Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”

Виллевалде С. В., Галявич А. С., Виноградова Н. Г.*, Володина Е. Н., Гайсин И. Р., Гиляревский С. Р., Грехова Л. В., Гурьянова Ю. А., Гусева П. С., Дупляков Д. В., Езов А. В., Закирова Н. Э., Золотова Ю. В., Исаков А. В., Канышева С. В., Ким З. Ф., Кузьмин В. П., Маркиянова С. С., Помосов С. А., Ребров А. П., Тарловская Е. И., Толстов С. Н., Фомин И. В., Хасанов Н. Р., Шутов А. М.

На состоявшемся 6 ноября 2020г онлайн-совещании экспертов были рассмотрены результаты исследований препарата класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME и EMPEROR-Reduced. Проанализированы сердечно-сосудистые и почечные исходы при лечении эмпаглифлозином пациентов с и без сахарного диабета 2 типа. Принят ряд предложений и рекомендаций, касающихся дальнейшего изучения сердечно-сосудистых и почечных эффектов эмпаглифлозина и его применения в клинической практике у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета 2 типа.

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

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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vinogradovang@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, иНГК2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 17.06.2021

Принята к публикации 23.06.2021

Для цитирования: Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced “Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced”. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4562. doi:10.15829/1560-4071-2021-4562

Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”

Villevalde S. V., Galyavich A. S., Vinogradova N. G.*, Volodina E. N., Gaisin I. R., Gilyarevsky S. R., Grekhova L. V., Guryanova Yu. A., Guseva P. S., Duplyakov D. V., Ezhov A. V., Zakirova N. E., Zolotova Yu. V., Isakov A. V., Kanysheva S. V., Kim Z. F., Kuzmin V. P., Markiyanova S. S., Pomosov S. A., Rebrov A. P., Tarlovskaya E. I., Tolstov S. N., Fomin I. V., Khasanov N. R., Shutov A. M.

An online meeting of experts held on November 6, 2020 describes the results of EMPA-REG OUTCOME and EMPEROR-Reduced trials on sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor empagliflozin. We analyzed cardiovascular and renal outcomes in patients with and without type 2 diabetes (T2D) receiving empagliflozin. A number of proposals and recommendations have been adopted regarding the further study of the cardiovascular and renal effects of empagliflozin and its practical use in patients with heart failure, regardless of the T2D presence.

Keywords: empagliflozin, heart failure, cardiovascular mortality, chronic kidney disease, EMPEROR-Reduced trial, EMPA-REG OUTCOME trial.

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

*Corresponding author:
vinogradovang@yandex.ru

Received: 17.06.2021 Accepted: 23.06.2021

For citation: Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial “A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial”. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4562. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4562

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — важная проблема отечественной кардиологии вследствие роста заболеваемости и распространенности, которые наблюдаются несмотря на усилия по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), предпринятые на государственном уровне. По данным эпидемиологической программы исследований ЭПОХА-ХСН, 7% населения в Российской

Федерации (РФ) страдает ХСН, причем доля пациентов с клинически тяжелой ХСН (III-IV функциональных классов) продолжает неуклонно расти в течение последних 18 лет [1, 2]. Абсолютное число больных ХСН возрастает вследствие увеличения продолжительности жизни населения и за счет совершенствования методов лечения пациентов с ССЗ и сахарным диабетом (СД) [3, 4].

Несмотря на существенные достижения в лечении пациентов с ХСН, в реальной клинической практике смертность от ХСН сохраняется на высоком уровне [2, 5]. Известно, что наличие ХСН увеличивает смертность больных на 5-17,8% в год в зависимости от степени тяжести ХСН и коморбидности, со значительным увеличением риска смерти при сочетании ХСН и СД [3].

Эксперты различных стран мира оценивают стоимость ведения пациентов с ХСН как высокую, особенно при наличии повторной госпитализации [6-8]. По данным Американской ассоциации сердца, более половины всех затрат на ведение пациентов с ХСН приходилось именно на госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [9, 10]. К сожалению, точный учет бремени ХСН в РФ невозможен, т.к. в амбулаторной практике ХСН не учитывается, а при госпитализации расценивается как осложнение различных заболеваний, и ведущим кодом по МКБ-10 в этом случаев чаще всего становится ишемическая болезнь сердца. По данным исследования в реальной клинической практике в РФ госпитализируются повторно до 78% пациентов в течение двух лет наблюдения [11].

Госпитализации не только увеличивают затраты на ведение пациентов с ХСН, но и являются важной конечной точкой клинических исследований, т.к. служат индикатором ухудшения прогноза и увеличения риска смерти у пациентов с ХСН [12]. Пациенты, которые госпитализируются 1 раз в 6 мес. или 2 раза в год, европейскими экспертами расцениваются как целевая группа для интенсификации терапии ХСН [13].

