

УДК:616.12–008.64:616.34:615.014.3

ОПТИМИЗАЦИЯ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Ш.Ю. Мухамедова ¹, Г.У. Муллабаева ²,¹ докторант 2-курса Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии,² д.м.н., Руководитель отделения Мини-инвазивной Кардиохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии,

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: оценка нефропротективных свойств эмпаглифлозина у пациентов хронической сердечной недостаточностью умеренно-сниженной фракцией выброса.

Материалы и методы: Обследование включало всего 124 пациента СНусФВ ишемического генеза находящихся на стационарном лечении РСНПМЦК МЗ РУз 2022-2023г. Исходно пациенты были разделены на 2 группы: I группе пациентов (n=52) была назначена стандартная терапия и комбинация эмпаглифлозин + вальсартан/сакубитрила, II группе пациентов (n=52) была назначена стандартная терапия и сочетание эмпаглифлозина + вальсартана. Средний возраст составил 66 ± 7.5 vs 68 ± 8.5 лет, преобладал мужской пол. Всем пациентам определяли уровни NT-proBNP, креатинина крови, альбуминурию в утренней моче, также проводилась двухмерная трансторакальная эхокардиография.

Результаты исследования: Комбинации эмпаглифлозина 10 мг/сут с валсартаном/сакубитрилом 88.3 ± 23.5 мг/сут продемонстрировала положительную динамику с высокой статистической мощностью ($p < 0,005$), так $\Delta \downarrow$ сывороточного креатинина составило -14.1 ± 3.8 мкмоль/л, $\Delta \downarrow$ АУ было -35.3 ± 6.7 мг/сут. $\Delta \uparrow$ СКФ составило 7.9 ± 2.8 мл/мин/1,73м².

Заключение: Применения комбинации эмпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСНусФВ и ХБП мы можем сделать вывод, что данная комбинация обладает высокой кардиопротективной и нефропротективной эффективностью. Кардиопротективная эффективность выражалась в значимом снижении уровня NTpro-BNP и положительной динамики ФВЛЖ на фоне проведенной терапии. Так же наблюдалась нефропротективная эффективность, проявляющаяся в достоверном снижении уровня креатинина, увеличении СКФ и снижении АУ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия.

ABSTRACT

The aim of the study: to evaluate the nephroprotective properties of empagliflozin in patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction.

Materials and methods: The survey included 124 patients with HFpEF of ischemic genesis undergoing inpatient treatment at the Republican Scientific and Practical Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2022-2023y. Initially, patients were divided into 2 groups: Group I patients (n=52) were prescribed standard therapy and a combination of empagliflozin + valsartan/sacubitril, Group II patients (n=52) were prescribed standard therapy and a combination of

empagliflozin + valsartan. The average age was 66 ± 7.5 vs 68 ± 8.5 years, male gender predominated. All patients were determined for NT-proBNP, blood creatinine, albuminuria in morning urine, and two-dimensional transthoracic echocardiography was also performed..

Results of the study: The combination of empagliflozin 10 mg/day with valsartan/sacubitril 88.3 ± 23.5 mg/day demonstrated positive dynamics with high statistical power ($p < 0.005$), so $\Delta \downarrow$ serum creatinine was -14.1 ± 3.8 $\mu\text{mol/l}$, $\Delta \downarrow$ AU was -35.3 ± 6.7 mg/day. $\Delta \uparrow$ SCF was 7.9 ± 2.8 ml/min/1.73m².

Conclusion: using the combination of empagliflozin and sacubitril/valsartan in patients with CHFusEF and CKD, we can conclude that this combination has high cardioprotective and nephroprotective efficacy. Cardioprotective efficacy was expressed in a significant decrease in the level of NTpro-BNP and positive dynamics of LVEF against the background of the therapy. Nephroprotective efficacy was also observed, manifested in a reliable decrease in creatinine levels, an increase in SCF and a decrease in AU.

Key words: heart failure, left ventricular ejection fraction, creatinine, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, microalbuminuria.

