

На правах рукописи

Голубовская Дарья Петровна

**ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Каретникова Виктория Николаевна

Официальные оппоненты:

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, профессор кафедры

Фомин Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте www.kemcardio.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Трубникова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенной, значимой и, как правило, финальной, частью сердечно-сосудистого континуума, приводящей к нарастанию инвалидизации и глобальной смертности среди населения [Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018; Драпкина О. М., 2021; Кольцов А. В., 2022]. Период обострения ХСН представляет наибольшую опасность для пациентов, так как приводит к необратимому уменьшению функциональных резервов миокарда и нарастающему повреждению органов-мишеней, что в свою очередь многократно увеличивает риски летальных исходов с каждой последующей госпитализацией [Tromp J., 2020; Поляков Д. С., 2021]. Имеющаяся доказательная база о положительном влиянии представителей класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) на выживаемость пациентов с ХСН (независимо от ее фенотипа), множественные органопротективные эффекты на фоне оптимальной безопасности, явились предпосылками к рассмотрению глифлозинов для лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) [Терещенко С. Н., 2020; McDonagh T. A., 2023]. Однако подходы к лечению этого критического состояния продолжают оставаться весьма консервативными ввиду объективных ограничений (наличия противопоказаний для некоторых препаратов, гемодинамической нестабильности пациентов, нарушений функции печени и почек, электролитного дисбаланса), с другой стороны, из-за отсутствия информации о возможности использования ряда относительно новых групп лекарственных препаратов у пациентов с ОДСН [McDonagh T. A., 2023]. В результате уровень смертности этих больных продолжает оставаться неприемлемо высоким как в госпитальном, так и в отдаленном периодах [Farmakis D., 2015; Chioncel O., 2019; Arrigo M., 2020].

Таким образом, представляет научный и практический интерес оптимизация медикаментозной терапии ОДСН с использованием ингибитора SGLT2 с целью улучшения краткосрочного и среднесрочного прогноза.

Степень научной разработанности темы исследования

Значительный вклад в изучение безопасности и эффективности применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ОДСН внесли Мареев В. Ю.

(2018), Терещенко С. Н. (2020), Куликов А. Н. (2021), Чарая К. В. (2023), Kambara T. (2019), Damman K. (2020), Griffin M. (2020), Bhatt D. L. (2021), Tromp J. (2021), Cunningham J. W. (2022), Schulze P. C. (2022). В своих работах авторы показали эффективность (клиническую и гемодинамическую), безопасность, благоприятное влияние на прогноз ингибиторов SGLT2 у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Результаты проведенных исследований позволили сначала Европейскому, а затем Российскому обществу кардиологов включить глифлозины в схему лечения острой сердечной недостаточности не ранее чем через 24 часа от начала декомпенсации в качестве компонента оптимальной медикаментозной терапии, доказавшей положительное влияние на течение и прогноз заболеваний, составляющих основу ОДСН.

Цель исследования

Оценить клинические, гемодинамические, метаболические эффекты эмпаглифлозина и влияние на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Оценить клинические, гемодинамические эффекты, влияние на диуретическую терапию и безопасность назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

2. Оценить клинические, метаболические (влияние на углеводный обмен и ожирение) и нефропротективные эффекты ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина через 3, 6 и 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

3. Определить структурно-функциональные изменения левых и правых отделов сердца на фоне терапии эмпаглифлозином через 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

4. Установить наименее благоприятный период и факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности, с оценкой влияния эмпаглифлозина на прогноз.

Научная новизна

Впервые доказана эффективность (по сокращению случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальные исходы) и безопасность (отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов) назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина пациентам с первых суток

острой декомпенсации сердечной недостаточности при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности, независимо от фенотипа сердечной недостаточности и статуса углеводного обмена.

Впервые доказан нефропротективный эффект эмпаглифлозина в течение 3-х месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Впервые установлено благоприятное влияние терапии эмпаглифлозином в течение 12-ти месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности на структурно-функциональные параметры сердца, включая систолическую функцию левого и правого желудочков.

Установлены факторы риска неблагоприятных исходов, включая летальные, для годового периода после острой декомпенсации сердечной недостаточности с определением значения терапии эмпаглифлозином.

Впервые установлено повышение риска летального исхода при отсутствии приема эмпаглифлозина, начиная с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В работе доказана эффективность (клиническая, гемодинамическая, метаболическая) и безопасность эмпаглифлозина у гемодинамически стабильных пациентов с ОДСН с первых суток госпитализации в течение 12 месяцев наблюдения. Полученные результаты о положительном влиянии препарата на разные звенья патогенеза ОДСН и ХСН привели к улучшению краткосрочного и среднесрочного прогноза: госпитального этапа, 3 и 6 месяцев после ОДСН – периодах, которые являются максимально неблагоприятными по количеству исходов, включая летальные.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения хронической и острой сердечной недостаточности. В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 92 пациентов с ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. Лечение ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при гемодинамической

стабильности является безопасным и сопровождается положительными клиническими, метаболическими, гемодинамическими эффектами и нефропротекцией, что приводит к улучшению краткосрочного и среднесрочного прогноза (госпитального этапа, 3 и 6 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности).

2. Первые 6 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности характеризуются максимальной уязвимостью пациентов с развитием наибольшего количества неблагоприятных исходов, включая летальные.

3. Отсутствие терапии ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином, а также мужской пол, повторные случаи декомпенсаций сердечной недостаточности, изменение структурных показателей сердца являются значимыми факторами неблагоприятного прогноза после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов, формированием сопоставимых по клинико-anamnestическим и лабораторным характеристикам групп наблюдения. Получение исходных данных, анализ и обработка выполнены непосредственно автором. Статистический анализ результатов проведен с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc (США). Расчеты логистической регрессии и выживаемости были выполнены с помощью программы MedCalc 11.0 (Бельгия).

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования представлены на межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022); международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022» (Москва, 2022); XIII научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике», международной научно-практической конференции «Медицина в России: история становления и развития» (Кемерово, 2023); региональном конгрессе РКО «Российское кардиологическое общество – 60 лет на страже сердца» (Томск, 2024).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 6 работ являются материалами научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 223 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей и 30 рисунками, включает введение, 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы: 39 источников отечественной литературы и 176 – зарубежной литературы.

