

РАБОТЫ НА КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
В РАМКАХ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

г. Новосибирск, 13–14 октября 2022 г.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-292-295

Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов  
с острой сердечной недостаточностью

Д.П. Голубовская, И.Р. Олейник, В.Н. Каретникова

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Кемерово, Россия

Сердечная недостаточность (СН) — одна из серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения во всем мире, которая охватывает более 26 млн человек [1]. Имеющиеся в настоящее время данные о том, что глифлозины улучшают прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой [2, 3] и сохранной фракцией выброса (ФВ) [4], независимо от статуса углеводного обмена, позволяют предположить потенциальную пользу от приема глифлозинов у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). В отличие от ХСН, на современном этапе отсутствует доказательная база эффективности терапии, улучшающей исходы при ОСН. Наиболее часто острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) в анамнезе у пациента свидетельствует о неблагоприятном прогнозе с дальнейшим прогрессированием ХСН, ухудшением качества жизни и сокращением ее продолжительности [5]. Рецидивы ОДСН приводят к истощению функциональных резервов организма без возможности возврата к их исходному состоянию, в этой связи данная категория пациентов требует повышенного внимания. Возможность сократить продолжительность острого состояния, воздействовать на протекцию жизненно важных систем организма, снизить риски повторных госпитализаций и смертности от СН составляет основу высокоэффективного лечения таких пациентов.

**Цель.** Оценить клинические, гемодинамические, метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с ОСН.

**Материал и методы.** В исследование включены 33 пациента, поступивших с диагнозом ОСН [5], из них 25 (75,8 %) мужчин, 8 (24,2 %) женщин, возраст 63 [53; 67] года. Критериями

включения в исследование были: ОСН, впервые возникшая (*de novo*), либо острая декомпенсация ХСН, возраст от 18 до 85 лет, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: ОСН по причине острого коронарного синдрома, некардиогенный отек легких, тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий, онкологические заболевания, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сахарный диабет (СД) 1 типа, ранее прием глифлозинов/агонистов глюкагоноподобного пептида-1, беременность, тяжелая неврологическая патология.

Все участники исследования подписывали информированное согласие, протокол его проведения одобрен ученым советом и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 274 заседания от 27.10.2021).

Пациенты были разделены на две группы: основная группа ( $n = 23$ ) весь период наблюдения принимала эмпаглифлозин в суточной дозе 10–25 мг дополнительно к базисной терапии, группа контроля ( $n = 10$ ) — назначенную терапию без глифлозинов. Период наблюдения в настоящий момент составил 3 месяца и включал три контрольные точки: первые сутки госпитализации, 7–12-е сутки, 3 месяца наблюдения. Во всех контрольных точках проводилась оценка клинико-anamnestических, антропометрических данных, а также эффекта от принимаемой терапии.

Применялись стандартные методы статистического анализа. Для описания центральных тенденций использован расчет медианы и интерквартильного размаха ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). U-критерий Манна — Уитни или метод Колмо-

горова — Смирнова применялись для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, критерий Краскела — Уоллиса — для сравнения независимых групп, критерий Вилкоксона — для оценки значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке, критерий Фишера с двухсторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йейтса — для анализа различий частот в двух независимых выборках; уровень значимости  $p$  принимался менее 0,05.

**Результаты.** При оценке портрета пациента с ОСН обращает на себя внимание наличие в анамнезе СД 2 типа у 24,2 % пациентов. В общей выборке с хронической болезнью почек в анамнезе было 30,3 % больных, с ожирением — 54,5 %, анемия встречалась у 36,4 %, при этом всего у 24,2 % участников проводился скрининг дефицита железа, больше половины больных были не обследованы по данному показателю. Более подробная информация представлена в табл. 1. Из 14 больных, имеющих показания для ТС, 61 % составляла основная группа. При поступлении пациенты имели следующие фенотипы: теплый и влажный — 93,9 %, холодный и влажный — 6,1 %. Более подробная клиническая картина острого состояния представлена в табл. 2.

ИМТ существенно не различался в обеих группах при поступлении ( $p = 0,089$ ). В госпитальный период, на момент 2-й точки, ИМТ в динамике достоверно снизился как у пациентов на фоне приема эмпаглифлозина, с 32 [28,4; 34,6] до 30 [26,2; 31,9] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,00003$ ), так и у не принимающих препарат, с 27,6 [24,2; 31,6] до 24 [23,7; 29] кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,008$ ), при этом статистической разницы между группами не прослеживалось ( $p = 0,102$ ). При оценке динамики ИМТ по трем точкам внутри каждой группы только в основной была достоверная динамика ИМТ ( $p = 0,00005$ ). Учитывая, что в основной группе происходит непрерывное динамическое снижение ИМТ в течение трех месяцев, в отличие от группы контроля, можно предположить, что при большей выборке пациентов можно увидеть достоверную разницу между двумя группами. В 1-й контрольной точке в основной группе показатель ОТ/ОБ составлял 2,13 [2,02; 2,240], что выше по сравнению с группой контроля — 1,855 [1,68; 2,180]. Несмотря на то что к моменту выписки у пациентов основной группы отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) значительно больше ( $p = 0,009$ ), чем в группе контроля, на всех трех контрольных точках в группе пациентов на эмпаглифлозине оно достоверно снижалось ( $p = 0,00001$ ), а у больных, не принимающих эмпаглифлозин,