ANNOTATSIYA

Tadqiqot maqsadi: fraksiyasi o'rtacha kamaygan surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda nefroprotektiv xususiyatlarini baholash.

Materiallar va usullar: so'rovda 124ta bemor 2022 yillarda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika ilmiy-amaliy tibbiyot markazida statsionar davolanayotgan ishemik yurak HFpEF bilan kasallangan 2023 yilda tekshiruvda bemorlar ishtirok etdi. dastlab bemorlar 2 guruhga bo'lingan: I guruh bemorlariga (n=52) standart belgilangan terapiya va empagliflozin + valsartan/sakubitril kombinatsiyasi, II guruh bemorlariga (n=52) standart terapiya va empagliflozin + valsartan kombinatsiyasi buyurilgan. O'rtacha yosh 66 yoshdataxmini 7,5 va 68 yoshdataxmini 8,5 yosh, erkak jinsi ustunlik qildi. Barcha bemorlar ertalab siydikda NT-proBNP, qon kreatinin, albuminuriya uchun aniqlandi va ikki o'lchovli transtorasik ekokardiyografiya ham o'tkazildi..

Natijalar o'rganish: birlashtirish empagliflozin 10 mg/kun bilan valsartan/sacubitril 88.3 da 23.5 mg/kun namoyish ijobiy dinamikasi bilan yuqori statistik kuch ($p < 0.005$), shunday $\Delta \downarrow$ qon zardobida creatinine edi -14.1 da 3.8 $\mu\text{mol/l}$, $\Delta \downarrow$ HISOBLAB edi -35.3 da 6.7 mg/kun. DSQ $7,9$ DSQ $2,8$ ml/min/1,73 m² ni tashkil etdi.

Xulosa: Surunkali yurak yetishmovchiligin bilan og'rigan bemorlarda empagliflozin va sakubitril/valsartan kombinatsiyasidan foydalanib, bu kombinatsiya yuqori kardioprotektiv va nefroprotektiv samaradorlikka ega degan xulosaga kelishimiz mumkin. Kardioprotektiv samaradorlik NTpro-BNP darajasining sezilarli darajada pasayishi va terapiya fonida LVEFning ijobiy dinamikasida namoyon bo'ldi. Nefroprotektiv samaradorlik ham kuzatildi, bu kreatinin darajasining ishonchli pasayishi, SCF ning oshishi va AU ning pasayishi bilan namoyon bo'ldi.

Kalit so'zlar: yurak yetishmovchiligi, chap qorincha fraksiyasi, kreatinin, glomerulyar filtratsiya tezligi, surunkali buyrak kasalligi, mikroalbuminuriya.

Введение. Сердечная недостаточность (CH) является наиболее распространенной причиной госпитализации людей старше 65 лет и связана со значительной заболеваемостью, смертностью и низким качеством жизни [1]. В настоящее время заболеваемость CH в Европе составляет около 3/1000 человеко-лет (все возрастные группы) или

около 5/1000 человеко-лет у взрослых [2,3]. Исследования проведенные среди госпитализированных пациентов показали, что, лица CH, около 50% имеют CH низкой фракцией выброса (XCHнФВ) и 50% имеют CH сохраненной фракцией выброса (XCHсФВ)/CH умеренно сниженной фракцией выброса (XCHусФВ) [4-7]. Долгосрочный регистр

различных фенотипов ХСН в амбулаторных условиях сообщает, что 60% исследуемых имеют ХСНнФВ, 24% имеют ХСНусФВ и 16% имеют ХСНсФВ, что демонстрирует выявление СН в основном в поздних стадиях [8].

В 2024 году в Узбекистане сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оставались основной причиной смертности. По данным Агентства по статистике, за период с января по сентябрь 2024 года зарегистрировано 131,7 тысячи смертей, из которых 57,2% были вызваны заболеваниями системы кровообращения. При этом значительную долю составляет хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является одной из ведущих причин смертности как в развитых, так и в развивающихся странах мира. Общая смертность пациентов с ХСН составляет 6 % в год. Фактически в Узбекистане за одну минуту погибает один пациент СН.