Личный вклад автора

Совместно с научным руководителем были определены цель, задачи, направление исследования. Сбор первичного материала, создание базы данных проведены автором. Автор принимал личное участие в сборе первичного материала, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании статей и тезисов. В качестве врача-кардиолога автором выполнялась клиническая оценка состояния пациентов, участвующих в исследовании, и их динамическое наблюдение. Статистическая обработка данных выполнена совместно с к.м.н., младшим научным сотрудником лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ О.А. Ложкиной.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России и представляет собой проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша» с ноября 2021 по декабрь 2022 года. Протокол исследования был одобрен Ученым советом и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 274 от 27.10.2021).

Критерии включения: установленный случай ОДСН в соответствии с критериями клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ, включающих утяжеление клинических проявлений ХСН с выраженными симптомами и признаками застоя и/или гипоперфузии; уровень NT-proBNP >450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл у пациентов 50–75 лет и >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет; отсутствие признаков гемодинамической нестабильности; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Признаками гемодинамической нестабильности являлись следующие характеристики: систолическое артериальное давление (АД) <90 мм рт. ст. и/или динамика его снижения в течение 6–12 часов, олиго-анурия (выделение мочи менее 4 мл/час), наличие показаний для инотропной поддержки.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет и старше 85 лет; ранее прием ингибиторов SGLT2; онкологические заболевания; тяжелая неврологическая патология; беременность; сахарный диабет (СД) 1-го типа; острый коронарный синдром (ОКС); изолированная правожелудочковая недостаточность; некардиогенный отек легких; тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий; пороки сердца, требующие хирургической коррекции; протезирование клапанов сердца в анамнезе; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м²; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения в процессе исследования: открытые хирургические вмешательства на сердце; СКФ <30 мл/мин/1,73м²; диагностированные онкологические заболевания.

В исследование включено 92 пациента, большую часть участников составили лица мужского пола (68,5 %) более молодого возраста, по сравнению с женщинами (у мужчин – 63 [53; 70] года, у женщин – 66 [62; 71] лет). Ведущей причиной ХСН в анамнезе явилась ишемическая болезнь сердца – 55,4 %. Остальными причинами были кардиомиопатии, преимущественно дилатационная. Большинство участников исследования соответствовали II или III функциональному классу (ФК) ХСН по NYHA в течение 6 месяцев до включения в исследование – 62 % и 25 % соответственно; 84,8 % пациентов уже имели эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе, при этом у 29,3 % отмечен факт госпитализации по поводу ОДСН за последние 6 месяцев до включения в исследование. Такие факторы кардиоваскулярного риска, как курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение встречались более чем у 50 % больных, наличие СД 2-го типа отмечено у 43,5 % пациентов. Также участники исследования характеризовались отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (перенесенными инфарктом миокарда у 44,6 % и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) у 7,6 %; нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции/трепетания предсердий и желудочковой экстрасистолии \geq IVA градации по Лауну у 33,7 % и 90,2 % пациентов соответственно) и неблагоприятным коморбидным фоном (анемия у 44,6 %, дефицит железа у 12,0 %, перенесенная инфекция COVID-19 у 36,9 %, хроническая болезнь почек у 37,0 %, бактериальная пневмония застойного характера у 12,0 %, хроническая обструктивная болезнь легких у 9,8 % пациентов). Фенотипу низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) соответствовали 47,8 % больных, сохраненной ФВ – 33,7 %, умеренно сниженной ФВ – 18,5 %. У 41,3 % пациентов определены показания к ортотопической трансплантации сердца.

Наиболее частыми причинами декомпенсации сердечной недостаточности (СН) явились несоблюдение рекомендаций по терапии / низкий комплаенс (41,3 %), несоответствующая клиническим рекомендациям терапия СН при сохраненной приверженности пациентов к лечению (34,8 %), несоблюдение водного режима (22,8 %). В составе медикаментозной терапии ХСН до эпизода острой декомпенсации отмечен прием препаратов иАПФ/БРА/АРНИ у 52,2 %, БАБ – у 63 %, АМКР – у 22,8 % и диуретиков (торасемид) – у 60,9 %.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

