

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3870

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF

Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешнихизов Н. Б.

У пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СН-нФВ), несмотря на наличие доказанных методов лечения, сохраняется высокий остаточный риск неблагоприятных исходов. Положительные результаты исследований по сердечно-сосудистой безопасности и эффективности ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в т.ч. на исходы, связанные с СН, стали основанием для изучения их потенциала у пациентов с СН-нФВ вне зависимости от наличия СД 2 типа. Впервые в исследовании DAPA-HF представитель класса иНГЛТ-2 дапаглифлозин у пациентов с СН-нФВ продемонстрировал положительное влияние на жесткие конечные точки. Данные вторичного анализа подтвердили эффективность дапаглифлозина вне зависимости от статуса СД 2 типа, получаемой медикаментозной терапии, возраста и качества жизни. Результаты DAPA-HF стали серьезной заявкой на изменение стандартов оптимальной медикаментозной терапии СН-нФВ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы иНГЛТ2, дапаглифлозин, оптимальная медикаментозная терапия, DAPA-HF, субанализ.

Отношения и деятельность: нет.

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Медовщиков В. В.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Ешнихизов Н. Б. — аспирант, ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533.

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

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензиногена-II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, иРАС — ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОР — относительный риск, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — СН с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, АНА — Американская ассоциация сердца, СаМ — Ca^{2+} /кальмодулин-зависимый белок, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, КССС — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NHE — Na^+/H^+ -обменник, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 29.04.2020

Рецензия получена 11.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешнихизов Н. Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3870. doi:10.15829/1560-4071-2020-3870

Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data

Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B.

Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), despite optimal evidence-based treatment, have a high residual risk of adverse outcomes. The favorable results of studies on cardiovascular safety and the effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with type 2 diabetes (T2D), including outcomes associated with heart failure, were the reason for studying the effectiveness in patients with HFrEF regardless of the T2D status. For the first time in the DAPA-HF study, the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with HFrEF showed a positive effect on hard endpoints. Data of the secondary analysis confirmed the effectiveness of dapagliflozin regardless of the T2D status, therapy, age, and quality of life. The results of DAPA-HF have become a serious statement for changing the standards of the guideline-recommended therapy of HFrEF.

Key words: heart failure, reduced ejection fraction, type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, dapagliflozin, guideline-recommended therapy, DAPA-HF, sub-analysis.

Relationships and Activities: not.

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Medovchshikov V. V.* ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Yeshniyazov N. B. ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533.

Received: 29.04.2020 **Revision Received:** 11.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3870. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3870

В последние годы радикально пересмотрены подходы к сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа (СД2), в виде смещения акцентов с интенсивного контроля гликемии к сердечно-сосудистой безопасности и эффективности препаратов с улучшением сердечно-сосудистых и почечных исходов. Важную роль играет патоморфоз сердечно-сосудистых событий при СД2 — наряду с традиционными осложнениями в виде инфаркта миокарда, инсульта, на лидирующие позиции в качестве частого и раннего осложнения СД2 вышла сердечная недостаточность (СН) [1-3]. При наличии данных о кардиопротективных эффектах агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), лишь последние продемонстрировали способность положительного влияния на СН у пациентов с СД2 как с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и факторами их риска.

Между СД2 и СН существует сильная двунаправленная связь. СД2 является независимым фактором риска СН [4]. В свою очередь СН, в частности СН-нФВ, является инсулинорезистентным состоянием, ассоциированным с развитием новых случаев СД2 [5]. Бремя сосуществования СН и СД2 обусловлено не только вышеперечисленными факторами, но и потенциальным суммирующим негативным влиянием на кратко- и долгосрочный прогноз [6, 7].

Широкая распространенность СН с тенденцией к возрастанию [8, 9], высокая частота неблагоприятных исходов в виде повторных госпитализаций и смертности, тяжелое экономическое бремя, заставляют продолжать поиск новых подходов для улучшения ситуации [10].

Предпосылки использования иНГЛТ2 для лечения СН

Неожиданностью для научного и клинического мира стали результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) EMPA-REG OUTCOME, в котором помимо снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, было обнаружено снижение риска госпитализаций из-за СН [11]. Это послужило толчком для последующего детального изучения исходов, связанных с СН, как среди иНГЛТ2, так и среди других групп сахароснижающих препаратов, а также планирования исследований в группе пациентов с верифицированной СН. Оставался открытым вопрос, подтвердятся ли профилактические преимущества иНГЛТ2 в проспективном исследовании у пациентов с установленной СН различных фенотипов.

Исследование DECLARE-TIMI 58 с дапаглифлозином стало первым РКИ, включившим в число первичных конечных точек эффективности комбинированный показатель сердечно-сосудистой смерти

и госпитализаций из-за СН [12]. Особенностью данного исследования стало то, что 59% включенных пациентов имели лишь факторы риска ССЗ. Тем не менее, назначение дапаглифлозина привело к снижению комбинированной первичной точки эффективности независимо от наличия ССЗ (отношение рисков (ОР) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73-0,95) [13].