Распространенность ХСН в городе Ташкенте при экстраполяции данных регистров может составлять 147 тыс. пациентов. Но в реальности она диагностирована лишь у 51 450 пациентов. При этом 30% пациентов имеют сопутствующий сахарный диабет 2 типа (СД2), что определяет 50% 5 летнюю выживаемость. У 6 945 пациентов дополнительно выявляется хроническая болезнь почек (ХБП), что еще больше укорачивает продолжительность жизни данной когорты. Так, ХБП и ее влияние на ССЗ привели к 2,6 миллионам (95% UI: 2,4–2,8) смертям в 2017 году, а ХБП поднялась с 19-го на 11-е место среди ведущих причин смерти в период с 1990 по 2019 год из-за старения и растущего бремени факторов риска ХБП (включая диабет и гипертонию), которые в совокупности является причиной более половины смертей от ХБП. При этом в 2019 году ХБП стала

причиной смерти 1,43 млн человек в мире [9].

Свыше 95% пациентов с ХБП имеют С1–С3 стадии ХБП [10]. Ранние стадии ХБП в основном протекает бессимптомно. Тем не менее ХБП даже первых трех стадий существенно влияет на предполагаемый прогноз пациентов. Так, частота новых ССО составляет 4,8% у пациентов ХБП С2 стадии и возрастает почти вдвое при С3–С4 стадиях [11]. Согласно совместному заявлению Американского общества нефрологов, Европейской почечной ассоциации и Международного общества нефрологов в глобальном масштабе в 2021 году более 850 миллионов человек страдают от какой-либо формы заболевания почек, что примерно вдвое превышает число людей, живущих с диабетом (422 миллиона) [12]. Кроме того, когортное исследование REPORT-HF проведенное среди 44 стран мира выявила что ХБП является предиктором смертности в течение 1 года наряду с такими факторами как пожилой возраст, анемия, наличие клапанного порока сердца, фенотип фракции выброса левого желудочка (чем выше фракция выброса, тем лучше исход), что указывает на необходимость своевременной диагностики и лечения данной патологии [1].

По последним данным ХБП и СН часто сосуществуют, также ХБП является фактором риска возникновения СН [13], с распространенностью >50% у лиц с СН [14]. Снижение СКФ и появление альбуминурии (АУ) ассоциируется с увеличением риска сердечнососудистой и общей смертности. Доказана обратная отрицательная корреляция между СКФ <60 мл/ мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечнососудистых осложнений (ССО) и госпитализации [15]. При этом фенотипическая характери-

стика лиц СН и ХБП включает более старший возраст, более высокая концентрация N-концевого мозговых натрийуретических пептидов (NT-proBNP), высока вероятность наличия СД2 и артериальной гипертензии (АГ), а также ухудшение состояния функционального класса ХСН по NYHA [16]. Эти пациенты предрасположены к большей перегрузке жидкостью, резистентностью к диуретикам и снижению показателей функции почек с увеличением диуреза [17].

Но также стоит отметить, что существуют и другие фенотипы ХБП, где пациенты имеют менее выраженную АУ и не страдают СД2 [18,19]. Поэтому изучение широкого круга пациентов с ХБП имеет осо-

Материал и методы исследования.

Нами проведена оценка влияния ингНГЛТ-2 – эпаглифлозина на динамику почечных маркеров (креатинина и альбуминурии) у пациентов СНусФВ и ХБП стадии С1-С3b в течении 3 месяцев после выписки из стационара.

Проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование. Обследовано всего 124 пациента СНусФВ ишемического генеза находящихся на стационарном лечении РСНПМЦК МЗ РУз 2022-2023г. Критерии не включения в исследование: наличие ХСН IV функциональный класс по NYHA, ФВ ЛЖ менее 40%, госпитализация по поводу острого декомпенсированного состояния СН, СН клапанной этиологии, постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП), ХБП стадии С4-С5, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и острый инфаркт миокарда (ОИМ) менее 3 месячной давности, пациенты, перенесшие кардиохирургические вмешательства за последние 6 месяцев, за-

бое значение для общественного здравоохранения. Кроме того, ХБП связана с повышенным риском госпитализации и до 3-кратного увеличения смертности у пациентов ХСНусФВ, причем величина риска увеличивается с увеличением тяжести заболевания почек [20-23]. При этом концентрация NT-proBNP обычно выше у лиц с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП [24,25]. Таким образом, своевременная адекватная нефропротективная терапия у пациентов с ХСН является актуальной задачей и будет способствовать замедлению прогрессирования ХБП.

