

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИГНАЛ-УСРЕДНЕННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА НА ФОНЕ ВКЛЮЧЕНИЯ В ТЕРАПИЮ ДАПАГЛИФЛОЗИНА

¹Царева А.А., ²Разин В.А., ²Косинов С.С.

¹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, e-mail: info@uokb.ru;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru

Цель исследования – изучить динамику показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы высокого разрешения и желудочковых нарушений ритма сердца при включении в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина. Включенные в исследование пациенты были на стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование. По данным эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка – менее 40%, концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона ≥ 125 пг/мл. Всем пациентам исходно проводилась сигнал-усредненная электрокардиограмма высокого разрешения на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (до назначения дапаглифлозина) и через 6 месяцев продолжающейся стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением 10 мг дапаглифлозина. Контрольная группа – 39 человек – была ретроспективная, сопоставима по возрасту, полу, получаемой терапии, этиологии развития хронической сердечной недостаточности. В основной группе (с дапаглифлозином) отмечены статистически значимое улучшение в виде снижения интервала QT ($p=0,001$), снижения продолжительности фильтрованного комплекса QRS ($p=0,049$) и среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS ($p=0,035$). У пациентов контрольной группы (без применения дапаглифлозина) отмечено улучшение показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы, однако статистически не значимое. Имело место статистически значимое снижение частоты встречаемости поздних потенциалов желудочков в основной группе пациентов (с дапаглифлозином 10 мг) с уровня 70,5% случаев до уровня 55,9% случаев при включении в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности дапаглифлозина ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). Включение дапаглифлозина в терапию хронической сердечной недостаточности приводит к улучшению электрофизиологии миокарда по данным сигнал-усредненной электрокардиограммы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибитор натрий-глюкозного транспортера-2, поздние потенциалы желудочков, дапаглифлозин, реполяризация.

DYNAMICS OF HIGH-RESOLUTION SIGNAL-AVERAGED ELECTROCARDIOGRAM IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH A LOW EJECTION FRACTION ON THE BACKGROUND OF INCLUSION IN DAPAGLIFLOZIN THERAPY

¹Tsareva A.A., ²Razin V.A., ²Kosinov S.S.

¹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, e-mail: info@uokb.ru;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru

The aim of the study was to study the dynamics of high-resolution signal-averaged electrocardiogram and ventricular cardiac arrhythmias when chronic heart failure with a low dapagliflozin ejection fraction was included in standard therapy. The patients included in the study had been on standard therapy for chronic heart failure with a low ejection fraction for 6 months prior to inclusion in the study, according to echocardiography, the left ventricular ejection fraction was less than 40%, and the concentration of the N-terminal propeptide of natriuretic hormone was >125 pg/ml. All patients initially underwent a high-resolution signal-averaged electrocardiogram against the background of standard therapy for chronic heart failure (before dapagliflozin was prescribed) and 6 months later continued standard therapy for chronic heart failure with 10 mg of dapagliflozin. The control group consisted of 39 people, was retrospective, comparable in age, gender, therapy received, and etiology of chronic heart failure. In the main group (with dapagliflozin), there was a statistically significant improvement in the form of a decrease in the QT interval ($p=0,001$), a decrease in the duration of the filtered QRS complex ($p=0,049$) and the RMS amplitude of the last 40 ms of the filtered QRS complex ($p=0,035$). In the control group of patients

(without the use of dapagliflozin), an improvement in the signal-averaged electrocardiogram was noted, but not statistically significant. A statistically significant decrease in the incidence of late ventricular potentials in the main group of patients (with dapagliflozin 10 mg) from 70.5% of cases to 55.9% of cases when dapagliflozin was included in standard therapy for chronic heart failure ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). The inclusion of dapagliflozin in the treatment of chronic heart failure leads to an improvement in myocardial electrophysiology according to the signal-averaged electrocardiogram.

Keywords: chronic heart failure, sodium–glucose transporter-2 inhibitor, late ventricular potentials, dapagliflozin, repolarization.

