

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, доцента Цыганковой Оксаны Васильевны на диссертационную работу Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующую позицию в структуре причин летальных исходов в мире, несмотря на проводимые профилактические, диагностические и лечебные мероприятия. Финалом большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы является сердечная недостаточность. Важная особенность сердечной недостаточности заключается в неуклонном прогрессировании, которое приводит к эпизодам декомпенсаций, определяющих одну из основных причин госпитализации среди больных с сердечно-сосудистой патологией. Пациенты с острой декомпенсацией сердечной недостаточности имеют существенные риски летального исхода в госпитальном периоде, а также сохраняют высокую вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в краткосрочной (первые 3 месяца) и долгосрочной перспективе после выписки из стационара.

С одной стороны, эта ситуация связана со старением населения и усугублением коморбидного фона. С другой стороны, имеющийся лечебный потенциал не всегда в полной мере может быть реализован в виду объективных ограничений (наличия противопоказаний для некоторых препаратов, гемодинамической нестабильности пациентов, нарушений функции печени и почек) или отсутствия информации о возможности использования ряда относительно новых групп лекарственных препаратов у пациентов в остром периоде заболевания. 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 хронической сердечной недостаточностью, независимо от ее фенотипа, их множественные органопротективные эффекты на фоне оптимальной

безопасности, явились предпосылками к рассмотрению глифлозинов для лечения пациентов в уязвимый период декомпенсации сердечной недостаточности.

В проведенном исследовании изучена возможность лечения эмпаглифлозином пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, начиная с первых суток, при условии их гемодинамической стабильности, что представляет собой не только научный интерес, но и острую практическую необходимость.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов (92 человека (мужчины и женщины) с острой декомпенсацией сердечной недостаточности) и достаточной проспекции – 12 месяцев наблюдения. Результаты исследования научно обоснованы, их достоверность подтверждена проведенным корректным статистическим анализом.

В целом диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью, взаимосвязанностью выводов и практических рекомендаций.

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.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационного исследования обусловлена тем, что впервые доказана эффективность и безопасность (отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов) очень раннего (с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности) назначения эмпаглифлозина при

отсутствии признаков гемодинамической нестабильности, независимо от фенотипа сердечной недостаточности и статуса углеводного обмена пациентов. Напротив, в протоколах EMPULSE и SOLOIST-WHF длительное «окно рандомизации» (терапия ингибитором SGLT2 была инициирована в течение 1–5 суток с момента госпитализации, медиана – 3-е сутки), могло сопровождаться непреднамеренным исключением наиболее тяжелой категории пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, где использование глифлозинов представляет наибольший клинический интерес.

В диссертационной работе Голубовской Д.П. как раз представлена тяжелая, максимально приближенная к реальным клиническим условиям когорта пациентов с ОДСН, в частности у 41,3 % пациентов общей выборки были определены показания к ортотопической трансплантации сердца. Дополнительной отличительной особенностью выполненной диссертационной работы от ранее проведенных исследований (EMPULSE, SOLOIST-WHF, DISTATE-ANF) является возможность использования агонистов допаминовых рецепторов в качестве стимуляции почечного кровотока (допамин в дозе 1–3 мкг/кг/мин) и диуреза, что обосновано лечащим врачом в историях болезни.

Установлены факторы риска неблагоприятных исходов, включая летальные (данная точка придает особую значимость исследованию), для годового периода после острой декомпенсации сердечной недостаточности с оценкой влияния эмпаглифлозина на прогноз. Наблюдение в течение 12 месяцев является на сегодня максимальным для данной категории пациентов в протоколах, где изучались ингибиторы SGLT2. Было доказано повышение риска летального исхода при отсутствии приема эмпаглифлозина, уже начиная с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности. Важным элементом научной новизны является впервые установленный нефропротективный эффект ингибитора SGLT2 в течение 3-х месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности, что выделяет данную работу среди прочих, в том числе рандомизированого плацебо-контролируемого исследования EMPULSE, продемонстрировавшего лишь почечную безопасность эмпаглифлозина через 90 дней применения.

Фундаментальный подход к решению поставленной диссертантом научной задачи находит отражение в определении структурированных групп множественных гуморальных субстанций, в том числе новых маркеров острого почечного повреждения: интерлейкина-18 и липокалина-2, диагностика дефицита железа, развернутого изучения параметров кислотно-основного состояния и оксигенации венозной крови, а не кетонов мочи, проведении пациентам обеих групп без установленного диагноза СД 2-го типа перорального глюкозотолерантного теста в целях диагностики нарушений углеводного обмена, а также использовании инструментальных методик экспертного класса.