болевания легких с дыхательной недостаточностью, тяжелые нарушения функции печени.

Исследование включало: стационарный этап (10 дней) и амбулаторный этап набл

дения после выписки из стационара в течении 3 месяцев. Всем пациентам проводилось полное клиническое и лабораторное обследование.

На стационарном этапе был проведен сбор анамнеза, оценка клинических и гемодинамических параметров, клинико-лабораторный анализ, ЭКГ в покое и трансторакальная ЭхоКГ. Клинико-лабораторные анализы включали: липидный и углеводный профиль, креатинин и электролиты крови,

NT-proBNP, альбуминурия в утренней порции мочи. Измерение артериального давления проводилось методом Короткова в офисных условиях. NT-proBNP был измерен методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием анализатора COBAS e411 (Roche HITACHI). Оценка креатинина крови проводилась на автоанализаторе Daytona (RANDOX, Великобритания). Альбуминурия в утренней моче измерялась турбидиметрическим методом с использованием анализатора Mindray BS-380. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле CKD-EPI (2021), что позволило оценить степень нарушения функции почек на основании уровня креатинина и других почечных маркеров. Всем пациентам была проведена двухмерная трансторакальная эхокардиография с помощью ультразвуковой системы «ACUSON X 700 PV 2.0» (производства SIEMENS, Германия) где определялась ФВЛЖ по модифицированному методу Симпсона [26].

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 24.0. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали

средние значения с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для оценки динамических изменений количественных признаков с нормальным распределением применяли критерий t Стьюдента, с отличным от нормального распределения - критерий Уилкоксона. Для оценки динамики изменений качественных признаков применяли тест МакНемара. Результаты анализа принимались как статистически значимые при $p < 0.05$.

Результаты исследования: Выборка была сопоставима по полу ($p=0.24$), возрасту ($p=0.12$), АГ ($p=0.417$), ФВЛЖ ($p=0.28$) и ХБП ($p=0.14$). Исходно пациенты были разделены на 2 группы: I группе пациентов ($n=52$) была назначена стандартная терапия и комбинация эмпаглифлозин + вальсартан/сакубитрила, II группе пациентов ($n=52$) была назначена стандартная терапия и сочетание эмпаглифлозина + вальсартана. Динамику назначенной терапии оценивали через 3 месяца. Исходные характеристики включенных в анализ пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные клиничко-анамнестические показатели исследуемых пациентов

Показатель	I группа (n=52)	II группа (n=52)	p
Мужчины, n (%)	36 (69.2)	37 (71.2)	0.247
Возраст, годы; n (%)			
<65	22 (42.3)	18 (34.6)	0.128
≥65	30 (57.7)	34 (65.4)	0.081
Возраст, годы; M±SD	66±7.5	68±8.5	0.312
ИМТ, кг/м ² ; M±SD	30±3.78	31.4±5.46	0.156
<25 кг/м ² ; n (%)	2 (3.8)	1 (1.9)	
≥25 кг/м ² ; n (%)	22 (42.3)	20 (38.5)	
≥30 кг/м ² ; n (%)	28 (53.8)	31 (59.6)	
ФВ ЛЖ %, M±SD	46.5±2.4	45.5±3.2	0.283