Важным предиктором плохого прогноза как для пациентов с ССЗ и ХСН, так и для пациентов с СД 2 типа является прогрессирующее ухудшение функции почек. Необходимость профилактики ухудшения фильтрационной функции у пациентов с ХСН и СД 2 типа и связанного с этим снижения риска сердечно-сосудистых осложнений не вызывает сомнений [14-16].

Выживаемость пациентов с ХСН, особенно при наличии госпитализации в анамнезе, остается неудовлетворительной [17, 18], что требует широкого внедрения инновационных методов лечения данной патологии в реальную клиническую практику. Таким инновационным лечением пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, включая ХСН, является применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК2), реализующим мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН) и снижения потери почечной функции, что было продемонстрировано в исследованиях EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) и EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) [12, 19-22].

Результаты совещания

6 ноября 2020г состоялось онлайн-совещание экспертов Приволжского федерального округа, посвященное результатам многоцентрового исследования EMPEROR-Reduced, которые впервые были представлены на виртуальном конгрессе Европейского общества кардиологии 29 августа 2020г. Исследование EMPEROR-Reduced посвящено оценке безопасности и эффективности добавления эмпаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо к доказанной терапии у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Во вступительном слове профессор А. С. Галевич обратил внимание на существующую в актуальных рекомендациях по лечению ХСН этапность назначения базисной терапии и предложил рассмотреть место иНГК2 в схеме лечения ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ).

В докладе профессора Н. Р. Хасанова “Сердечно-сосудистые исходы в исследованиях иНГК2” проведен анализ исследований сахароснижающих препаратов с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности и подчеркнуто, что эмпаглифлозин — единственный лекарственный препарат из класса иНГК2, доказавший снижение сердечно-сосудистой смертности в популяции пациентов высокого сердечно-сосудистого риска в исследовании EMPA-REG OUTCOME, а также и в подгруппах [12]. Далее представлены данные исследования реальной клинической практики EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety), в котором было показано, что инициация терапии эмпаглифлозином по сравнению с ингибитором дипептидилпептидазы 4 типа ситаглиптином у пациентов с СД 2 типа с и без ССЗ в анамнезе ассоциировалась со снижением риска госпитализаций по причине СН [23]. В докладе подчеркнута высокая безопасность применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с ХСН вне зависимости от наличия СД 2 типа [22]. С учетом этих данных, отношение к иНГК2 как к классу сахароснижающих препаратов должно быть пересмотрено и определено их место в лечении ССЗ.

Доклад профессора Е. И. Тарловской содержал исчерпывающую информацию по исследованию EMPEROR-Reduced. Исследование, в котором участвовали 3730 пациентов с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, продемонстрировало существенное положительное многофакторное влияние иНГК2 эмпаглифлозина независимо от наличия СД: по сравнению с плацебо снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН на 25% (относительный риск (RR) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,86; $p < 0,001$), общего числа госпитализаций по причине СН на 30% (RR 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85; $p < 0,001$), скорости ухудшения почечной функции (абсолютная разница снижения рас-

четной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 1,73 (95% ДИ 1,10–2,37 мл/мин/1,73 м² в год; $p < 0,001$) [22]. Исследование EMPEROR-Reduced продемонстрировало, что в группах больных СНнФВ с разной исходной функцией почек эмпаглифлозин снижал риск развития комбинированной конечной почечной точки (хронический диализ или трансплантация почек, или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более или устойчивое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² или < 10 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) на 50% (RR 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77) и статистически значимо уменьшал темп прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) вне зависимости от наличия СД. Исследование EMPEROR-Reduced продемонстрировало, что у пациентов с СНнФВ частота неблагоприятных явлений при приеме эмпаглифлозина или плацебо не различалась, вне зависимости от наличия СД, за исключением неосложненных генитальных инфекций (1,7% vs 0,6%) [22]. Необходимо отметить, что из исследования исключались пациенты с СКФ < 20 мл/мин/1,73 м², т.е. впервые в истории изучения иНГК2 включались пациенты с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Согласно предопределенному анализу, эффективность эмпаглифлозина в отношении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН сохранялась во всех подгруппах, в т.ч. независимо от этиологии и базисного лечения ХСН. Е. И. Тарловская озвучила обновленную позицию Европейской ассоциации сердечной недостаточности об иНГК2 от 17 октября 2020г о роли иНГК2 при СН, согласно которой дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются для снижения комбинированного риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с симптомами СН и сниженной ФВ ЛЖ, уже получающих медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями и независимо от наличия СД 2 типа [24].