Введение

В ряде весомых исследований было убедительно доказано, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (НГЛТ-2) значительно снижают риски прогрессирования сердечной недостаточности и соответственно госпитализаций [1–3]. Также было доказано снижение смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 [4–6]. При развитии сердечной недостаточности запускаются механизмы, связанные с нейрогуморальным дисбалансом, развитием электрофизиологической и анатомической неоднородности миокарда на фоне дилатации полостей сердца и появления очагов гипо- и акинезий миокарда, последующим появлением зон задержанной желудочковой деполяризации, развитием феномена re-entry как основного механизма развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [7, 8]. Изучение механизмов действия ингибиторов НГЛТ-2 и их выявленное благоприятное влияние на снижение частоты внезапной сердечной смерти позволили задуматься о возможных антиаритмических механизмах действия ингибиторов НГЛТ-2 на миокард.

Учитывая, что экспрессия ингибиторов НГЛТ-2 не была обнаружена в кардиомиоцитах [9, 10], очевидно, что эффекты данного класса препаратов связаны с иными механизмами. Сокращение миокарда является весьма энергозатратным процессом, при этом сердце может эффективно использовать различные метаболические субстраты. Таким субстратом является, прежде всего, глюкоза. Однако в исследовании на грызунах было показано, что высокие дозы глюкозы способствуют гипертрофии кардиомиоцитов, снижению со временем сократимости миокарда. Применение эмпаглифлозина при такой искусственно созданной ситуации привело к улучшению сердечной дисфункции, вызванной значительной гипергликемией [9]. Такой позитивный эффект эмпаглифлозина связан, прежде всего, с благоприятными метаболическими эффектами, такими как активация кетоновых тел, свободных жирных кислот как основного энергетического субстрата кардиомиоцитов [11, 12]. Кроме того, отмечены эффекты ингибиторов НГЛТ-2 в виде противовоспалительного действия [13], модификаторов клеточного гомеостаза кальция [14].

Доказательством имеющегося антиаритмического действия класса ингибиторов НГЛТ-2 является исследование DAPA–HF, в котором показано, что дапаглифлозин снижал риск

желудочковых аритмий, остановки сердца или внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ОР: 0,79, 95% ДИ 0,63–0,99, $p=0,037$) [15]. Молекулярные и электрофизиологические механизмы воздействия ингибиторов НГЛТ-2 на желудочковые нарушения ритма сердца требуют дальнейших исследований. Весьма логичным казалось выявление взаимосвязи маркеров реполяризации желудочков и желудочковых нарушений ритма на фоне применения иНГЛТ-2. Исследований в этой области достаточно мало. Так, в одном небольшом исследовании с участием 51 пациента с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), которым к лечению были добавлены ингибиторы НГЛТ-2, производилось сравнение результатов ЭКГ, полученных до лечения и полученных при контрольном визите в первый месяц (таких как QT, QTc, дисперсия QT (QTd), интервал T-peak-to-end (Tr-e), Tr-e/QT, и отношения Tr-e/QTc). Добавление иНГЛТ-2 к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов с СНнФВ положительно изменяет показатели QT, QTc, QTd, Tr-e и Tr-e/QTc и QTd по сравнению с предварительной обработкой. Если до лечения средний интервал Tr-e составлял $101,5 \pm 11,7$ мс, то после лечения он уменьшился до $93,1 \pm 12,7$ мс ($p < 0,001$). Отмечалось значительное снижение уровней QTd, интервала Tr-e и Tr [16]. Также в одном исследовании показано снижение частоты регистрации желудочковых экстрасистол при добавлении к терапии у пациентов с ХСНнФВ эмпаглифлозина [17].

Целью исследования явилось изучение влияния дапаглифлозина при его включении в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса ХСНнФВ на показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы высокого разрешения (СУ-ЭКГ ВР), отражающие маркеры реполяризации желудочков, являющиеся реальной точкой приложения в попытке воздействия на жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца.

Материалы и методы исследования

В ходе работы проведено исследование 112 пациентов с ХСНнФВ в возрасте $60,6 \pm 9,9$ года: 83 мужчин (74,1%) и 29 женщин (25,8%). Включенные в исследование пациенты были на стандартной терапии ХСНнФВ в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование (принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов альдостерона, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов). По данным эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка (ФВ) $\leq 40\%$, концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл. Критерии исключения: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², наличие сахарного диабета 1-го типа, необходимость и последующее направление пациента после дообследования на хирургические методы лечения, отсутствие согласия на