Креатинин, мкмоль/л M±SD	103.4±6.2	105.4±7.3	0.125
NT-proBNP пг/мл; (Ме Q ₁ -Q ₃)	1091; (775-1468)	1015; (697-1524)	0.465
СКФ, мл/мин/1,73 м ² ; M±SD <60 мл/мин/1,73 м ² ; n (%)	62.5±14.5 20 (38.4)	61.6±11.3 18 (34.6)	0.647
Альбуминурия, (Ме Q ₁ -Q ₃) Микроальбуминурия, n (%) Макроальбуминурия, n (%)	98; (21-232) 48 (92.3) 4 (7.7)	102; (26-245) 49 (94.2) 3 (5.8)	0.372
Среднее САД/ДАД, мм.рт.ст.	135.2/78.4	132.4/71.5	0.534
Коморбидность, n (%) АГ СД2 Перенесенное ОНМК (ишемического генеза) Перенесенный ОИМ	52 (100) 21 (40.4) 2 (3.84) 19 (36.5)	52 (100) 17 (34.6) 3 (5.8) 18 (34.6)	0.412 0.258 0.219 0.353

В обеих группах пациенты в основном были мужского пола, старше 65 лет и большая часть пациентов страдали ожирением (69.2% vs 71.2%; 57.7% vs 65.4%; 53.8% vs 59.6% соответственно). Частота диагностированного СД2 составила 40.4% в первой группе и 34.6% во второй группе. Среднее значение креатинина крови в начале исследования между группами достоверно не различалось и составило 103.4±6.2 мкмоль/л (I гр.) vs 105.4±7.3 мкмоль/л (II гр.). У большинства пациентов СКФ была выше 60 мл/мин/1,73 м², при этом средние значения данного показателя первой и второй группы составили 62.5±14.5 vs 61.6±11.3 соответственно. Такая же тенденция отмечалась и по показателю АУ, которая была представлена в основном в виде микроальбуминурии, тогда как макроальбуминурия составила менее 10% в обеих группах. Средние

исходные значения NT-proBNP в обеих группах были выше 1000 пг/мл и составили 1091 пг/мл (775-1468) и 1015 (697-1524) пг/мл.

Анализ патогенетической терапии показал, что пациенты обеих групп получали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота), β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон/эплеренон), гиполипидемическую терапию (розувастатин, эзетимиб), диуретики (торасемид). Пациенты СД2 с гипогликемической целью также принимали метформин.

Для оценки исходного состояния почек на начальном этапе исследования пациенты обеих групп были распределены по стадиям ХБП на основании СКФ и АУ (Табл. 2.)

Таблица 2. Распределение пациентов по стадиям ХБП

I группа (n=52)	P
-----------------	---

Ста- дия	Всего n (%)	A1, n (%)	A2, n (%)	A3, n (%)	
C2	32 (61.5)	8 (15.4)	24 (46.2)	0 (0)	0.00 3
C3a	10 (19.2)	2 (3.8)	6 (11.5)	2 (3.8)	0.21 1
C3б	10 (19.2)	0 (0)	8 (15.4)	2 (3.8)	0.10
II группа (n=52)					
Ста- дия	Всего n (%)	A1, n (%)	A2, n (%)	A3, n (%)	
C2	34 (65.4)	7 (13.5)	27 (51.9)	0 (0)	0.00 3
C3a	10 (19.2)	2 (3.8)	7 (13.5)	1 (1.9)	0.07 1
C3б	8 (15.4)	2 (3.8)	4 (7.7)	2 (3.8)	0.11 5

Как показал внутригрупповой анализ почечных маркеров, пациенты были сопоставимы, в обеих группах статистически значимо преобладала ХБП C2 ($p=0.003$) в сочетании с умеренно выраженной АУ (46.2% vs 51.9%), тогда как ХБП C3б и выраженная АУ встречалась реже.

На следующем этапе все вышеописанные показатели были оценены в динамике через 3 месяца. Анализ маркеров ХСН и ХБП обеих групп на фоне проведенной кардио- и нефропротективной терапии представлен в табл. 3.