Во всех контрольных точках у всех участников трансторакальное эхокардиографическое исследование проведено методом двухмерной эхокардиографии, доплерэхокардиографии и цветным доплеровским сканированием и исследованием глобальной деформации левого желудочка, которая позволяет выделить пациентов с минимальным изменением функционирования миокарда с чувствительностью и специфичностью сопоставимой с результатами магнитно-резонансной томографии. Полученные в исследовании результаты продемонстрировали благоприятное влияние терапии эмпаглифлозином в течение 12-ти месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности на структурно-функциональные параметры сердца, включая систолическую функцию не только рутинно оцениваемого левого, но и правого желудочков.

Достоверность исследования также подтверждена достаточным объемом выборки, использованием современных комплексных и высокоинформативных методов статистического анализа, в том числе многофакторного, логистической регрессии, ROC-анализа, полностью решенными задачами, сформулированными в соответствии с поставленной целью, а также структурированным обсуждением полученных результатов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Полученные данные о положительном влиянии ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина на разные звенья патогенеза острой декомпенсации хронической

сердечной недостаточности с улучшением краткосрочного (госпитального) и среднесрочного (3 и 6 месяцев) прогноза, благоприятный профиль безопасности дают основания рекомендовать прием препарата с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при условии гемодинамической стабильности пациента. Также результаты работы позволили выявить основные факторы риска неблагоприятного исхода в этой группе больных: мужской пол, факт повторной декомпенсации в течение 6 месяцев до текущего ухудшения, изменение структурных параметров сердца (конечно-диастолического индекса левого желудочка, индексированной площади правого желудочка в диастолу).

Все это определяет практическую значимость проведенного исследования и имеет важное значение для развития научных исследований в области сердечной недостаточности в целом. Результаты исследования могут быть использованы в клинической деятельности врачей кардиологов и врачей терапевтов стационаров, осуществляющих оказание медицинской помощи этой категории пациентов с обеспечением последующей преемственности специалистов стационарного и амбулаторного звена.

На основании полученных результатов автором четко сформулированы практические рекомендации по повышению эффективности медикаментозного лечения и оценке прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, в связи с чем можно ожидать, что в арсенале врачей неотложной кардиологии появится дополнительная возможность улучшения клинического статуса и прогноза пациентов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность 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.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа изложена на 223 страницах машинописного текста, содержит 51 таблицу и 30 рисунков, которые в должной мере иллюстрируют представленную работу и облегчают восприятие научной информации. Диссертация включает введение, 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов), а также заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы, включающий 215 источников, из них 82 % зарубежных авторов.

Во введении автор убедительно обосновывает чрезвычайную актуальность, а также имеющиеся ограничения в лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на современном этапе, формулирует цель и задачи исследования, представляет основные положения, выносимые на защиту, приводит объективные факты, подтверждающие научную новизну работы, ее значимость для практического здравоохранения. Представляет сведения об апробации полученных результатов, выводов и уровня их внедрения, также в полной мере характеризует методологию исследования. Цель научного исследования четко обозначена.

Обзор литературы представляет собой актуальный анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор изложил данные аналитической оценки вопросов патогенеза острой декомпенсации сердечной недостаточности, механизма действия ингибиторов SGLT2, а также сформировал исчерпывающее представление о клинических, гемодинамических, метаболических эффектах эмпаглифлозина, аргументированно описывая влияние препарата на исходы заболевания у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Обозначены факторы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий после выписки из стационара по поводу декомпенсации, акцентировано внимание на наименее благоприятный период для этих больных.

Глава «Материал и методы исследования» содержит объективную характеристику клинического материала, дизайн исследования, а также

используемые в работе лабораторные, инструментальные методы диагностики и статистической обработки данных. При описании клинико-анамнестических характеристик пациентов детально изложены как наиболее часто встречающиеся, так и нетипичные, но значимые для данной выборки позиции (дефицит железа в анамнезе, вакцинация от COVID-19, перенесенная COVID-19 в анамнезе), наряду с медикаментозными факторами, детализированы и немедикаментозные, приведшие к декомпенсации хронической сердечной недостаточности (несоблюдение водного режима, прием нестероидных противовоспалительных препаратов). В то же время в главе не отражена методика определения растворимого тромбомодулина, изучаемого в последующем.

