считать референсным.

Так, в исследовании Martens P, et al. [17] натрийурез на популяционном уровне был достаточно стабильной величиной, однако уровень экскреции натрия с мочой имел значительные колебания у конкретных пациентов (индивидуальные различия) и с повышенным риском госпитализации и/или смерти ассоциировался уровень натрия в разовой порции мочи равный 73 ммоль/л.

Пациенты с натрийурезом ≤ 60 ммоль/л имели более низкое артериальное давление при поступлении, более высокие риски неблагоприятных первичных исходов, более высокую частоту ухудшения функции почек, более высокую продолжительность пребывания в стационаре [18].

Референсные значения нормальных показателей натрийуреза в суточной моче не имеют четкой регламентации и отражения в современных российских клинических рекомендациях. Уровень натрия в моче определяется потенциометрическим методом с применением ионоселективных электродов в условиях полной автоматизации процесса (тем самым исключается погрешность со стороны исследователя). Однако существует множество различных модулей-анализаторов (Architect-C16000 (США), Beckman Coulter AU-5800 (США), Roche Cobas 8000 ISE (Германия) и т.д.) и реактивов, от применения которых и будут зависеть минимальное и максимальное пороговые значения натрийуреза. Так, в крупных коммерческих лабораториях нижняя граница уровня натрия в моче колеблется от 40 до 130 ммоль/сут., а верхняя — от 220 до 260 ммоль/сут.

Таким образом, очевидным остается факт того, что натрийурез является перспективным маркером

тяжести декомпенсации и ее прогноза. Однако определение порогового уровня натрия в моче остается еще пока открытым вопросом.

Ограничения исследования. Исследование имеет следующие ограничения:

- 1) малое количество пациентов, находившихся под наблюдением,
- 2) способ контроля пациентов (прием препаратов, количество и причины регоспитализации и/или смерти) исключительно в ходе телефонного контакта,
- 3) проведение исследования в условиях продолжающейся пандемии COVID-19.

Исследование следует считать пилотным, результаты которого можно использовать при расчете мощности последующих проспективных исследований.

Заключение

У пациентов, страдающих СД 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, на фоне терапии иНГЛТ-2 + петлевые диуретики и терапии только петлевыми диуретиками на 5 сут. отмечен достоверно больший диурез, натрийурез и большее снижение уровня внеклеточной жидкости.

Обнаружена существенная обратная связь между количеством внеклеточной жидкости и уровнем натрийуреза на 5 сут. лечения.

Эффективность дапаглифлозина в коррекции отеочного синдрома, оцененная по уровню натрийуреза на 5 сут. лечения, идентична эффективности эмпагличлозина.

Благодарность. Авторы выражают признательность администрации, коллективам диагностического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда "ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" (ГКБ № 36) и "ГКБ № 4 ДЗМ" (Павловская больница № 4, начальный этап исследования) за оказанную помощь при проведении данного исследования. Отдельная благодарность клиническим лабораториям ООО "ИНВИТРО", ООО "ЛАБОРАТОРИЯ ГЕМОТЕСТ", ООО "КДЛ", ООО "НПФ "ХЕЛИКС" за помощь в анализе референсных значений натрийуреза.

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

Литература/References

1. Arutyunov GP, Dragunov DO, Arutyunov AK, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21.
2. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; 384(2):117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
3. Schulze PC, Bogovik 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):289-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
4. 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.
5. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.

6. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007048. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048.
7. 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):713-22. doi:10.1002/ehf.1713.
8. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(3):862-71. doi:10.1111/jgs.17585.
9. López-Vilella R, Trenado VD, Cervera BG, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce cardiovascular events in acute heart failure. A real-world analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:128-30. doi:10.1016/j.ejim.2022.06.008.
10. Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M. The Therapeutic Role of SGLT-2 Inhibitors in Acute Heart Failure: From Pathophysiologic Mechanisms to Clinical Evidence with Pooled Analysis of Relevant Studies across Safety and Efficacy Endpoints of Interest. *Life (Basel).* 2022;12(12):2062. doi:10.3390/life12122062.
11. Kitada K, Daub S, Zhang Y, et al. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1944-59. doi:10.1172/JCI88532. Epub 2017 Apr 17.
12. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-87. doi:10.1111/dom.13126.
13. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;258:185-91. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
14. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.012.
15. Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016;218:104-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
16. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1605-13. doi:10.1002/ehf.1604.
17. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):404-14. doi:10.1016/j.jchf.2019.02.011.
18. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.