В докладе “Статистический анализ EMPEROR-Reduced — какие выводы необходимо учесть для практической медицины” профессора С. Р. Гиляревского представлен подробный анализ и сравнение исследований DAPA-HF (The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) и EMPEROR-Reduced у пациентов с СНнФВ. С. Р. Гиляревский обратил внимание на большую клиническую тяжесть пациентов в исследовании EMPEROR-Reduced и на дополнительный фактор, который учитывался при формировании первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF — неотложное обращение за медицинской помощью при ухудшении течения СН [25]. Эти факты могли повлиять на скорость накопления суммарной эффективности применяемых препаратов и различия в продолжительности исследований, хотя по основным заявленным исходам очевидно, что дапаглифлозин и эмпаглифлозин име-

ют сходную эффективность. Отмечено, что в исследовании EMPEROR-Reduced пациенты в 2 раза чаще получали более современную терапию препаратом из класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, чем в исследовании DAPA-HF, что не помешало эмпаглифлозину “проявить” свою эффективность. Важным различием двух представленных исследований является то, что в исследовании EMPEROR-Reduced была установлена и статистически значимо определена вторичная точка нефропротекции у пациентов с СНнФВ, а минимальная СКФ для включения в исследование была в EMPEROR-Reduced на 10 мл/мин/1,73 м² ниже, чем в DAPA-HF.

В докладе Н. Г. Виноградовой “Какие эффекты иНГК2 наиболее значимы в терапии пациентов с ХСН?” подчеркнута значимость для клинической практики госпитализаций по причине СН как маркера нестабильного течения ХСН и события, которое увеличивает риск смерти пациентов с ХСН и повышает экономическое бремя ХСН на популяционном уровне. Поэтому анализ такой конечной точки как госпитализации по причине СН представляет не только научный интерес, но и большую практическую пользу. Новые методики лечения ХСН, доказавшие снижение риска госпитализаций по причине СН, будут способствовать формированию стабильного клинического течения ХСН, улучшению прогноза жизни больных и снижению затрат системы здравоохранения. Очень важно использовать лекарственные средства, которые дают быстрый результат. К примеру, в субанализе исследования EMPEROR-Reduced было показано, что преимущество эмпаглифлозина в отношении профилактики повторных госпитализаций впервые достигло статистической значимости по сравнению с плацебо уже через 12 дней после рандомизации, и статистическая значимость сохранялась на протяжении всего периода исследования [26]. Причем риск повторной госпитализации на терапии эмпаглифлозином снижался независимо от этиологии ХСН, уровня гликированного гемоглобина и статуса СД. Около трети пациентов с ХСН, перенесших госпитализацию по причине СН, имели ХБП 3–5 стадии [27], поэтому сохранение почечной функции, доказанное в исследовании EMPEROR-Reduced, имеет большое практическое значение.

В докладе профессора А. М. Шутова “Кардиоренальный континуум и ХСН. Результаты клинических исследований и их значимость для клинической практики” подчеркнута важность включения в исследование EMPEROR-Reduced пациентов с СКФ до 20 мл/мин/1,73 м² и включения большего числа пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². А. М. Шутов отметил, что в настоящее время, помимо этого исследования, нет данных о том, что какие-либо кардиологические препараты положительно влияют на состояние пациентов с ХБП 4–5 стадий. Очень важно, что у пациентов с ХСН и СКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73 м² в исследовании ока-

зался прекрасный результат по первичной конечной точке. Более того, по данным субанализа EMPEROR-Reduced, снижение риска первичной конечной точки на терапии эмпаглифлозином наблюдалось как у пациентов с, так и без ХБП [28]. Нефропротективные механизмы иНГК2 многофакторны, один из ведущих — это снижение гиперфилтрации в клубочках. Эмпаглифлозин продемонстрировал нефропротективный эффект, замедляя прогрессирование падения функции почек у пациентов, исходно имевших ХБП, и у больных без ХБП. Важно, что лечение эмпаглифлозином не сопровождалось увеличением риска острого почечного повреждения и гиперкалиемии по сравнению с плацебо, и, следовательно, это безопасная терапия. Эмпаглифлозин обязательно войдет в практику нефрологов, т.к. снижает частоту почечных событий у пациентов с ХСН исходно с/без ХБП, а также по всему спектру фильтрационной функции почек, включая подгруппу пациентов с СКФ до 20 мл/мин/1,73 м² при низкой частоте нежелательных явлений.