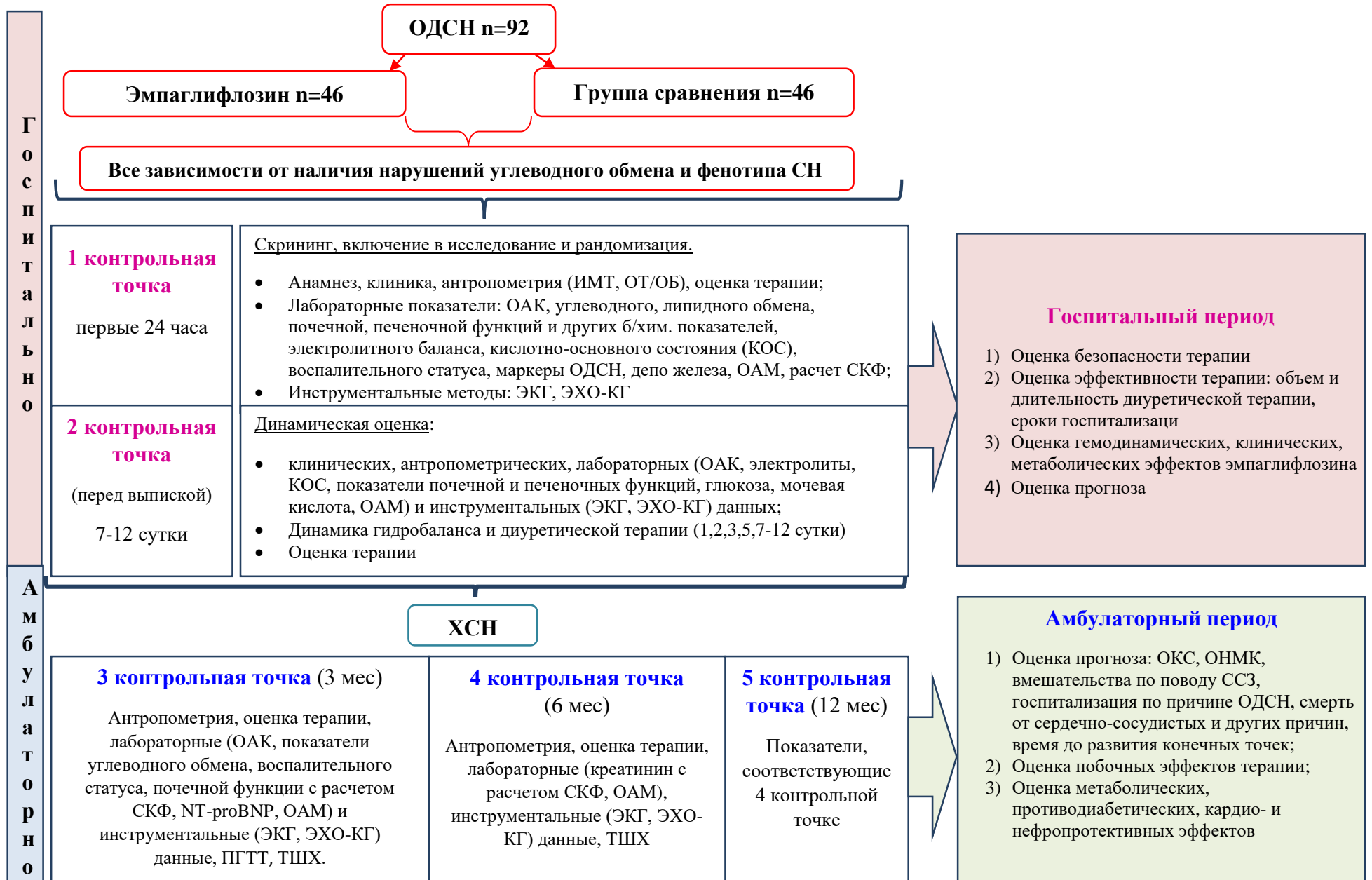


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Распределение пациентов происходило методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров в две равночисленные группы. Первую группу (основную) составили 46 пациентов (33 мужчины и 13 женщин), рандомизированные к приему эмпаглифлозина в суточной дозе 10 и 25 мг (для ряда пациентов с СД 2-го типа) в дополнение к базисной терапии. Препарат назначали в первые 24 часа от момента поступления в стационар по поводу ОДСН при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности и на протяжении 12 месяцев в последующем (в целом длительность лечения составила 12 месяцев, в течение которых все пациенты основной группы продолжали прием эмпаглифлозина). Исходно назначение лекарственного препарата (эмпаглифлозин) происходило вне рамок официальной инструкции по медицинскому применению (off-label), то есть у пациентов с ОДСН и с первых суток госпитализации, что было одобрено Локальным этическим комитетом учреждения.

Во вторую группу (сравнения) вошли 46 пациентов (30 мужчин и 16 женщин), которые получали назначенную терапию без глифлозинов в госпитальном периоде исследования. Всем пациентам этой группы при выписке из стационара был рекомендован прием эмпаглифлозина или дапаглифлозина наряду с другими назначениями (с соответствующим указанием в выписке из истории болезни). В течение амбулаторного этапа наблюдения 18 больных группы сравнения начали прием ингибитора SGLT2: 7 пациентов в течение 3-х месяцев после выписки из стационара, 1 – в период с 3-го по 6-й месяц, 10 – с 6-го по 12-й месяц исследования.

Период наблюдения составил 12 месяцев, который состоял из стационарного и амбулаторного этапов с 5 контрольными точками: 1-е сутки госпитализации, 7–12-е сутки госпитализации (приближенные сроки ко дню выписки из стационара), 3-й, 6-й и 12-й месяц от момента включения в исследование.

В течение года после эпизода ОДСН было зарегистрировано 62 (67,4 %) неблагоприятных сердечно-сосудистых события (ССС), включающих летальные исходы (летальный исход и его причина (во всех случаях ОДСН) учитывались как 2 неблагоприятных события) и нефатальные события (случаи ОДСН и один случай жизнеугрожающего нарушения ритма – фибрилляции желудочков). В течение года наблюдения у 37 (40,2 %) пациентов отмечен неблагоприятный исход (с наличием одного или нескольких СССР), при этом у 21 (22,8 %) пациента

наступил летальный исход и у 16 (17,4 %) больных зарегистрированы только нефатальные ССС (повторные госпитализации по поводу СН, нарушение ритма, потребовавшее реанимационных мероприятий). Были выполнены следующие оперативные вмешательства: имплантация кардиовертер-дефибриллятора у 8 пациентов (8,7 %) с целью профилактики внезапной сердечной смерти.

В период с 3-го по 6-й месяц наблюдения были исключены из исследования 3 пациента основной группы по следующим причинам: 2 отказались от участия в исследовании, у 1 появились критерии исключения из исследования (установлено онкологическое заболевание).

Исходно отмечена сопоставимость групп сравнения по клинико-анамнестическим характеристикам, тяжести и фенотипам СН, принимаемой медикаментозной терапии. В течение всего периода исследования принимаемая оптимальная медикаментозная терапия СН (за исключением ингибиторов SGLT2) не имела различий между группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка клинических, гемодинамических эффектов, влияния на диуретическую терапию и безопасность назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с первых суток ОДСН

На фоне применения эмпаглифлозина с первых суток ОДСН к окончанию госпитального этапа лечения (7–12-м суткам) отмечена более выраженная положительная клиническая динамика: уменьшения частоты случаев асцита на 36,9 % по сравнению с 28,3 % у пациентов, не получавших эмпаглифлозин ($p = 0,022$), гидроторакса на 60,9 % по сравнению с 28,2 % соответственно ($p = 0,026$), более низкая степень выраженности венозного застоя в малом круге кровообращения ($p = 0,047$), что в свою очередь привело к полному купированию одышки в покое по сравнению с 6,5 % пациентов без эмпаглифлозина, у которых диспноэ сохранялось. Отмечено уменьшение случаев застойной пневмонии на 13,1 % на фоне приема эмпаглифлозина к окончанию госпитального периода ($p = 0,046$). В группе сравнения отмечено 3 новых случая пневмонии застойного характера.

Прием эмпаглифлозина сопровождался снижением суточной дозы фуросемида и сокращением длительности его парентерального (внутривенного) применения с увеличением отрицательного гидробаланса по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин – рисунок 2. Сроки перехода с

парентерального на пероральный прием петлевого диуретика составили 7,0 [6,0;8,5] и 8,0 [6,0;9,0] суток соответственно $p = 0,048$.