исследование. Всем пациентам, вошедшим в исследование, исходно проводилась регистрация СУ–ЭКГ ВР на фоне стандартной терапии ХСНнФВ (до назначения дапаглифлозина). Через 6 месяцев продолжающейся стандартной терапии ХСН с включением дапаглифлозина 10 мг повторно проводилась регистрация СУ-ЭКГ ВР. Контрольная группа пациентов, состоящая из 39 человек, была ретроспективной, обладала аналогичными основной группе критериями включения и исключения из исследования, была сопоставима по возрасту, полу, получаемой терапии, этиологии развития ХСНнФВ. У пациентов основной группы с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии ХСН, а также у пациентов группы с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг проведена динамическая оценка показателей СУ-ЭКГ. Изучались такие показатели СУ-ЭКГ ВР, как интервал QTс, продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotalQRS), среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40), продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) у основной исследуемой группы пациентов на фоне стандартной терапии ХСН и через 6 месяцев стандартной терапии ХСНнФВ с добавлением в дапаглифлозина 10 мг. Те же параметры были проанализированы у контрольной группы пациентов, находящихся на стандартной терапии ХСНнФВ и через 6 месяцев при той же стандартной терапии ХСНнФВ с применением практики титрации доз препаратов.

Для статистического анализа полученных данных применяли программу STATISTICA 10 (StatSoft, Inc, США). С помощью W-критерия Шапиро–Уилка оценивали тип распределения. В зависимости от типа распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение – при нормальном распределении; при распределении показателей, отличном от нормального, данные выражались медианой (Me) и 25-м, 75-м процентилями (Q1;Q3).

Для сравнения групп применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни. Анализ категории данных проводили с использованием критерия χ^2 . При $p < 0,05$ различия между группами считались статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Для контрольной группы пациентов (без дапаглифлозина) показатель интервал QTс через 6 месяцев стандартной терапии ХСН улучшился (исходно $498,8 \pm 49,1$ мс, через 6 месяцев терапии ХСН $476,0 \pm 42,5$ мс, $p = 0,031$). Значительно большая статистическая значимость была получена в основной исследуемой группе пациентов, где показатель QTс на фоне стандартной терапии ХСН исходно составил $493,8 \pm 51,3$ мс, через 6 месяцев стандартной терапии ХСН с включением дапаглифлозина 10 мг данный показатель снизился до $453,0 \pm 51,7$ мс, $p = 0,001$. Следует отметить, что уменьшение QTс через 6 месяцев терапии ХСН более значимо произошло в основной исследуемой группе пациентов (с применением дапаглифлозина 10 мг),

нежели в контрольной группе (без дапаглифлозина), $p=0,014$ (табл.).

Динамическая оценка показателей сигнал-усредненной ЭКГ у пациентов с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии и с включением ингибитора НГЛТ-2 (дапаглифлозин)

Показатели	Стандартная терапия (n=39)		Терапия с иНГЛТ-2 (n=112)		p
	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Исходно	Через 6 месяцев лечения	
	1	2	3	4	
Total QRS, мс	146,4±29,3	139,2±24,7	147,5±33,9	134,1±28,5	p1-2=0,244 p1-3=0,878 p2-4=0,322 p3-4=0,049*
LAS40, мс	27,1±11,6	27,7±12,1	29,3±17,3	28,3±11,4	p1-2=0,820 p1-3=0,462 p2-4=0,781 p3-4=0,610
RMS40, мкВ	20,2±9,6	21,4±12,2	19,2±10,4	22,6±13,4	p1-2=0,630 p1-3=0,599 p2-4=0,623 p3-4=0,035*
QTc, мс	498,8±49,1	476,0±42,5	493,8±51,3	453,0±51,7	p1-2=0,031 p1-3=0,597 p2-4=0,014* p3-4=0,001*
p1-2 – различие групп исходно и через 6 месяцев лечения на Стандартной терапии p1-3 – различие групп исходно Стандартная терапия и Терапия с иНГЛТ p2-4 – различие групп через 6 месяцев лечения Стандартная терапия и Терапия с иНГЛТ p3-4 – различие групп исходно и через 6 месяцев лечения на Терапии с иНГЛТ Примечание: * – различие статистически значимо ($p<0,05$); Таблица составлена авторами					