Таблица 3. Динамика маркеров ХСН и ХБП

Показатель	I гр. (n=52)	Ср. Δ	II гр. (n=52)	Ср. Δ
NT-proBNP пг/мл (Ме Q ₁ -Q ₃)	714.3 (421-905)	- 379.7±24.82*	822.5 (607-973)	- 192.5±19.67
ФВЛЖ %, M±SD	50.6±4.7	3.8±0.7	47.8±3.4	2.3±1.1
Креатинин, мкмоль/л M±SD	89.3±9.6	-14.1±3.8*	98.65±11.2	-6.75±2.7
СКФ, мл/мин/1,73м ² M±SD	70.4±11.8	7.9±2.8*	66.2±13.2	4.6±1.3
АУ, мг/сут (Ме Q ₁ -Q ₃)	62.7 (17-169)	-35.3±6.7*	79.3 (20-214)	-23.4±4.3

Примечание: *- $p < 0,005$

Анализ маркеров сердечной недостаточности показал, что на фоне комбинации эмпаглифлозина 10 мг/сут с валсартаном/сакубитрилом 88.3 ± 23.5 мг/сут достоверно значимо снижался уровень NT-proBNP (среднее $\Delta = -379.7 \pm 24.82$ пг/мл, $p < 0,005$), тогда как повышение ФВЛЖ между группами статистически не различалась, но в первой группе средние значения составили больше

50%. Выявлено, что в I группе все почечные маркеры продемонстрировали положительную динамику с высокой статистической мощностью ($p < 0,005$), так $\Delta \downarrow$ сывороточного креатинина составило -14.1 ± 3.8 мкмоль/л, $\Delta \downarrow$ АУ было -35.3 ± 6.7 мг/сут. СКФ к концу наблюдения значительно улучшилась в первой группе и составила $\Delta \uparrow 7.9 \pm 2.8$ мл/мин/1,73м².

Таблица 4.

Распределение пациентов по стадиям ХБП в динамике

I группа (n=52)					P
Ста- дия	n (%)	A1, n (%)	A2, n (%)	A3, n (%)	
C2	35 (67.3)	17 (32.7)	18 (34.6)	0 (0)	0.00 4
C3a	11 (13.5)	6 (11.5)	5 (9.6)	0 (0)	0.00 5
C3б	8 (19.2)	4 (7.7)	4 (7.7)	0 (0)	0.00 3
II группа (n=52)					
Ста- дия	n (%)	A1, n (%)	A2, n (%)	A3, n (%)	
C2	36 (69.2)	19 (36.5)	17 (32.7)	0 (0)	0.13 2
C3a	9 (17.3)	5 (9.6)	4 (7.7)	0 (0)	0.07 1
C3б	7 (13.5)	4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	0.11 5

Как показал внутригрупповой анализ СКФ и АУ на фоне терапии (табл. 4), основную долю пациентов составляет ХБП C2, которая незначимо увеличилась в обеих группах ($p > 0.005$). Исходная выраженная АУ, которая наблюдалась у 7,6% пациентов

первой группы на фоне комбинации эмпаглифлозина с валсартаном/сакубитрилом в динамике не регистрировалась, что подтверждает статистически значимую нефропротекцию. Такая же тенденция отмечалась и во второй группе, но не достоверно.

Обсуждение. Кардио-нефропротективная эффективность инг-НГЛТ-2, в частности эмпаглифлозина была продемонстрирована в недавно завершенных крупных рандомизированных клинических испытаниях. В частности в исследовании EMPA-REG было показано, что эмпаглифлозин приводит к улучшению как сердечных, так и почечных результатов. Пациенты, принимавшие эмпаглифлозин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, имели значительно более низкие риски госпитализации из-за сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (HR=0,66; 95% ДИ: 0,55–0,79, $p<0,001$), госпитализации из-за сердечной недостаточности или смерти от нее (HR=0,61; 95% ДИ: 0,47–0,79, $p<0,001$) и госпитализации по любой причине (HR =0,89; 95% ДИ: 0,82–0,96, $p=0,003$) [27]. Первичной почечной конечной точкой исследования была комбинация из четырех точек: новое начало или ухудшение нефропатии (прогрессирование до макроальбуминурии, двукратное увеличение сывороточного креатинина, связанное с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², начало заместительной почечной терапии и смерть от почечной недостаточности). Эта конечная точка наблюдалась у 18,8% пациентов, принимавших плацебо и 12,7% пациентов, принимавших эмпаглифлозин, что привело к снижению риска на 39% у пациентов, принимавших эмпаглифлозин (HR = 0,61; 95% ДИ: 0,53–0,7, $p < 0,001$). Основным фактором снижения первичной почечной конечной точки у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, было замедление прогрессирования макроальбуминурии, 16,2% против 11,2% у пациентов, принимавших плацебо и эмпаглифлозин, соответственно (HR = 0,62;