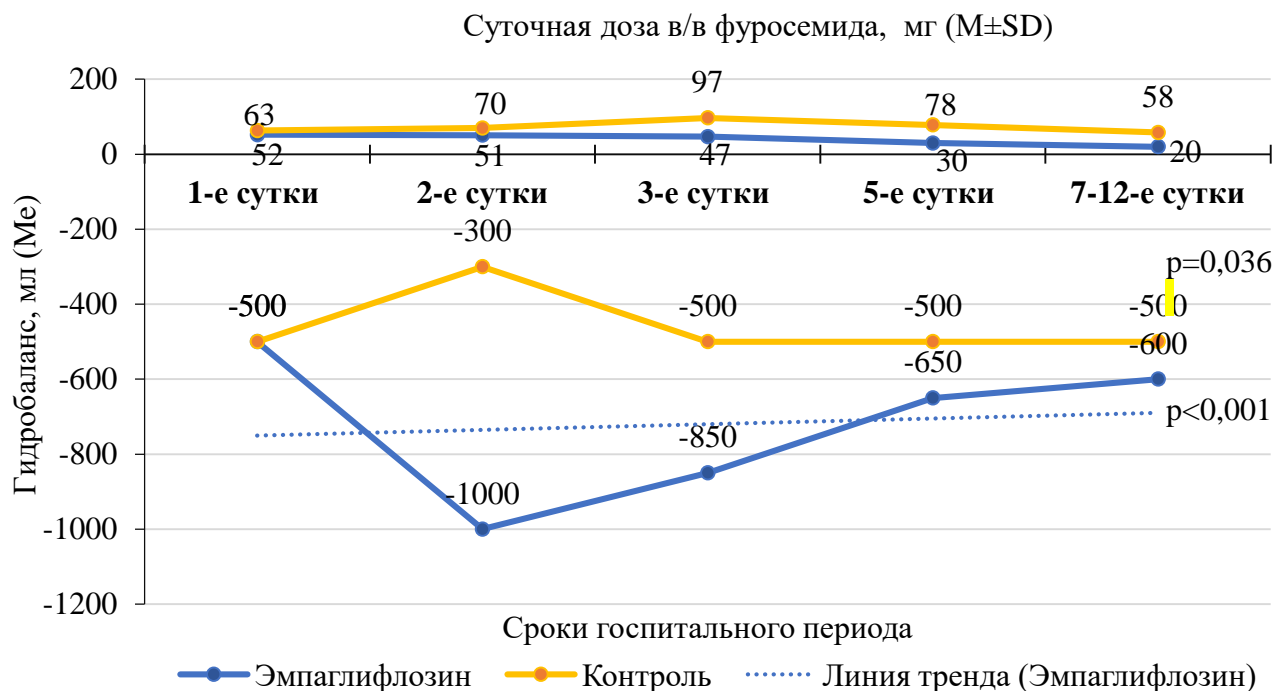


Рисунок 2 – Динамика гидробаланса и суточной дозы фуросемида парентерального введения в группах сравнения

Важно отметить безопасность лечения ингибитором SGLT2 эмпаглифлозином пациентов с первых суток ОДСН, что находит подтверждение в стабильных показателях фильтрационной функции почек (без случаев острого почечного повреждения, снижения СКФ, требующего отмены препарата, отсутствие различий по выраженности протеинурии), системного АД (без снижения систолического АД <90 мм рт. ст., в отличие от группы сравнения, в которой у 7 пациентов (15,2 %) отмечена гипотония), электролитного баланса, отсутствии гипогликемии и кетоацидоза.

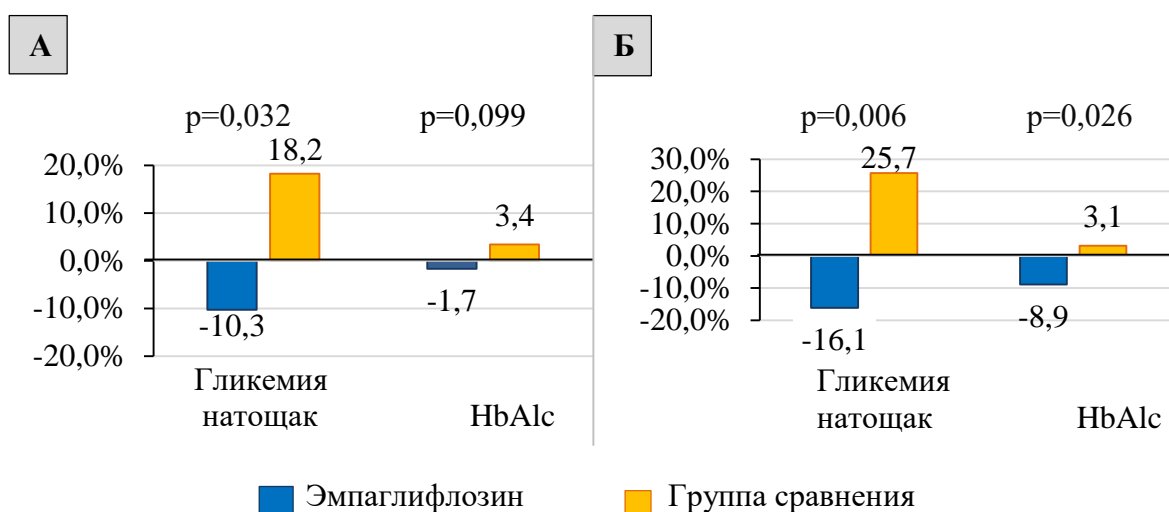
Оценка клинических, метаболических (влияние на углеводный обмен и ожирение) и нефропротективных эффектов ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина через 3, 6 и 12 месяцев после ОДСН

Во всех контрольных точках амбулаторного этапа исследования пациенты из группы эмпаглифлозина преимущественно соответствовали I–II ФК ХСН, из группы сравнения – II–III ФК, что подтверждается результатами теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) с преодолением большего расстояния на фоне приема эмпаглифлозина – таблица 1.

Таблица 1 – Динамика результатов теста шестиминутной ходьбы в обеих группах, метр, Me [Q25; Q75]

Период наблюдения	Группа основная, n = 39	Группа сравнения, n = 34	p
3-й месяц	420,0 [300,0; 515,0]	290,0 [190,0; 400,0]	0,003
6-й месяц	410,0 [305,0; 480,0]	330,0 [310,0; 400,0]	0,078
12-й месяц	395,0 [300,0; 478,0]	305,0 [250,0; 390,0]	0,004
p Δ	0,246	<0,001	

Эмпаглифлозин доказал свое благоприятное влияние на показатели углеводного обмена вне зависимости от наличия СД 2-го типа через 3 месяца после ОДСН (рисунок 3), на маркеры общего и абдоминального ожирения через 12 месяцев исследования по сравнению с их исходными значениями (рисунок 4).