Таблица 1

## Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ОСН

Показатель	Значение, $n$ (%)
Заболевание ЩЖ есть	3 (9,1)
Заболевания ЩЖ нет	30 (90,9)
Синусовый ритм	24 (72,7)
Ритм ФП/ТП	9 (27, 3)
СН <i>de-novo</i>	3 (9,1)
Декомпенсированная ХСН	30 (90,9)
Генез ХСН	
Генез ХСН — ИБС	21 (63,6)
Генез ХСН — ДКМП	3 (9,1)
Генез ХСН — ГКМП	1 (3)
Генез ХСН — ВПС/ППС	2 (6,1)
Генез ХСН — вторичная КМП	1 (3)
Генез ХСН — НРС/блокады	2 (6,1)
Эпизоды декомпенсации ХСН в анамнезе за последние 6 месяцев	13 (39,4)
Генез ОСН	
Генез ОСН — несоблюдение водного режима	11 (33,3)
Генез ОСН — несоответствующая терапия	10 (30,3)
Генез ОСН — легочные инфекции	8 (24,2)
Генез ОСН — недостаточный комплаенс	7 (21)
Генез ОСН — несоблюдение рекомендаций	6 (18,2)
Генез ОСН — пороки сердца	5 (15,2)
Генез ОСН — прием запрещенных препаратов	4 (12)
Генез ОСН — неконтролируемая гипертония	3 (9,1)
Генез ОСН — НРС/блокады	3 (9,1)
Генез ОСН — анемия тяжелая/средняя	3 (9,1)
Генез ОСН — инфекционные заболевания	1 (3)
Генез ОСН — злоупотребление алкоголем	1 (3)
Имеются показания для ТС	14 (54,5)

*Примечание.* ЩЖ — щитовидная железа; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ВПС — врожденный порок сердца; ППС — приобретенный порок сердца; КМП — кардиомиопатия; НРС — нарушения ритма сердца; ТС — трансплантация сердца.

Таблица 2  
Клиническая картина пациента с ОСН  
в первые сутки госпитализации

Показатель	Значение, n (%)
Периферические отеки	29 (87,9)
Ортопноэ	28 (84,8)
Ослабленное дыхание в нижних отделах легких	24 (72,7)
Отрицательный гидробаланс (преобладание выведения жидкости над поступлением)	23 (69,7)
Асцит	21 (63,6)
Хрипы в легких	19 (57,6)
Потребность в кислороде	19 (57,6)
Тахикардия	16 (48,5)
Ритм галопа	15 (45,5)
Олигурия	5 (15,2)
Гипотония/низкое пульсовое артериальное давление	4 (12,1)
Похолодание конечностей	2 (6,1)
Печеночная недостаточность	0 (0)
Нарушение сознания	0 (0)
Нитевидный пульс	0 (0)

не изменялось ( $p = 0,183$ ). Это доказывает положительное влияние препарата на висцеральное ожирение.

Систолическое АД (сАД) в госпитальный период имеет тенденцию к уменьшению в обеих группах: на фоне эмпаглифлозина – со 140 [120; 160] до 120 [110; 130] мм рт. ст., без эмпаглифлозина – со 141 [110; 160] до 110 [90; 120] мм рт. ст. Динамика в снижении сАД в госпитальном периоде более выражена в группе пациентов без эмпаглифлозина ( $p = 0,030$ ), что свидетельствует о безопасном и мягком влиянии препарата на АД. Также на фоне приема препарата отсутствовали случаи гипотонии.

Динамика гидробаланса оценивалась анализом в нескольких контрольных точках: 2-, 3-, 5-, 7-е сутки, 7–12-е сутки (день 2-й точки), день выписки. У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, динамика была достоверно значимая ( $p = 0,008$ ) по сравнению с группой контроля ( $p = 0,487$ ). При сравнении каждой точки гидробаланса между двумя группами наблюдения ( $n = 23$  и  $n = 10$ ) значимых различий не было ( $p > 0,05$ ). Средние сроки госпитализации в группе пациентов, принимающих эмпаглифлозин (9 [7; 14] суток), и в группе сравнения (9,5 [8; 13] суток) не имели статистической разницы ( $p = 0,531$ ). Доза парентерального диуретика

(фуросемид) в госпитальный период (оценка точек в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 7–12-е сутки) значимо снижалась в группе пациентов, которые получали эмпаглифлозин ( $p = 0,0035$ ), в группе сравнения – незначительно ( $p = 0,061$ ).