В субанализе DECLARE-TIMI 58, посвященном оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходного наличия СН, было показано его преимущество в группе пациентов с СН-нФВ в виде снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН (ОР 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86), смертности от всех причин (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88) [14]. Несмотря на это, вторичный и ретроспективный характер анализа, его ограничения, включая нетипичное фенотипирование СН, не позволяли экстраполировать данные на всю популяцию. Также открытым оставался вопрос о влиянии иНГЛТ2 на СН у пациентов без СД2.

На основании результатов проведенных исследований с дапаглифлозином внесены изменения в инструкцию к препарату: разрешенный порог скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был снижен с 60 до 45 мл/мин/1,73 м², добавлено новое показание по применению в виде профилактики СН [15].

Ввиду актуальности проблемы профилактики и улучшения исходов СН, а также перспектив иНГЛТ2, были спланированы и проводятся ряд исследований с представителями класса среди пациентов с установленной СН (табл. 1, 2).

В 2019г были представлены и опубликованы результаты исследования DAPA-HF — первого плацебо-контролируемого РКИ по оценке эффективности и безопасности дапаглифлозина в популяции пациентов с установленной СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2. Первичной конечной точкой была комбинация сердечно-сосудистой смертности и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение из-за СН). Ключевыми вторичными точками были изменение общего балла по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) через 8 мес. от исходного, а также комбинация событий, свидетельствующих об ухудшении функции почек (снижение СКФ на 50% и более, терминальная хроническая болезнь почек, потребность в диализе или трансплантация почки, почечная смерть) [16].

В исследование было включено 4744 человека, с медианным периодом наблюдения 18,2 мес. Средний возраст включенных пациентов составил 66 лет, 23% женщин, ишемическая этиология СН 56%, средняя ФВ — 31%. Все пациенты получали качественную современную базовую терапию СН. Важнейшей характеристикой исследования DAPA-HF стало включение пациентов без СД2 (55%) [16].

Таблица 1

Исследования иНГЛТ2 в популяции пациентов с СН и их ключевые характеристики

Номер исследования на ClinicalTrials.gov	Название исследования (Препарат)	Статус исследования, год завершения	Ключевые критерии включения	Количество включенных пациентов	Первичная конечная точка
NCT03036124	DAPA-HF (Дапаглифлозин)	Завершено, 2019	С и без СД2 СН-нФВ (ФВ ЛЖ ≤40%) ОМТ СН-нФВ	4744	ССС, госпитализация или экстренное обращение из-за СН
NCT03057977	EMPEROR-Reduced (Эмпаглифлозин)	Продолжается, 2020	С и без СД2 СН-нФВ (ФВ ЛЖ ≤40%) ОМТ СН-нФВ	3730	ССС или госпитализация из-за СН
NCT03057951	EMPEROR-Preserved (Эмпаглифлозин)	Продолжается, 2020	С и без СД2 СН-сФВ (ФВ ЛЖ >40%) Прием диуретика	5982	ССС или госпитализация из-за СН
NCT03619213	DELIVER (Дапаглифлозин)	Продолжается, 2021	С и без СД2 СН-сФВ (ФВ ЛЖ >40%)	≈6100	ССС, госпитализация из-за СН или ухудшение СН
NCT03521934	SOLOIST-HF (Сотаглифлозин)	Продолжается, 2021	Установленный СД2 Установленная СН (вне зависимости от ФВ ЛЖ) Прием диуретика	≈4000	ССС или госпитализация из-за СН

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Что мы знали до DAPA-HF по проблеме иНГЛТ2 и СН у пациентов с СД2?

- иНГЛТ2 первый и единственный класс сахароснижающих препаратов с положительным влиянием на исходы, связанные с СН
- Эффект иНГЛТ2 является классовым и подтвержден как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без, как с ХБП, так и без
- Эффект иНГЛТ2 на СН развивается быстро и сохраняется длительное время
- СН исходно имели 10-12% включенных в исследования пациентов
- Данные о фенотипах СН и специфической терапии отсутствовали
- СН, до исследования DECLARE, СН не входила в число первичных конечных точек

Сокращения: иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3

Основные результаты исследований препаратов для лечения СН

Исследование (Препарат)	ССС/Госпитализация из-за СН	ССС	Смертность от всех причин	Ссылки
DAPA-HF (Дапаглифлозин)	0,75 (0,65-0,85)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)	[16]
PARADIGM-HF (Сакубитрил/Валсартан)	0,80 (0,73-0,87)	0,80 (0,71-0,89)	0,84 (0,76-0,93)	[17]
SHIFT (Ивабрадин)	0,82 (0,75-0,90)	0,91 (0,80-1,03)	0,90 (0,80-1,02)	[18]

Примечание: данные в таблице приведены как ОР (95% ДИ).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистая смерть.

Впечатляющие результаты DAPA-HF оказались сопоставимы с данными эпохальных исследований по проблеме СН-нФВ (табл. 3).

При анализе качества жизни отмечалось как большее количество пациентов с клинически значимым улучшением (58,3% vs 50,9%, $p < 0,001$), так и меньшее количество людей с ухудшением симптоматики (25,3% vs 32,9%, $p < 0,001$) при использовании дапаглифлозина [16].