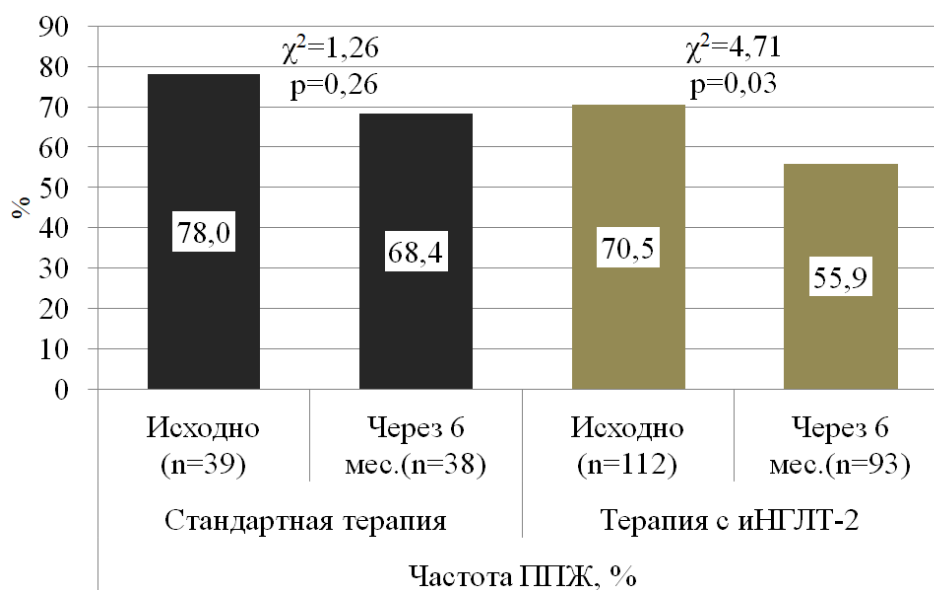
Продолжительность TotalQRS уменьшилась, причем как в контрольной, так и в основной группах пациентов, однако статистическая значимость улучшения TotalQRS была лишь в основной исследуемой группе (с применением дапаглифлозина). В контрольной группе исходно TotalQRS составил 146,4±29,3 мс, через 6 месяцев той же стандартной терапии ХСН – 139,2±24,7 ($p=0,244$). В основной исследуемой группе исходно TotalQRS составил 147,5±33,9 мс, через 6 месяцев той же стандартной терапии ХСН – 134,1±28,5 мс ($p=0,049$)

(табл.).

Для контрольной группы пациентов (без дапаглифлозина) показатель RMS40 через 6 месяцев стандартной терапии ХСН улучшился (отмечено увеличение показателя с $20,2 \pm 9,6$ мкВ до $21,4 \pm 12,2$ мкВ, $p=0,630$). Ожидаемая статистическая значимость улучшения показателя RMS40 была получена в основной исследуемой группе пациентов, где показатель RMS40 на фоне стандартной терапии ХСН исходно составил $19,2 \pm 10,4$ мкВ, через 6 месяцев стандартной терапии ХСН с включением дапаглифлозина 10 мг данный показатель увеличился до $22,6 \pm 13,4$ мкВ, $p=0,035$ (табл. 1).

Для показателя LAS40, мс, в обеих исследуемых группах отмечено некоторое улучшение показателя на фоне шестимесячной терапии, однако статистической значимости данного параметра не достигнуто ($p=0,820$ для контрольной группы пациентов без применения дапаглифлозина, $p=0,610$ для основной исследуемой группы пациентов с применением дапаглифлозина) (табл.).

При анализе встречаемости поздних потенциалов желудочков (ППЖ) сделан вывод о том, что в контрольной группе стандартная терапия ХСН исходно и через 6 месяцев той же терапии (без применения дапаглифлозина) привела к снижению встречаемости признака ППЖ с 78 до 68,4% ($\chi^2=1,26$, $p=0,26$), однако такое снижение оказалось статистически не значимым. Более позитивно выглядели результаты в основной исследуемой группе пациентов с применением стандартной терапии ХСН, где исходно признак ППЖ регистрировался в 70,5% случаев, а на фоне 6-месячной стандартной терапии ХСН с включением дапаглифлозина 10 мг признак ППЖ регистрировался в 55,9% случаев (рис.).