А – Динамика показателей гликемического контроля в зависимости от приема эмпаглифлозина в группах сравнения

Б – Динамика показателей гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от приема эмпаглифлозина

Рисунок 3 – Процентная динамика глюкозы венозной крови натощак и гликированного гемоглобина в исследуемых группах за 3 месяца наблюдения после ОДСН

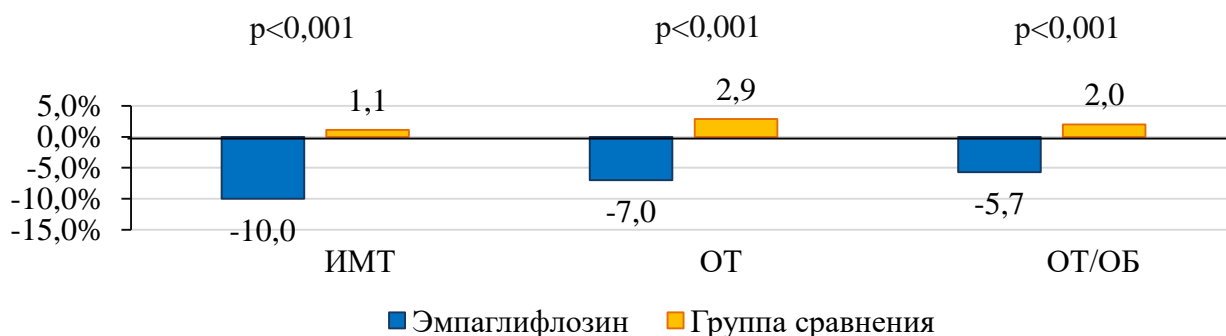


Рисунок 4 – Процентная динамика показателей ожирения в группах сравнения через 12 месяцев после ОДСН

На фоне 12-месячной терапии эмпаглифлозином после эпизода ОДСН отмечено значимое увеличение СКФ на 14,3 мл/мин/1,73м² (по сравнению с отрицательной динамикой снижения СКФ на 12,2 мл/мин/1,73м² (p < 0,001) среди пациентов, не принимавших эмпаглифлозин) – рисунок 5, а также снижения мочевины на 1,3 ммоль (p = 0,011) через 3 месяца, в отличие от группы сравнения (с увеличением на 0,4 ммоль/л, p = 0,048).

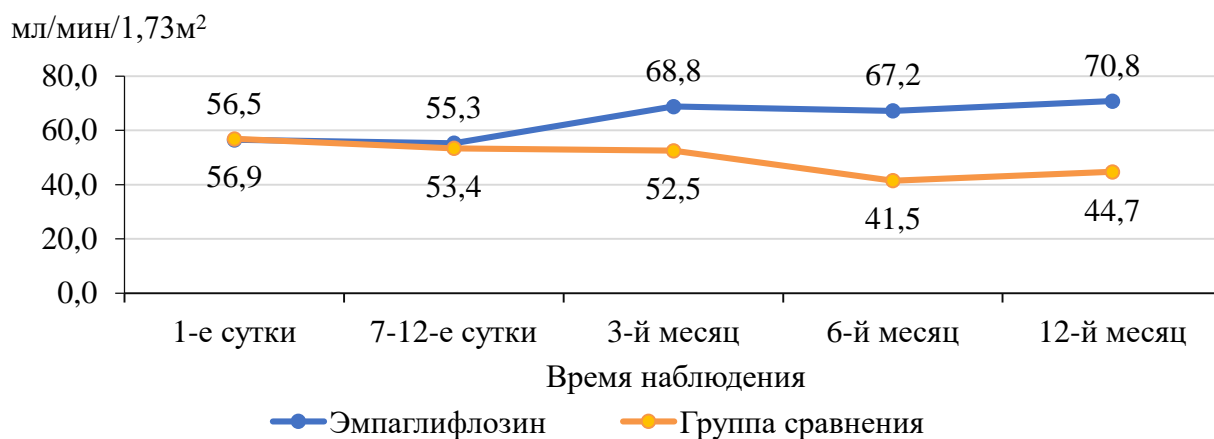


Рисунок 5 – Динамика скорости клубочковой фильтрации в течение 12 месяцев после ОДСН в зависимости от лечения эмпаглифлозином

В течение 3 месяцев на фоне приема эмпаглифлозина отсутствует нарастание интерлейкина-18 и происходит удержание в референсном диапазоне значений липокалина-2, также отмечено значимое повышение уровня гематокрита и гемоглобина, в отличие от группы сравнения.

За весь амбулаторный период исследования эпизодов острого почечного повреждения зарегистрировано не было, частота случаев протеинурии не имела

различий между группами, признаков воспалительной реакции мочевыделительной системы не отмечено.

Определение структурно-функциональные изменений левых и правых отделов сердца и маркера миокардиальной дисфункции на фоне терапии эмпаглифлозином через 12 месяцев после ОДСН

Терапия эмпаглифлозином у пациентов с ОДСН в течение 12 месяцев наблюдения оказывала положительное влияние на структурно-функциональные параметры сердца в виде улучшения систолической функции ЛЖ за счет увеличения ФВ ЛЖ по сравнению с группой без препарата (48,0 [39,0; 58,0] против 31,0 [31,0; 51,0] %, $p = 0,037$), уменьшения глобальной продольной деформации (strain) (с -7,9 [-11,8; -5,3] до -11,4 [-17,6; -9,7] %, $p = 0,028$) и тенденции к увеличению сердечного индекса с достижением более высоких значений к 12-му месяцу наблюдения по сравнению с группой контроля (2,7 [2,2; 3,2] против 2,2 [2,0; 2,4] л/мин/м², $p = 0,008$). Дополнительно эмпаглифлозин снижал индекс массы миокарда ЛЖ (210,0 [146,0; 211,0] против 161,0 [131,0; 185,0] г/м², $p = 0,015$) и уменьшал объемные показатели ЛЖ: конечно-систолического индекса (КСИ) (с 60,0 [25,0; 75,0] до 33,5,0 [22,0; 60,0] мл/м², $p = 0,015$) и конечно-систолического объема (с 124,5 [56,0; 169,0] до 71,5 [50,0; 112,0] см, $p = 0,009$) внутри группы в течение 12 месяцев, также достигались более низкие значения конечно-диастолического индекса (КДИ) (76,0 [58,0; 104,0] против 109,0 [62,5; 162,0] мл/м², $p = 0,026$) и КСИ (41,0 [23,0; 67,0] против 67,0 [23,5; 115,0] мл/м², $p = 0,049$) к 6-му месяцу исследования по сравнению с пациентами без терапии. Объемы левого и правого предсердий имели меньшие значения в группе эмпаглифлозина (на 3-м и 6-м месяце для левого предсердия и на 7–12-е сутки для правого предсердия). Отмечено положительное влияние терапии на размеры правого желудочка (ПЖ): уменьшение значения индексированной площади ПЖ в диастолу (8,4 [6,0; 10,2] и 10,1 [9,1; 12,8] см²/м² – в группе сравнения, $p = 0,025$), а также на его сократительную функцию за счет увеличение фракции изменения площади ПЖ (47,0 [43,0; 55,0] и 41,5 [34,0; 43,0] % – в группе сравнения, $p < 0,001$). Кроме того, в результате снижения давления наполнения камер сердца происходило уменьшение концентрации Nt-proBNP с достижением меньших значений через 3 месяца лечения эмпаглифлозином (163 [116; 340] и 655 [460; 990] пг/мл – в группе сравнения, $p < 0,001$).