Инновационным и принципиальным результатом DAPA-HF является сопоставимость эффективности по первичной конечной точке среди пациентов с и без СД2 (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63-0,90 и ОР 0,73, 95% ДИ

0,60-0,88, соответственно). Показано, что применение дапаглифлозина безопасно в сравнении с плацебо и не приводит к серьезным нежелательным явлениям, включая ухудшение почечной функции, тяжелую гипогликемию и ампутации. Следует отметить и низкую частоту отмены препарата (частота нежелательных явлений, сопровождавшаяся отменой препарата: 4,7% в группе дапаглифлозина и 4,9% в группе плацебо) [16].

Несомненный практический интерес представляют данные об эффективности дапаглифлозина в различных подгруппах включенных пациентов. С этой целью был выполнен ряд субанализов исследования DAPA-HF (табл. 4).

Таблица 4

Субанализы исследования DAPA-HF

Субанализ	Способ представления	Ключевой результат
В зависимости от статуса СД2	Доложен на АНА 2019, опубликован [19]	Эффект дапаглифлозина не зависит от наличия СД2
В зависимости от исходной терапии СН	Опубликован [20]	Эффект дапаглифлозина не зависит от исходной терапии СН
В зависимости от возраста	Доложен на АНА 2019, опубликован [21]	Эффект дапаглифлозина сопоставим в изучаемом возрастном спектре
В зависимости от баллов по КССQ	Доложен на АНА 2019, опубликован [22]	Положительный эффект вне зависимости от исходных баллов

Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, АНА — Американская ассоциация сердца, КССQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией.

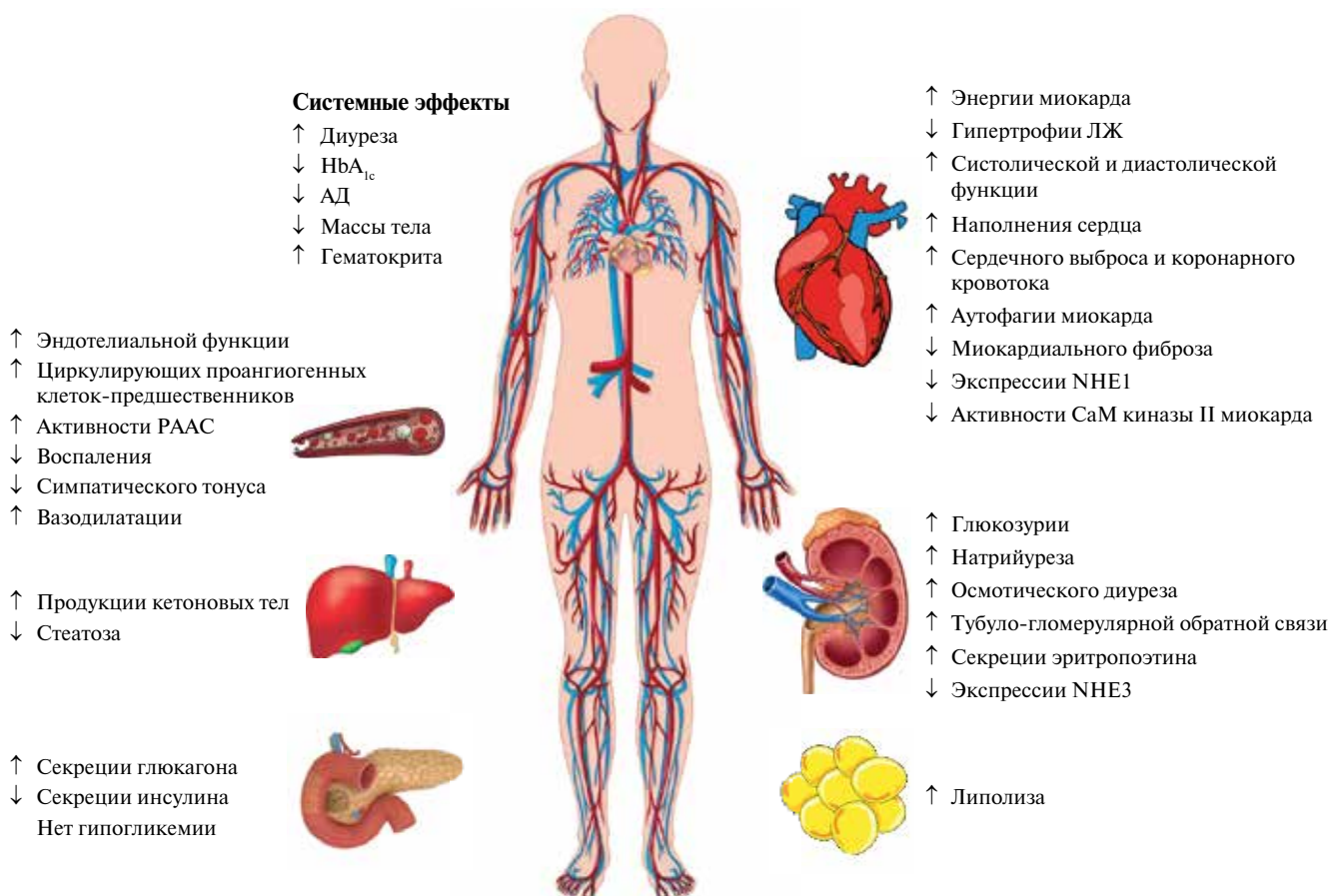


Рис. 1. Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ2 у пациентов с СН.