95% ДИ: 0,54–0,72, $p<0,001$). Также в исследовании отмечено, что лечение эмпаглифлозином по сравнению с плацебо привело к 46% снижению риска в составной почечной конечной точке удвоения уровня креатинина в сыворотке (плюс в этом исследовании достижение рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²), начала заместительной почечной терапии и смерти от почечной недостаточности (HR = 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,75, $p < 0,001$). Механизм кардио-нефропротективной эффективности инг-НГЛТ-2 связывают сокращением объема циркулирующей крови из-за устойчивого осмотического диуреза и натрийуреза, уменьшение внутриклубочкового давления, активное вовлечение в метаболизм кетоновых тел в кардиомиоцитах, с последующим снижением их почечного клиренса. Как известно, в отличие от глюкозы или свободных жирных кислот, кетоновые тела являются более эффективным субстратом для производства энергии, что улучшает работу миокарда и, скорее всего, функцию почек [28,29]. Также инг-НГЛТ-2 уменьшают внутриклубочковое давление, что способствует снижению почечной гипертензии и могут влиять на воспалительные и фиброзные процессы как в сердце, так и в почках, замедляя прогрессирование сердечной недостаточности и нефропатии [30].

В нашем исследовании применение комбинации эмпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у пациентов с ХСНусФВ и ХБП продемонстрировала высокую кардиопротективную и нефропротективную эффективность. Кардиопротективная эффективность выражалась в значимом снижении уровня NTpro-BNP и положительной динамики ФВЛЖ на фоне проведенной терапии. Так же наблюдалась нефропротективная эффективность, проявляющаяся в

достоверном снижении уровня креатинина, увеличении СКФ и снижении АУ.

Заключение: Проведенное нами исследование продемонстрировало нефропротективное действие эмпаглифлозина в дозе 10

мг/сут в сочетании с валсартаном/сакубитрилом 88.3 ± 23.5 мг/сут у пациентов ХСНусФВ, что выражалось в положительной динамике таких почечных маркеров как креатинин, АУ и СКФ.

Литература

1. Tromp, J. et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob. Health* 8, e411–e422 (2020).
2. Meyer S., Brouwers F.P., Voors A.A., Hillege H.L., de Boer R.A., Gansevoort R.T., van der Harst P., Rienstra M., van Gelder I.C., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342 350.
3. Brouwers F.P., de Boer R.A., vander Harst P., Voors A.A., Gansevoort R.T., Bakker S.J., Hillege H.L., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424 1431.
4. Van Riet E.E., Hoes A.W., Limburg A., Landman M.A., vander Hoeven H., Rutten F.H. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J.Heart Fail* 2014;16:772 777.
5. Ceia F., Fonseca C., Mota T., Morais H., Matias F , de Sousa A., Oliveira A., EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in South western Europe: the EPICA study. *Eur J.Heart Fail* 2002; 4:531 539.
6. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C., Straus S.M., Hofman A., Deckers J.W., Witteman J.C., Stricker B.H. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614 1619.
7. Koh A.S.,TayW.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam C.S.P., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with midrange ejection fraction. *Eur J. Heart Fail* 2017;19:1624 1634.
8. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M., Anker S.D., Crespo-Leiro M.G., Harjola V.P., Parissis J., Laroche C., Piepoli M.F., Fonseca C., Mebazaa A., Lund L., Ambrosio G.A., Coats A.J., Ferrari R., Ruschitzka F., Maggioni A.P., Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long Term Registry. *Eur J. Heart Fail* 2017;19:1574 1585.
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 7-15.