Сравнение частоты регистрации ППЖ у пациентов с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии в течение 6 месяцев, а также у группы пациентов с ХСНнФВ с включением иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) в течение 6 месяцев (составлено авторами)

Заключение

Полученные результаты исследования расширяют знания о представителе класса ингибиторов НГЛТ-2 дапаглифлозине с позиции доказанного благоприятного влияния на такие показатели сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения, как QTc, продолжительность фильтрованного комплекса QRS, среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS. Также при применении дапаглифлозина доказано уменьшение частоты регистрации поздних потенциалов желудочков. Выявленные позитивные электрофизиологические эффекты на миокард при применении дапаглифлозина выражаются в благоприятном воздействии на частоту появления желудочковых нарушений ритма при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Это является новым вектором в профилактике внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

Список литературы

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. P. 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
2. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondy N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. P. 644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
3. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., Cannon C.P., Leiter L.A., McGuire D.K., Lewis J.B., Riddle M.C., Voors A.A., Metra M. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384. P. 117–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
4. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Brueckmann M., Ofstad A.P., Pfarr E., Jamal W. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials // Lancet. 2020. Vol. 396. P. 819–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
5. Gager G.M., Gelbenegger G., Jilma B., Von Lewinski D., Sourij H., Eyileten C., Filipiak K., Postula M., Siller-Matula J.M. Cardiovascular Outcome in Patients Treated with SGLT2 Inhibitors for Heart Failure: A Meta-Analysis. // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol. 8. P. 691-907.
6. Абдуллаев О.А., Верещак Д.П., Арутюнов Г.П., Тавлуева Е.В., Коник В.А. Применение иНГЛТ-2 у коморбидных больных: декомпенсация ХСН на фоне имеющейся ХБП и сахарного диабета 2 типа // XVIII Национальный конгресс терапевтов: сборник тезисов. Терапия. (Москва, 20–22 ноября 2023 г.) 2023. № 9 (7S). С.26. DOI: 10.18565/therapy.2023.7suppl.1-381.

7. Vermeulen J.T. Mechanisms of arrhythmias in heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1998. Vol. 9. P. 208–221. DOI: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00902.x.
8. Aistrup G.L., Balke C.W., Wasserstrom J.A. Arrhythmia triggers in heart failure: The smoking gun of $[Ca^{2+}]_i$ dysregulation // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8. P. 1804–1808. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.06.012.
9. Von Lewinski D., Rainer P.P., Gasser R., Huber M.S., Khafaga M., Wilhelm B., Haas T., Mächler H., Rössl U., Pieske B. Glucose-transporter-mediated positive inotropic effects in human myocardium of diabetic and nondiabetic patients // Metab.Clin. Exp. 2010. Vol. 59. P. 1020–1028. DOI:10.1016/j.metabol.2009.10.025.
10. Von Lewinski D., Gasser R., Rainer P.P., Huber M.S., Wilhelm B., Roessl U., Haas T., Wasler A., Grimm M., Bisping E. Functional effects of glucose transporters in human ventricular myocardium // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. P. 106–113. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp191.
11. Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., Antonio R.S., Ishikawa K., Watanabe S., Picatoste B., Flores E., Garcia-Ropero A., Sanz J., Hajjar R.J. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73. P. 1931–1944. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.
12. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A “thrifty substrate” hypothesis // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 1108–1114. DOI: 10.2337/dc16-0330.
13. Koyani C.N., Plastira I., Sourij H., Hallström S., Schmidt A., Rainer P.P., Bugger H., Frank S., Malle E., von Lewinski D. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation // Pharmacol. Res. 2020. Vol. 158. P. 104870. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104870.
14. Baartscheer A., Schumacher C.A., Wüst R.C., Fiolet J.W., Stienen G.J., Coronel R., Zuurbier C.J. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits // Diabetologia. 2017. Vol. 60. P. 568–573. DOI:10.1007/s00125-016-4134-x.
15. Curtain J.P., Docherty K.F., Jhund P.S., Petrie M.C., Inzucchi S.E., Kober L. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF // Eur Heart J. 2021. Vol. 42. P. 3727–3738. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab560.
16. Yılmaz E., Aydın E., Çamcı S., Kurt D. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ventricular repolarization markers in heart failure with reduced ejection fraction // Cardiovascular Drugs and Therapy. 2022. Vol. 38 (2). P. 1-7. DOI: 10.1007/s10557-022-07396-y.

17. Разин В.А, Царева А.А. Эмпаглифлозин в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью, его влияние на желудочковые нарушения ритма // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т.16. № 2. С. 59–62. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-59-62.