Третья глава содержит результаты собственного исследования. Убедительно доказана возможность и целесообразность раннего использования эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с реализацией плеотропных протективных эффектов в течение 12 месяцев терапии, что позволяет оптимизировать исходы у данной сложной категории пациентов. Выявлены благоприятные влияния эмпаглифлозина на показатели углеводного обмена вне зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа через 3 месяца терапии, на маркеры общего и абдоминального ожирения через 12 месяцев исследования. В заявленный период наблюдения отмечен нефропротективный эффект за счет увеличения фильтрационной функции почек, снижения мочевины и удержания в референсном диапазоне маркеров почечного повреждения (липокалина-2 и интерлейкина-18). Продемонстрирована положительная динамика концентрации маркера миокардиальной дисфункции (NT-proBNP) через 3 месяца, а также структурно-функциональных параметров сердца в виде улучшения сократительной функции миокарда, сдерживания темпов дилатации камер сердца и гипертрофии миокарда в течение годового периода наблюдения. В итоге пациенты основной группы 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.

В главе «Обсуждение результатов собственного исследования» автором приведено полноценное обсуждение полученных данных с учетом современного

состояния проблемы с акцентом на клиническое значение результатов диссертационного исследования.

В разделе «Заключение» автор систематизирует полученные данные и соотносит ее с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов собственных исследований и полностью отражают содержание работы в соответствии с целью и задачами, поставленными в работе.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями ГОСТ, написаны грамотным литературным языком. Содержание автореферата отражает основные положения выполненного исследования.

Значимых и принципиальных замечаний к структуре работы и ее содержанию нет. При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов дискуссионного характера:

1. Среди признаков гемодинамической нестабильности Вы не указываете отсутствие увеличения дозы внутривенно вводимого диуретика в течение 6 часов до рандомизации (согласно протоколу EMPULSE) – такие пациенты включались в исследование?
2. В критерии невключения входит изолированная правожелудочковая недостаточность – Вы считаете, что эмпаглифлозин не будет эффективен у данной категории пациентов?
3. Прокомментируйте, пожалуйста, соотношение включенных пациентов с сердечной недостаточностью: сколько было лиц с *de novo* и с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности?
4. Проводился ли отдельный анализ изучаемых точек у пациентов, принимающих 10 и 25 мг эмпаглифлозина?
5. С чем связана различная приверженность к приему эмпаглифлозина в изучаемых группах на амбулаторном этапе наблюдения? Все пациенты основной группы продолжали прием эмпаглифлозина и лишь 18 из 46 пациентов группы сравнения.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленная на соискание



учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке клинических, гемодинамических, метаболических эффектов эмпаглифлозина и влияния на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, имеющей значение для развития медицины.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Цыганкова Оксана Васильевна

6 ноября 2024г

Подпись д.м.н. Цыганковой О.В. подтверждаю.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, +7 (383) 222-32-04, rector@ngmu.ru.



Подпись заверяю  
6 ноября 2024г.  
Цыганкова Оксана Васильевна

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Голубовской Дарьи Петровны, представившей диссертацию на тему: «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный 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, тел. 8 (3842) 643-308

Фамилия Имя Отчество	Граждан- ство	Место основной работы /с указанием организации, министерства, ведомства, города/ должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защита диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Адрес рабочей электронной почты, телефон	Основные публикации в соответствующей сфере исследования в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
Цыганкова Оксана Васильевна	гражданин Российской Федерации	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией	доктор медицинских наук по специальности кардиология – 14.01.05., эндокринология – 14.01.02.;	доцент	8 (383) 222-32- 04 rector@ngmu.ru	1. Цыганкова, О. В. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангитензиновых рецепторов- неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 146–152. 2. Цыганкова, О. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы / О. В. Цыганкова, В. В. Веретюк // Российский кардиологический журнал – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 81–92. 3. Потенциальные новые точки приложения ингибиторов SGLT2 у

	факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей			<p>пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и анемией (обзор литературы) / О. В. Цыганкова, О. В. Тимощенко, О. В. Тузовская, Л. Д. Латынцева, К. Ю. Николаев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42, № 6. – С. 4–14.</p> <p>4. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки / О. В. Цыганкова, Н. Е. Евдокимова, В. В. Верстюк, Л. Д. Латынцева, А. С. Аметов // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 535–547.</p> <p>5. Цыганкова, О. В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры / О. В. Цыганкова, Н. Е. Евдокимова, Л. Д. Латынцева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 22–29.</p>
--	---	--	--	--

Ученый секретарь федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Осипенко Марина Федоровна

6 ноября 2024г