Заключительный доклад профессора С. В. Вилле-вальде “Пациенты с хронической сердечной недостаточностью — таргетная группа для программ, направленных на снижение смертности от болезней системы кровообращения” обозначил ХСН как важную современную проблему отечественной кардиологии, а пациентов с ХСН — как целевую группу для вмешательств, направленных на снижение смертности от болезней системы кровообращения [29]. Необходимо формировать новые подходы к лечению и мониторингу заболеваемости и смертности в данной категории пациентов. Внимание уделено формированию специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН. Целесообразно изменение алгоритма лечения СНнФВ, в котором иНГК2 должны быть назначены как можно скорее для быстрого и эффективного снижения рисков неблагоприятных исходов при хорошей переносимости терапии. Важное значение будет иметь расширение льготного лекарственного обеспечения для пациентов с ХСН.

Обсуждение

В рамках дискуссии всем присутствующим экспертам был задан вопрос: *на каком этапе подбора терапии у пациентов с СНнФВ назначение эмпаглифлозина будет более правильным?*

Практически единогласно эксперты высказались за внедрение иНГК2 в базовую терапию ХСН со сни-

женной ФВ ЛЖ наряду с существующими классами препаратов (блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторами, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов). Причем следует рекомендовать назначение иНГК2 всем пациентам с СНнФВ независимо от степени тяжести и в кратчайшие сроки. Расширение базисной терапии СНнФВ за счет внедрения иНГК2 позволит быстро и эффективно улучшить прогноз пациентов, даже тех, кто на первый взгляд клинически стабилен.

Второй вопрос: *настало ли время уйти от ступенчатого подхода к терапии СНнФВ?* Эксперты высказали мнение, что строгая этапность в назначении базисной терапии ХСН может ограничивать применение эффективных препаратов из класса иНГК2, т.к. формирует в представлении врача образ препарата “только для тяжелых пациентов с ХСН”. В исследование EMPEROR-Reduced включались и стабильные пациенты с низкой ФВ ЛЖ, которые имели выраженные преимущества по сравнению с группой плацебо. Большинство экспертов высказалось за параллельное и одновременное назначение иНГК2 с другими базисными препаратами для лечения ХСН.

Третий вопрос: *возможно ли рекомендовать эмпаглифлозин к применению не только с формулировкой “для снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по причине СН”, но и по показанию “для замедления прогрессирования ХБП”?* Эксперты высказались в поддержку данного показания для назначения эмпаглифлозина с учетом значительной эффективности данного препарата среди пациентов с ХСН независимо от анамнеза ХБП при наличии высокой безопасности данного лечения.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

При обновлении действующих клинических рекомендаций “Хроническая сердечная недостаточность” рассмотреть включение препаратов класса иНГК2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина) в список болезней-модифицирующей (базисной) терапии СНнФВ с возможностью одновременного назначения с другими базисными препаратами для лечения СНнФВ независимо от наличия СД 2 типа.

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

Литература/References

1. Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (EPOCH, hospital stage). Journal of Heart Failure. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63-8.
2. 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.
3. Kraiem N, Polyakov DS, Fomin IV, et al. Time-related changes in prevalence of chronic heart failure and diabetes mellitus in Nizhny Novgorod Region between 2000 and 2017. Kardiologia. 2018;58(2S):25-32. (In Russ.) Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В. и др. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. Кардиология. 2018;58(2S):25-32. doi:10.18087/cardio.2439.

4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. doi:10.14341/DM8664.
5. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
6. Correction to "Rehospitalization in a national population of home health care patients with heart failure". *Health Services Research*. 2017;52(5):1958-60. doi:10.1111/1475-6773.12761.
7. Bello NA, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2014;7(4):590-5. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001281.
8. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018;23(1):131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
9. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.
10. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259-67. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.038.
11. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiia*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
12. 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.
13. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. doi:10.1002/ehfj.1236.
14. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895.
15. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, et al. Type 2 diabetes and the kidney: insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1790-800. doi:10.1111/dom.13743.
16. Lessey G, Stavropoulos K, Papademetriou V. Mild to moderate chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:365-73. doi:10.2147/VHRM.S203925.
17. Vinogradova NG. The prognosis of patients with chronic heart failure, depending on adherence to observation in a specialized heart failure treatment center. *Kardiologiia*. 2019;59(10S):13-21. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от приверженности к наблюдению в специализированном центре лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(10S):13-21. doi:10.18087/cardio.n613.
18. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
20. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411-9. doi:10.1016/S2213-8587(16)00052-8.
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
23. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety (EMPRISE) Study. *Circulation*. 2019;139(25):2822-30. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177.
24. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure (an update on the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1984-6. doi:10.1002/ehfj.2026.
25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
26. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
27. Fomin IV, Vinogradova NG. Rationale of specialized medical care for patients with chronic heart failure in the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):44-53. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):44-53. doi:10.21886/2712-8156-2020-1-3-44-53.
28. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
29. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;1(1):69-82. (In Russ.) Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;1(1):69-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.