Примечание: на рисунке показаны основные рассматриваемые экспертами механизмы действия и эффекты иНГЛТ2 на организм, органы и ткани. В механистических исследованиях продолжается изучение прямого кардио- и ренопротективного действия иНГЛТ2.

Сокращения: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СаМ — Ca²⁺/кальмодулин-зависимый белок, NHE — Na⁺/H⁺-обменник 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в зависимости от статуса углеводного обмена

Изучение эффективности иНГЛТ2 у пациентов с СН с и без СД2 стало возможным как после представления результатов оригинальных исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности, так и после получения данных об их возможных механизмах действия [10, 23–25]. Потенциальные механизмы действия иНГЛТ2 многочисленны, глюкозозависимы и выходят за рамки умеренного диуретического эффекта за счет натрийуреза (рис. 1).

Оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от статуса диабета и исходных уровней HbA_{1c} посвящен недавно опубликованный вторичный анализ DAPA-HF [19]. При включении в исследование проводилась оценка наличия СД2 в анамнезе, а все пациенты без СД2 были скринированы на его наличие двукратным определением HbA_{1c}. В итоге среди 2139 (45%) пациентов с диабетом, у 156 (7,3%) он был диагностирован впервые. Среди 2605 (55%) пациентов без СД2 предиабет был у 1748 (67,1%), нормогликемия — у 839 (32,2%) [19].

Таблица 5

**Частота достижения и риски первичной и вторичной конечных точек
и их ключевых компонентов в зависимости от статуса СД2**

	Дапа, %	Плацебо, %	Абсолютная разница в риске (95% ДИ)	Отношение рисков (95% ДИ)	p	p для взаимодействия
Первичная точка						
ССС, госпитализация или неотложный визит из-за СН						
Есть СД2	20,0	25,5	5,5% (1,9-9,0)	0,75 (0,63-0,90)	0,002	0,80
Без СД2	13,2	17,7	4,5% (1,7-7,3)	0,73 (0,60-0,88)	0,002	
Госпитализация или неотложный визит из-за СН						
Есть СД2	13,2	16,5	3,3% (0,3-6,4)	0,77 (0,61-0,95)	0,18	0,22
Без СД2	7,3	11,5	4,2% (1,9-6,4)	0,62 (0,48-0,80)	<0,001	
ССС						
Есть СД2	11,3	13,9	2,7% (-0,2-5,5)	0,79 (0,63-1,01)	0,06	0,70
Без СД2	8,2	9,6	1,4% (-0,8-3,6)	0,85 (0,66-1,10)	0,23	
Вторичная точка						
Ухудшение функции почек						
Есть СД2	1,7	2,3	0,6% (-0,6-1,8)	0,73 (0,39-1,34)	0,31	0,86
Без СД2	0,8	1,1	0,4% (-0,4-1,2)	0,67 (0,30-1,49)	0,33	
Смертность от всех причин						
Есть СД2	13,3	16,7	3,4% (0,4-6,5)	0,78 (0,63-0,97)	0,27	0,45
Без СД2	10,2	11,6	1,3% (-1,1-3,7)	0,88 (0,70-1,12)	0,30	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СССР — сердечно-сосудистая смерть.

Таблица 6

**Снижение рисков комбинированной первичной конечной точки
при приеме дапаглифлозина в зависимости от уровня HbA_{1c}**

	Абсолютное снижение риска (95% ДИ), %	Отношение рисков (95% ДИ)
Общий эффект	4,9 (2,7-7,1)	0,74 (0,65-0,85)
Статус СД2		
Да (HbA _{1c} ≥6,5%)	5,5 (1,9-9,0)	0,75 (0,63-0,90)
Нет (HbA _{1c} <6,5%)	4,5 (1,7-7,3)	0,73 (0,60-0,88)
Без СД2 (HbA_{1c} <6,5%)		
Предиабет (HbA _{1c} 5,7-6,4%)	4,3 (0,9-7,7)	0,74 (0,59-0,94)
Нормогликемия (HbA _{1c} <5,7%)	4,8 (0,1-9,6)	0,67 (0,47-0,96)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

В субанализе пациенты из групп дапаглифлозина и плацебо были разделены на три группы в зависимости от уровней HbA_{1c}: ≥6,5%, что соответствует СД2, 5,7-6,4% — предиабет по критериям, использованным в DAPA-HF, и <5,7% — нормогликемия. Важно, что частота приема препаратов для лечения СН была одинаковой в обеих группах. Кроме того, пациенты с СД2 имели приемлемый гликемический контроль со средним уровнем HbA_{1c} 7,4% [19].

Погрупповой анализ ключевых компонентов первичной и вторичной конечных точек представлен в таблице 5 [19].

Таким образом, наблюдается достоверное снижение частоты комбинированной первичной точки независимо от статуса СД2. Важно, что эффект дапаглифлозина среди компонентов первичной и вторичной точек не различался в группах с и без диабета (табл. 5) [19].