Определение наименее благоприятного периода и факторов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых событий после эпизода ОДСН, с оценкой влияния эмпаглифлозина на прогноз

Установлено, что наименее благоприятным является период первых 6-ти месяцев после ОДСН с развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев). Меньшее количество неблагоприятных исходов отмечено у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином с первых суток ОДСН по сравнению с больными, не получавшими этот препарат (50,0 % и 84,8 %, $p = 0,001$), а также летальных исходов – 13,0 % и 32,6 % соответственно ($p = 0,047$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения разница по количеству неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3 % и 45,7 %, $p = 0,001$; 8,9 % и 32,4 %, $p = 0,009$), а через 12 месяцев не было установлено различий в зависимости от приема эмпаглифлозина (рисунк 6).

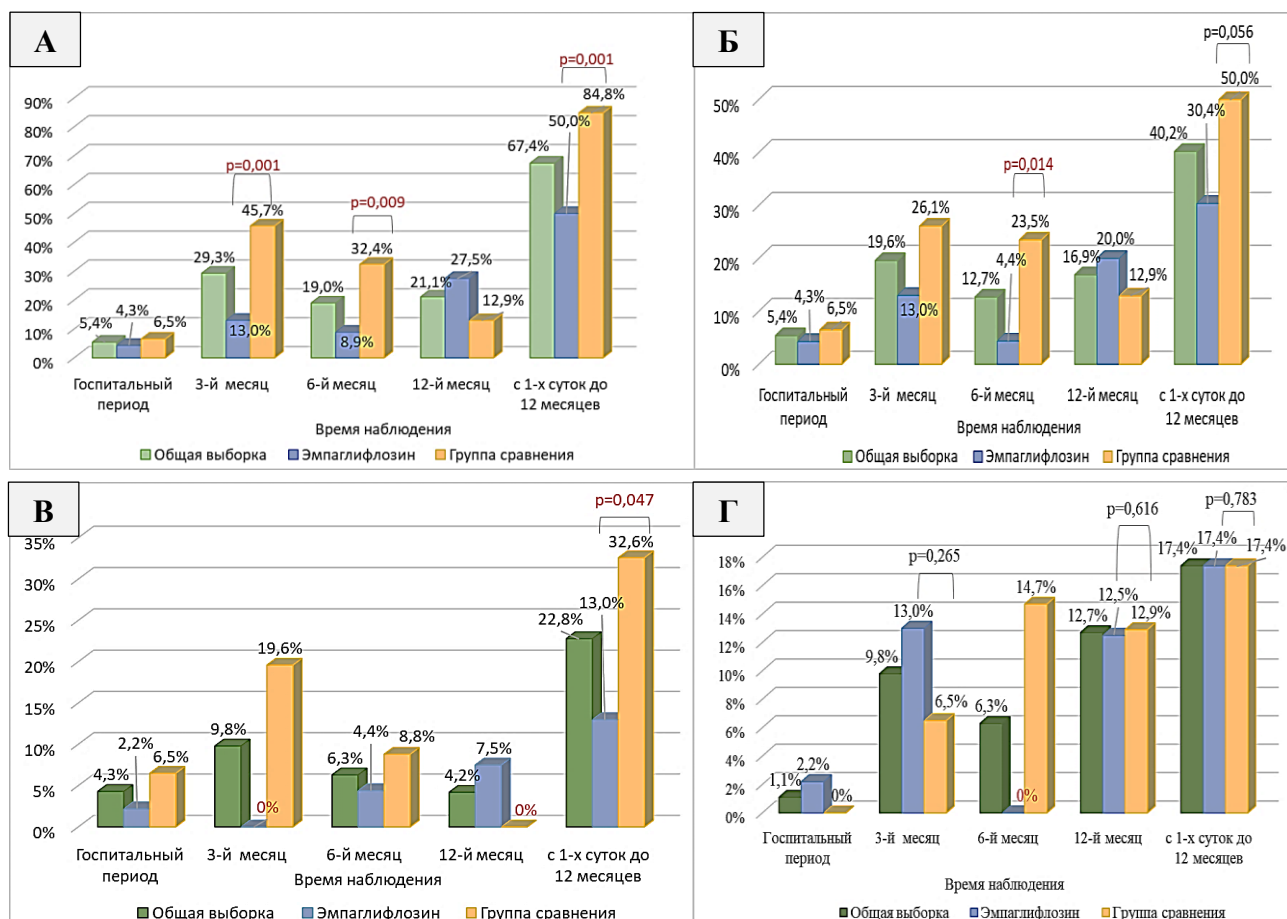


Рисунок 6 – Динамика всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (А) и количество пациентов со всеми (Б), летальными (В) и нефатальными (Г) исходами в группах сравнения и общей выборке за год

С помощью многофакторного моделирования риска всех неблагоприятных ССС в течение года после ОДСН установлены значимые предикторы: мужской пол (ОШ 5,58; 95% ДИ 1,796–17,327; $p = 0,003$) и КДИ ЛЖ (на первые сутки ОДСН) (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,959–0,990; $p = 0,001$); для развития летальных исходов – факт повторной ОДСН в течение 6 месяцев до включения в исследование (ОШ 7,93; 95% ДИ 1,775–35,455; $p = 0,007$), протективная роль терапии эмпаглифлозином (с первых суток ОДСН) (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,019–0,441, $p = 0,003$), увеличение индексированной площади ПЖ в диастолу (ОШ 18,50; 95% ДИ 4,045–84,649; $p < 0,001$). Оценка качества моделей прогнозирования представлена на рисунке 7.