Летальный исход отмечен у 21 % включенных в исследование пациентов в течение трех месяцев наблюдения, все случаи смерти связаны с сердечно-сосудистыми причинами. 28,6 % включенных, от общего числа пациентов с летальным исходом ( $n = 7$ ), скончались в госпитальный период, 6 % – от общей выборки ( $n = 33$ ). Частота повторных госпитализаций составила 18 %. Оперативным вмешательствам (имплантация электрокардиостимулятора, дефибрилятора и ТС) подверглись 15 % пациентов. Во время сравнения таких показателей первичной конечной точки, как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и частота повторных госпитализаций после выписки, достоверных различий между группами не обнаружено ( $p = 0,352$  и  $p = 0,363$  соответственно).

Осложнений (гипогликемия, гипотония, генитальные инфекции, инфекции мочеполовой системы, кетоацидоз, крапивница, спонтанные переломы, ампутация нижних конечностей, острое повреждение почек) на фоне приема эмпаглифлозина за весь период наблюдения не было.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о потенциальных метаболических (динамика отношения ОТ/ОБ, ИМТ), гемодинамических (плавное влияние на сАД) и диуретических эффектах эмпаглифлозина. Положительное влияние на гидробаланс и благоприятный профиль безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОСН позволяет рассматривать данный препарат как эффективное дополнение к основной терапии.

## Литература

1. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J., Chioncel O., Greene S.J., Vaduganathan M., Nodari S., Lam C.S.P., Sato N., Shah A.N., Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (12): 1123–1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

3. Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. *Международ. журн. сердца и сосуд. заболеваний*, 2020; (8): 38–49. doi: 10.15829/2311-1623-8-27
4. Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Dohner W., Haass M., Komajda M., Miller A., Pehrson S., Teerlink J.R., Schnaidt S., Zeller C., Schnee J.M., Anker S.D. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial. *Circulation*, 2021; 144 (16): 1284–1294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбаева Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галевич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*, 2018; 58 (6S): 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-295-296

## Лептинорезистентность и кардиоваскулярный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда

Е.Е. Горбатовская

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
г. Кемерово, Россия

В настоящее время роль лептинорезистентности (ЛР) при сердечно-сосудистых заболеваниях неоднозначна и противоречива. Ряд исследований демонстрирует, что гиперлептинемия, один из маркеров ЛР, позволяет прогнозировать острые сердечно-сосудистые события независимо от традиционных факторов риска. Повышение уровня лептина также связано с серьезными неблагоприятными сердечными событиями в краткосрочной перспективе. Однако другие исследования не смогли подтвердить эту связь или даже продемонстрировали обратную зависимость. Противоречивые результаты можно объяснить различиями исследуемых групп по возрасту, полу, тяжести ИБС, продолжительности наблюдения, а также отсутствием контроля за процентом жировой массы у пациентов.

**Цель.** Оценить частоту выявления и прогностическую значимость лептинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В исследование включены 100 мужчин (возраст  $60,25 \pm 1,11$  года) с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. ЛР верифицировали на 1-е и 12-е сутки ИМ с помощью расчета индекса свободного лептина (ИСЛ) как отношения концентрации лептина к концентрации растворимого рецептора к лептину, умноженное на 100. В зависимости от полученных значений ИСЛ пациенты были разделены на две группы — с наличием ЛР и без ЛР. Прогноз оценивали в раннем госпитальном периоде ИМ.

**Результаты.** На 1-е и 12-е сутки заболевания уровень свободного лептина у пациентов с ИМ составил 11,6 [6,6; 20,5] и 11,5 [5,4; 13,9] нг/мл, содержание рецептора лептина — 40,8 [28,8; 46,1] и 34,8 [27,1; 46,6] нг/мл соответственно. ИСЛ на 1-е сутки ИМ равнялся 32,7 [14,3; 70,5], на 12-е — 31,9 [16,2; 64,5]. Частота выявления ЛР в госпитальном периоде ИМ составила 65 %.

Наличие ЛР у пациентов с ИМ было ассоциировано с наличием факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия, курение, наследственная отягощенность по ИБС. Пациенты обеих групп имели избыточную массу тела, однако статистически значимых различий в величине индекса массы тела между группами пациентов не наблюдалось.

При оценке выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале Gensini установлено, что у пациентов с наличием ЛР она больше, чем у больных без ЛР ( $p = 0,03$ ). ЛР при ИМ чаще ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла, с большей степенью повреждения кардиомиоцитов и нарушением функции левого желудочка, о чем свидетельствует более высокое максимальное содержание кардиоспецифических маркеров (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, тропонин) и натрийуретического пептида.

Для пациентов с наличием ЛР характерны более частое развитие рецидива ИМ, ранней постинфарктной стенокардии, нарушения ритма