Важной частью субанализа стали данные, свидетельствующие об эффективности дапаглифлозина в предупреждении развития комбинированной первичной точки вне зависимости от уровня HbA_{1c} (табл. 6). Данный результат свидетельствует о схожих благоприятных эффектах препарата как среди пациентов с СД2, так и с предиабетом и нормогликемией [19].

Для понимания механизма действия препарата, его положительных эффектов у пациентов без СД2, интересны результаты субанализа клинико-лабораторных параметров. Применение дапаглифлозина, с поправкой на плацебо, у пациентов с и без СД2 приводило к снижению массы тела (-0,7 кг через 4 мес. и -0,8 кг через 8 мес., соответственно, p для взаимодействия =0,14) и систолического АД (-1,6 мм рт.ст. и -1,8 мм рт.ст. через 4 мес., соответственно, p для взаимодействия =0,43), однако в обоих случаях не было обнаружено взаимосвязи с эффектом дапаглифлозина в подгруппе СД2 [19].

Разница в снижении уровней NT-proBNP между применением дапаглифлозина и плацебо в группе с СД2 была -333 пг/мл ($p=0,04$), без СД2 — -278 пг/мл ($p=0,009$) через 8 мес. лечения (p для взаимодействия $=0,73$). При анализе динамики СКФ в обеих группах наблюдалось ее незначительное снижение (плацебо-скорректированное изменение у пациентов без СД2 -1,9 мл/мин/1,73 м² и у пациентов с СД2 -2,4 мл/мин/1,73 м² через 4 мес., p для взаимодействия $=0,60$) [19].

Применение дапаглифлозина не привело к снижению плацебо-скорректированного HbA_{1c} от исходного уровня и через 4 мес. (на 0,003%, 95% ДИ 0,022-0,028) среди пациентов без СД2. Минимальное воздействие на углеводный обмен, в частности у пациентов с предиабетом и нормогликемией, подтверждается отсутствием случаев диабетического кетоацидоза у пациентов без СД2 и низкой частотой серьезной гипогликемии, развившейся всего у 8 пациентов (0,17%) с установленным СД2 [19].

Только в случае с изменением значений гематокрита при применении дапаглифлозина было обнаружено его статистически достоверное увеличение у пациентов с СД2 (плацебо-скорректированное увеличение на 2,3% в группе без СД2 и 2,8% у пациентов с СД2, p для взаимодействия $<0,001$). Увеличение гематокрита рассматривается как свидетельство повышения синтеза эритропоэтина вследствие нефропротективного эффекта препарата [19].

Применение дапаглифлозина было безопасно: среди пациентов с СД2 лечение было прекращено у 11,0% в группе плацебо и у 9,8% в группе дапаглифлозина, среди пациентов без СД2: у 10,8% получавших плацебо и у 11,1% получавших дапаглифлозин. Частота развития серьезных нежелательных явлений, включающих уменьшение объема, ухудшение функции почек, переломы и ампутации, не различалась по сравнению с плацебо и была схожей в обеих подгруппах [19].

Все это свидетельствует об эффективности и безопасности дапаглифлозина у пациентов с СН-нФВ без СД2 и вне зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в зависимости от исходной терапии

Первой вехой в современной медикаментозной терапии СН-нФВ стали результаты исследования CONSENSUS с эналаприлом, отметившим в 2017г свой 30-летний юбилей [26, 27], за которым последовали исследования с другими ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), а также с бета-адреноблокаторами (БАБ), блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

За последнее десятилетие только два препарата смогли продемонстрировать преимущество при

добавлении к доказанной терапии СН-нФВ — это ивабрадин в исследовании SHIFT и сакубитрил/валсартан. Представленные в 2014г результаты РКИ PARADIGM-HF с сакубитрил/валсартаном открыли новый этап в лечении СН-нФВ. Впервые представитель нового класса препаратов привел к улучшению прогноза у пациентов СН-нФВ на оптимальной медикаментозной терапии в сравнении с “эталоном” эналаприлом [17].

В настоящее время стандартная терапия, включающая ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), БАБ, АМКР, диуретики и другие аппаратные вмешательства, приводит к умеренному успеху в лечении СН-нФВ. Однако несмотря на большие достижения в лечении СН, уровни смертности в течение 1 года снизились незначительно, а в течение 5 лет за последние 10 лет не уменьшились вообще [28], даже при наличии тенденции к увеличению частоты приема рекомендованных препаратов [29]. Также имеющиеся данные свидетельствуют, что пациенты, получающие рекомендованную терапию, не достигают целевых доз [29]. Все это создает определенную проблему в управлении рисками у пациентов с СН.

Для понимания, независим ли эффект дапаглифлозина от получаемой стандартной терапии СН, был проведен вторичный анализ DAPA-HF в соответствии с получаемым пациентами лечением [20].