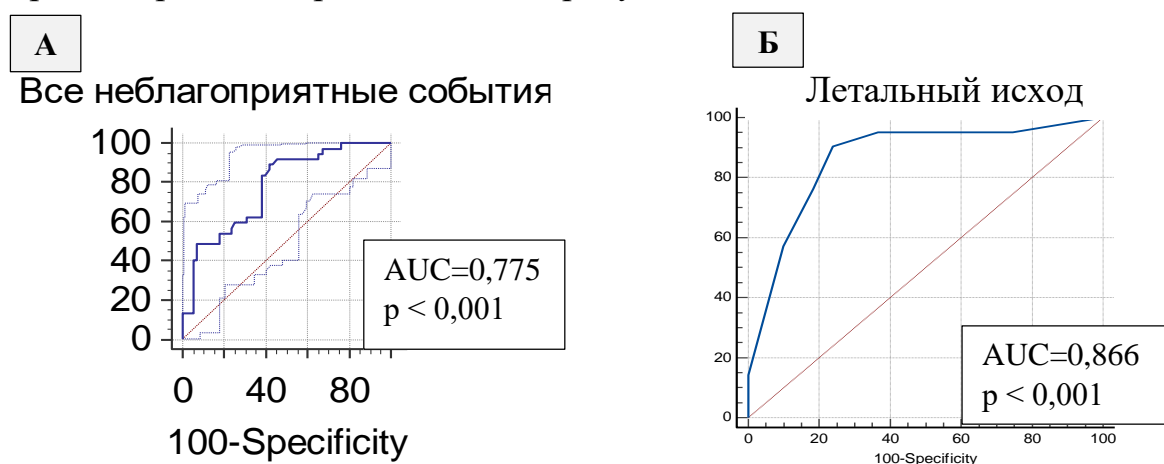


Рисунок 7 – ROC-кривые предикторов всех неблагоприятных сердечно-сосудистых (А) и летальных исходов (Б) у пациентов в течение года после ОДСН

На рисунке 8 представлены кривые выживаемости пациентов в течение года после ОДСН в зависимости от приема эмпаглифлозина.

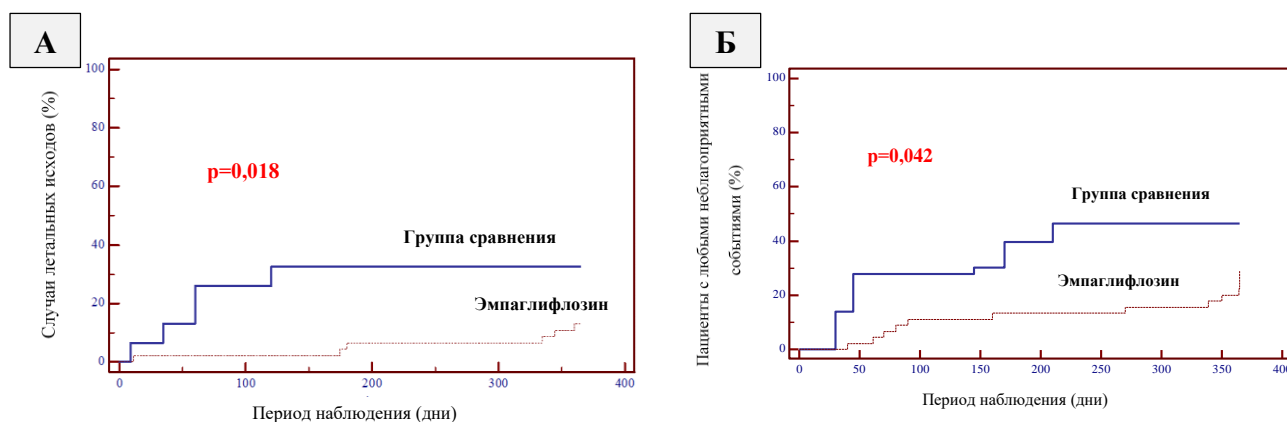


Рисунок 8 – Дни дожития до летального исхода (А) и до любого неблагоприятного события (Б) у пациентов с ОДСН в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение года (анализ Каплана-Мейера)

ВЫВОДЫ

1. На фоне приема эмпаглифлозина у гемодинамически стабильных пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности к окончанию госпитального этапа лечения (7–12-е сутки) отмечена более выраженная положительная динамика: уменьшения частоты случаев гидроторакса на 36,9 % по сравнению с 28,3 % у пациентов, не получающих эмпаглифлозин ($p = 0,022$) и асцита – на 60,9 % по сравнению с 28,2 %, соответственно ($p = 0,026$). Назначение эмпаглифлозина с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности (независимо от состояния углеводного обмена) было безопасным и не приводило к развитию гипотонии, гипогликемии, кетоацидоза.

2. Прием эмпаглифлозина (в суточной дозе 10 мг) на фоне гемодинамической стабильности пациентов с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождался снижением суточной дозы фуросемида, сокращением длительности его парентерального применения и увеличением отрицательного гидробаланса по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин (сроки перехода с парентерального на пероральный прием петлевого диуретика составили 7,0 [6,0; 8,5] и 8,0 [6,0; 9,0] суток, соответственно $p = 0,048$).

3. Через 3 и 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности большинство больных (74,3 % и 74,2 %, соответственно), принимавших эмпаглифлозин, соответствовали I или II функциональному классу хронической сердечной недостаточности по NYHA и преодолевали большее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы по сравнению с пациентами без приема препарата (420,0 [300,0; 515,0] и 290,0 [190,0; 400,0] м, $p = 0,003$ – через 3 месяца и 395,0 [300,0; 478,0] и 305,0 [250,0; 390,0] м, $p = 0,004$). Отмечено значимое снижение концентрации NT-proBNP с достижением меньших значений через 3 месяца лечения эмпаглифлозином (163 [116; 340] и 655 [460; 990] – в группе сравнения, $p < 0,001$).

4. Через 12 месяцев лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности эмпаглифлозином отмечены значимые изменения антропометрических и биохимических показателей: снижение индекса массы тела на 10,7 %, окружности талии на 7,5 %, отношения окружности талии к окружности бедер на 5,7 % (по сравнению с исходным уровнем). Среди пациентов, не получавших эмпаглифлозин, индекс массы тела снизился на 1,3 %,

окружность талии увеличилась на 4,6 %, отношение окружности талии к окружности бедер – увеличилось на 2,0 %. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа значение HbA1c снизилось на 8,9 % на фоне лечения эмпаглифлозином и увеличилось на 3,1 % на иной сахароснижающей терапии. Отмечен нефропротективный эффект эмпаглифлозина в виде увеличения СКФ на 14,3 мл/мин/1,73 м² (по сравнению с отрицательной динамикой снижения СКФ на 12,2 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$) среди пациентов, не принимавших эмпаглифлозин) через 12 месяцев после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.