Вследствие того, что >90% пациентов принимали иРАС и БАБ, оценка проводилась в зависимости от получаемой дозы препаратов (более или менее 50% от целевой), а для остальных препаратов и устройств — в зависимости от наличия или отсутствия. Среди пациентов, принимающих иРАС ($n=3952$, 94%), 38% пациентов получали $\geq 50\%$ от целевой дозы, а среди принимающих БАБ ($n=4558$, 96%) 52% получали $\geq 50\%$ от целевой дозы. В целом, 71% пациентов получали АМКР, 19% — дигоксин, у 26% был имплантирован дефибриллятор (ИКД) и у 7% — ресинхронизатор (СРТ). Большинство пациентов (96%) получали комбинацию из двух рекомендуемых препаратов (иРАС, БАБ, АМКР), и 3091 (65%) принимали все три рекомендованных препарата [20].

Преимущество дапаглифлозина по сравнению с плацебо было одинаковым во всех подгруппах лечения, без значительного взаимодействия между базовой терапией и эффектом дапаглифлозина на комбинированную первичную точку или сердечно-сосудистую смертность (табл. 7). Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо также был одинаков у пациентов, получавших $\geq 50\%$ целевых доз этих препаратов, по сравнению с пациентами, получавшими более низкую дозу [20].

Дапаглифлозин был эффективен в предупреждении комбинированной первичной точки независимо от того, получали ли пациенты комбинацию иРАС, БАБ и АМКР или нет [20].

Таблица 7

Риск комбинированной первичной точки при приеме дапаглифлозина в зависимости от терапии СН

		Отношение рисков (95% ДИ)	p для взаимодействия
Общий эффект		0,74 (0,65-0,85)	
Целевая доза иАПФ/БРА	Да	0,64 (0,50-0,82)	0,21
	Нет	0,78 (0,65-0,94)	
АРНИ	Да	0,75 (0,50-1,13)	1,00
	Нет	0,74 (0,65-0,86)	
Целевая доза БАБ	Да	0,74 (0,61-0,90)	0,76
	Нет	0,71 (0,59-0,86)	
АМКР	Да	0,74 (0,63-0,87)	0,97
	Нет	0,74 (0,57-0,95)	
Диуретик	Да	0,76 (0,66-0,87)	0,27
	Нет	0,57 (0,36-0,92)	
Дигоксин	Да	0,86 (0,66-1,13)	0,21
	Нет	0,71 (0,61-0,83)	
Ивабрадин	Да	0,73 (0,42-1,25)	0,94
	Нет	0,74 (0,65-0,85)	
ИКД	Да	0,77 (0,61-0,99)	0,73
	Нет	0,73 (0,63-0,86)	
СРТ	Да	0,85 (0,53-1,36)	0,58
	Нет	0,73 (0,64-0,84)	

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина-II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

При анализе серьезных нежелательных явлений, связанных с нарушением функции почек и уменьшением объема, показано, что их развитие чаще наблюдалось при получении диуретиков, а также при приеме $\geq 50\%$ целевой дозы АМКР, комбинации иРАС, БАБ и АМКР [20]. Все это, а также прием подавляющим большинством пациентов данных препаратов, их известные ренонегативные эффекты и довольно большое количество пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², включенных в DAPA-HF (41%), может объяснить нейтральное влияние дапаглифлозина на почечные исходы как в общей популяции, как у пациентов с и без СД2.

В данном вторичном анализе было показано, что эффективность дапаглифлозина не зависит от достижения целевых доз иРАС, БАБ, приема АМКР, дигоксина, ивабрадина, диуретиков, имплантируемых устройств и их комбинации, и сохраняется во всех изучаемых подгруппах. Таким образом, эффект дапаглифлозина не только глюкозозависим, но и дополняет эффект доказанной и рекомендованной терапии СН-нФВ.

Эффективность дапаглифлозина при СН-нФВ в разных возрастных группах

В настоящее время во многих странах происходит старение населения, а с увеличением числа пожилых пациентов увеличивается и частота СН [30]. В России также наблюдается тенденция к старению популяции

пациентов с СН с $64,0 \pm 11,9$ лет в 1998г до $69,9 \pm 12,2$ в 2014г [31].

Учитывая возрастную гетерогенность популяции, тенденции к изменению возрастного состава, необходимо понимать степень эффективности и безопасности препаратов во всех возрастных группах. Тем более, применение лекарственных препаратов (в частности, для лечения СН-нФВ) может быть ограничено у пожилых людей как из-за преклонного возраста, так и из-за полипрагмазии и данных об ограниченной пользе лечения у пожилых [32].

С целью оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина в зависимости от возраста был проведен субанализ DAPA-HF [21]. Среди 4744 рандомизированных пациентов из 20 стран мира в возрасте от 22 до 94 лет средний возраст составил $66,3 \pm 10,9$ года. Пациентов младше 55 лет было 13,4% со средним возрастом 49 лет, 55-64 года — 26,2% со средним возрастом 60 лет, 65-74 года — 36,2% со средним возрастом 69 лет и 24,2% старше 75 лет со средним возрастом 79 лет. Пациенты старших возрастных групп реже получали БАБ, АМКР, диуретик и дигоксин, чем пациенты более младшего возраста [21].

Частота и относительный риск комбинированной первичной точки в зависимости от возраста представлены в таблице 8 [21].

Частота комбинированной первичной точки была относительно одинаковой в возрастных группах 55-64 и 65-74 года, но была выше в группе ≥ 75 лет и ниже

Таблица 8

Частота* и относительный риск комбинированной первичной точки в зависимости от возраста

Возраст	Лечение	Частота (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ), р	р для взаимодействия
<55 лет	Дапаглифлозин	11,8 (9,0-15,5)	0,87 (0,60-1,28), 0,49	0,76
	Плацебо	13,6 (10,4-17,9)		
55-64 года	Дапаглифлозин	11,4 (9,3-13,9)	0,71 (0,55-0,93), 0,012	
	Плацебо	15,7 (13,2-18,7)		
65-74 года	Дапаглифлозин	11,4 (9,6-13,5)	0,76 (0,61-0,95), 0,015	
	Плацебо	15,1 (13,1-17,5)		
≥75 лет	Дапаглифлозин	12,6 (10,4-15,3)	0,68 (0,53-0,88), 0,003	
	Плацебо	18,0 (15,2-21,4)		

Примечание: * — нескорректированная.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

в группе <55 лет, что также объясняется исходным риском, связанным с возрастом. Относительный риск первичной точки для дапаглифлозина по сравнению с плацебо был одинаковым во всем возрастном спектре (табл. 8) с p для взаимодействия = 0,76. Тем не менее, максимальный положительный эффект дапаглифлозина реализовывался именно в группе пациентов ≥75 лет (табл. 8) [21].

При групповом анализе смертности от всех причин не было получено статистически достоверных различий в ее снижении во всех изучаемых группах, однако применение снижения общего относительного риска (17%) к частоте событий в группе плацебо в возрасте ≥75 лет показало абсолютное снижение риска на 19 случаев на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. Эквивалентное абсолютное снижение риска у пациентов в возрасте до 55 лет было оценено в предупреждении 13 случаев смерти на 1 тыс. человеко-лет [21].

При анализе безопасности не было обнаружено увеличения частоты серьезных нежелательных явлений при применении дапаглифлозина. Наибольшее снижение частоты серьезных почечных нежелательных явлений отмечалось в группе дапаглифлозина в возрастной категории ≥75 лет. Поэтому профиль польза/риск при приеме дапаглифлозина был такой же благоприятный у пожилых, как и у более молодых [21].

Таким образом, применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты и относительного риска комбинированной первичной точки во всех возрастных группах, но с большей абсолютной пользой у пожилых. Кроме того, препарат показал приемлемый уровень безопасности, в т.ч. и в старшей возрастной группе.

Влияние дапаглифлозина при СН-нФВ на качество жизни

Целью терапии пациентов с СН-нФВ, помимо влияния на прогноз, является улучшение качества жизни. Выраженность симптомов СН напрямую влияет на физическую активность и качество жизни [33]. У большинства пациентов с СН ухудшается качество

жизни, вне зависимости от госпитализаций. Кроме того, доказано, что изменение функционального состояния связано с лечением и является прогностически значимым [34, 35]. Актуальность и необходимость оценки выраженности симптомов и физической активности отражена в проекте рекомендаций FDA для планирования и интерпретации результатов РКИ препаратов для лечения СН [36].

В исследовании DAPA-HF при помощи болезнеспецифического опросника KCCQ на визите рандомизации, через 4 и 8 мес. оценивались общая оценка симптомов (KCCQ-TSS), клинический балл (KCCQ-CSS), включающий оценку физической активности и симптомов, и общий суммарный балл (KCCQ-OSS) — совокупность двух предыдущих показателей. Все оценки варьируются от 0 до 100, где высокий балл соответствует лучшему статусу. Изменение показателей на более или менее чем 5 баллов свидетельствует, соответственно, об улучшении или ухудшении показателей и считается клинически значимым [22].

В субанализе DAPA-HF, посвященном оценке эффекта дапаглифлозина на симптомы и качество жизни, 4443 пациента (93,7%), имевших исходные баллы KCCQ-TSS, были разделены на 3 подгруппы согласно их тертилям: 1) ≤65,6 (n=1487); 2) 65,7-87,5 (n=1564) и 3) >87,5 (n=1392) балла. Пациенты с исходно низким баллом были моложе, чаще были женщины с более высоким функциональным классом по NYHA, с СД2 и фибрилляцией предсердий в анамнезе. Низкий балл был напрямую связан с более высокой частотой и риском сердечно-сосудистой смерти и ухудшением СН [22].

Показано, что применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты комбинированной первичной конечной точки вне зависимости от баллов по KCCQ-TSS (от низкого к высокому тертилям: ОР 0,70, 95% ДИ 0,57-0,86; ОР 0,77, 95% ДИ 0,61-0,98; и ОР 0,62, 95% ДИ 0,46-0,83, соответственно; p для гетерогенности = 0,52). Аналогичные результаты были получены и для отдельных компонентов первичной и вторичной конечных точек, включая смертность от всех причин [22].

Таблица 9

Достижение пациентами клинически значимых изменений баллов КССQ через 8 месяцев

		Улучшение, %			Ухудшение, %
		≥5 баллов	≥10 баллов	≥15 баллов	≥5 баллов
КССQ-TSS	Дапаглифлозин	58,3	54,5	54,0	25,3
	Плацебо	50,9	47,6	48,2	32,9
КССQ-CSS	Дапаглифлозин	53,3	49,6	47,0	25,2
	Плацебо	44,8	40,9	41,0	31,4
КССQ-OSS	Дапаглифлозин	53,3	46,8	43,8	24,5
	Плацебо	46,6	38,9	37,8	31,0

Примечание: р для всех <0,0001.

В целом, применение дапаглифлозина по сравнению с плацебо приводило к улучшению среднего балла по шкалам КССQ-TSS, CSS и OSS через 4 мес. (на 1,9, 1,8 и 1,7 балла больше, соответственно; p для всех <0,0001), увеличиваясь к 8 мес. на 2,8, 2,5 и 2,3 балла, соответственно (p для всех <0,0001). Результаты анализа шкал доменов КССQ по клинически значимому улучшению и ухудшению представлены в таблице 9 [22].

Таким образом, больше пациентов, получавших дапаглифлозин, имели небольшое, умеренное и значительное улучшение по КССQ-TSS (табл. 9) с NNT равным 14 (95% ДИ 10-23), 15 (95% ДИ 11-25) и 18 (95% ДИ 12-35), соответственно (p <0,0001 для всех). Клинически значимое ухудшение наблюдалось у меньшего числа пациентов, получавших дапаглифлозин (табл. 9). Аналогичные результаты были получены и при анализе КССQ-CSS и OSS (табл. 9) [22].

Полученные результаты позволяют говорить о положительном эффекте дапаглифлозина во всем диапазоне баллов КССQ вне зависимости от их исходных значений. Это, учитывая вторичный анализ данных, потенциально может свидетельствовать об эффектах дапаглифлозина на исходы, связанные с СН, вне зависимости от исходного субъективного состояния пациента.

Заключение

Успехи в лечении СН-нФВ относятся к самым значительным достижениям современной сердечно-сосудистой терапии. Комбинация иРАС, БАБ и АМКР, или тройная терапия, заслуженно получила название

оптимальной базовой медикаментозной терапии СН-нФВ. Использование данных препаратов в клинической практике привело к впечатляющим результатам, ощутимо снизив смертность и заболеваемость пациентов с СН-нФВ. Тем не менее, сохраняющийся высокий остаточный риск определяет актуальность не просто новых препаратов, но принципиально инновационных подходов к лечению. Фундамент для такого подхода заложило исследование DAPA-HF с дапаглифлозином. Оно стало не только первым крупным РКИ среди иНГЛТ2, но и первым РКИ из группы сахароснижающих препаратов, продемонстрировавших несомненный положительный эффект в снижении частоты жестких конечных точек у пациентов с СН-нФВ вне зависимости от статуса диабета, что стало основанием для обсуждения новой концепции неметаболической кардио-ренопротекции. Вторичный анализ данных свидетельствует о том, что дапаглифлозин эффективен вне зависимости от получаемой оптимальной медикаментозной терапии и возраста. Таким образом, мы являемся свидетелями возможной исторической трансформации тройной базовой терапии СН-нФВ в квадротерапию.

В ближайшем будущем будут завершены исследования с другими представителями класса, которые призваны подтвердить классовый эффект при СН-нФВ. Но самый интригующий вопрос современной сердечно-сосудистой терапии: “Возьмут ли иНГЛТ2 непреодолимый барьер в виде СН-сФВ?”, ответ на который будет получен в обозримой перспективе.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-23. doi:10.1056/NEJMoa1310799.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14:1059. doi:10.1186/1471-2458-14-1059.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502. doi:10.1161/circulationaha.116.022194.
- Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment and Outcomes of Patients with Heart Failure. *JACC Heart Failure*. 2015;3:136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
- Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-605. doi:10.2337/dc17-0697.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.

8. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehf.1170.
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
10. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200:83-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.01.012.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
14. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
15. Instructions for medical use of the drug of Forxiga. [Electronic resource] (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига. [Электронный ресурс]: 2019. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daeec0493836&t= (дата обращения: 23.04.2020).
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
19. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Mar 27. doi:10.1001/jama.2020.1906. [Epub ahead of print].
20. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020 Mar 28. pii: ehaa183. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183. [Epub ahead of print].
21. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
22. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.
23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
24. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
25. Wojcik C, Warden B. Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):130. doi:10.1007/s11886-019-1219-4.
26. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
27. Beggs S, Gardner R. Thirty years of heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(10):824-6. doi:10.1093/eurheartj/ehy051.
28. Machaj F, Dembowska E, Rosik J, et al. New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:147-55. doi:10.2147/TCRM.S179302.
29. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101013. doi:10.3399/bjgpopen17X101013.
30. Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res*. 2020;126(4):533-51. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315889.
31. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
32. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96. doi:10.1080/14740338.2018.1546841.
33. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
34. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJ, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10(8):pii: e003430. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
35. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75. doi:10.1002/ehf.1432.
36. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development. Guidance for Industry [Electronic resource] [Электронный ресурс]: 06.2019. URL: <https://www.fda.gov/media/128372/download> (дата обращения: 16.04.2020).