5. На фоне лечения эмпаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности отмечена положительная динамика структурно-функциональных параметров сердца: улучшение систолической функции в виде уменьшения глобальной продольной деформации (strain) левого желудочка (с -7,9 [-11,8; -5,3] до -11,4 [-17,6; -9,7] (%), $p = 0,028$), увеличения следующих параметров: фракции выброса левого желудочка (48,0 [39,0; 58,0] и 31,0 [31,0; 51,0] (%), $p = 0,037$), сердечного индекса к 12-му месяцу наблюдения (2,7 [2,2; 3,2] и 2,2 [2,0; 2,4] (л/мин/м²), $p=0,008$), а также фракции изменения площади правого желудочка (47,0 [43,0; 55,0] и 41,5 [34,0; 43,0] (%), $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, не получавшими эмпаглифлозин; более выраженное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка в группе без эмпаглифлозина (210,0 [146,0; 211,0] и 161,0 [131,0; 185,0] (г/м²), $p = 0,015$) и меньшее значение индексированной площади правого желудочка в диастолу (8,4 [6,0; 10,2] и 10,1 [9,1; 12,8] (см²/м²) – в группе сравнения, $p = 0,025$).

6. В течение года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности наименее благоприятным является период первых 6-ти месяцев с развитием 75,8 % всех неблагоприятных событий и 85,7 % летальных исходов (с большей насыщенностью событиями первых 3-х месяцев). Меньшее количество неблагоприятных исходов отмечено у пациентов на фоне лечения эмпаглифлозином с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности по сравнению с больными, не получавшими препарат (50,0 % и 84,8 %, $p = 0,001$), а также летальных исходов – 13,0 % и 32,6 %, соответственно ($p = 0,047$). Через 3 и 6 месяцев наблюдения разница по количеству неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3 % и 45,7 %, $p = 0,001$; 8,9 % и 32,4 %, $p =$

0,009), через 12 месяцев – не установлено различий в зависимости от приема эмпаглифлозина.

7. Многофакторное моделирование риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (летальных и нефатальных) в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности определило значение мужского пола и снижения конечно-диастолического индекса левого желудочка (на первые сутки острой декомпенсации сердечной недостаточности); для развития летальных исходов – факта повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до индексного события, отсутствия лечения эмпаглифлозином (с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности), увеличения индексированной площади правого желудочка в диастолу. Отсутствие эмпаглифлозина в терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, начиная с первого месяца, а летальных исходов с первых суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендован прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина (в дозе 10 мг/сут) с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при условии гемодинамической стабильности пациента (систолическое артериальное давление не менее 90 мм рт. ст., сохраненный диурез (не менее 4 мл в час), отсутствие показаний для инотропной поддержки).

2. У пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности необходимо учитывать следующие факторы риска неблагоприятного исхода: мужской пол, факт повторной декомпенсации в течение 6 месяцев до текущего ухудшения, структурные параметры сердца (конечно-диастолический индекс левого желудочка, индексированную площадь правого желудочка в диастолу).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа / Д. П. Голубовская, В. Н. Каретникова, И. Р. Олейник, О. Л. Барбараш // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 606–613.

2. Роль гликемического контроля при плановых чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / В. Н. Каретникова, А. А. Хорлампенко, А. В. Осокина, А. М. Кочергина, О. М. Поликутина, Д. П.

Голубовская, И. Р. Олейник, О. Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал.** – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 42–49.

3. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа / В. Н. Каретникова, А. А. Хорлампенко, А. М. Кочергина, А. В. Осокина, О. В. Груздева, Д. П. Голубовская, О. Л. Барбараш // **Кардиология.** – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 64–72.

4. Клиническая эффективность и безопасность применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации / Д. П. Голубовская, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, И. Р. Олейник, О. Л. Барбараш // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 126–133.

5. Клинико-анамнестические особенности пациентов в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка: результаты регистрового исследования / П. Г. Парфёнов, А. В. Юркина, Д. П. Голубовская, С. Ю. Шустер, Е. В. Дрень, Ю. И. Гусельникова, Н. Б. Лебедева, Т. Б. Печерина // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 83–90.

Материалы конференций

6. Голубовская, Д. П. Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью / Д. П. Голубовская, И. Р. Олейник, В. Н. Каретникова / **Атеросклероз.** – 2022. – Т. 8, № 3. Работы на конкурс молодых ученых в рамках межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний». – С. 292–295.

7. Особенности пациентов с различным статусом углеводного обмена по данным регистра хронической сердечной недостаточности ГБУЗ ККД им. академика Л.С. Барбараша / И. Р. Олейник, А. Б. Нишонов, Д. П. Голубовская, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина // Тезисы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022». – Москва, 2022. – С. 17.

8. Олейник, И. Р. Клинический портрет пациентов с различным статусом углеводного обмена по данным регистра хронической сердечной недостаточности ГБУЗ ККД им. академика Л.С. Барбараша / И. Р. Олейник, А. Б. Нишонов, Д. П. Голубовская // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Часть 2. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 268–270.

9. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с нарушением и без нарушения углеводного обмена / И. Р. Олейник, Г. П. Макшанова, П. А. Олейник, В. Н. Каретникова, Д. П. Голубовская, А. В. Осокина, А. Жалсрай // Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы: материалы II Международной науч.-практ. конф. Часть 1. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 249–257.

10. Голубовская, Д. П. Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью с первых суток госпитализации / Д. П. Голубовская // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 1S. Прил. XIII науч.-практ. сессия молодых ученых «Наука-

практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине. – С. 8.

11. Олейник, И. Р. Особенности клинической картины пациентов с различным статусом углеводного обмена по данным регистра хронической сердечной недостаточности ГБУЗ КККД им. академика Л.С. Барбараша / И. Р. Олейник, А. Б. Нишонов, Д. П. Голубовская// Проблемы медицины и биологии: материалы Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Часть 1. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 165–167.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

КДИ – конечно-диастолический индекс

КСИ – конечно-систолический индекс

ЛЖ – левый желудочек

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБ – окружность бедер

ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОТ – окружность талии

ПЖ – правый желудочек

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССС – сердечно-сосудистые события

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

COVID-19 (CoronaVirus Disease-2019) – коронавирусная инфекция 2019 г.

NT-proBNP (N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide) – N-концевой пропептид натрийуретического гормона

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2) – натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа