

**ФГБОУ ВО
«ДонГМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

**ДАПАГЛИФЛОЗИНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СОЧЕТАННОЙ С
МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ И ДЕПРЕССИВНЫМИ
НАРУШЕНИЯМИ, У БОЛЬНЫХ С
ОПЕРИРОВАННЫМИ КЛАПАННЫМИ ПОРОКАМИ
СЕРДЦА**

**Налётова Е.Н., Налётова О.С.,
Лаптева Н.А., Алесинский М.М.,
Налётов С.В.**



По информации ВОЗ распространенность ХСН в мире составляет около 64 млн. человек.

В России этот показатель составляет 12,35 млн. человек.

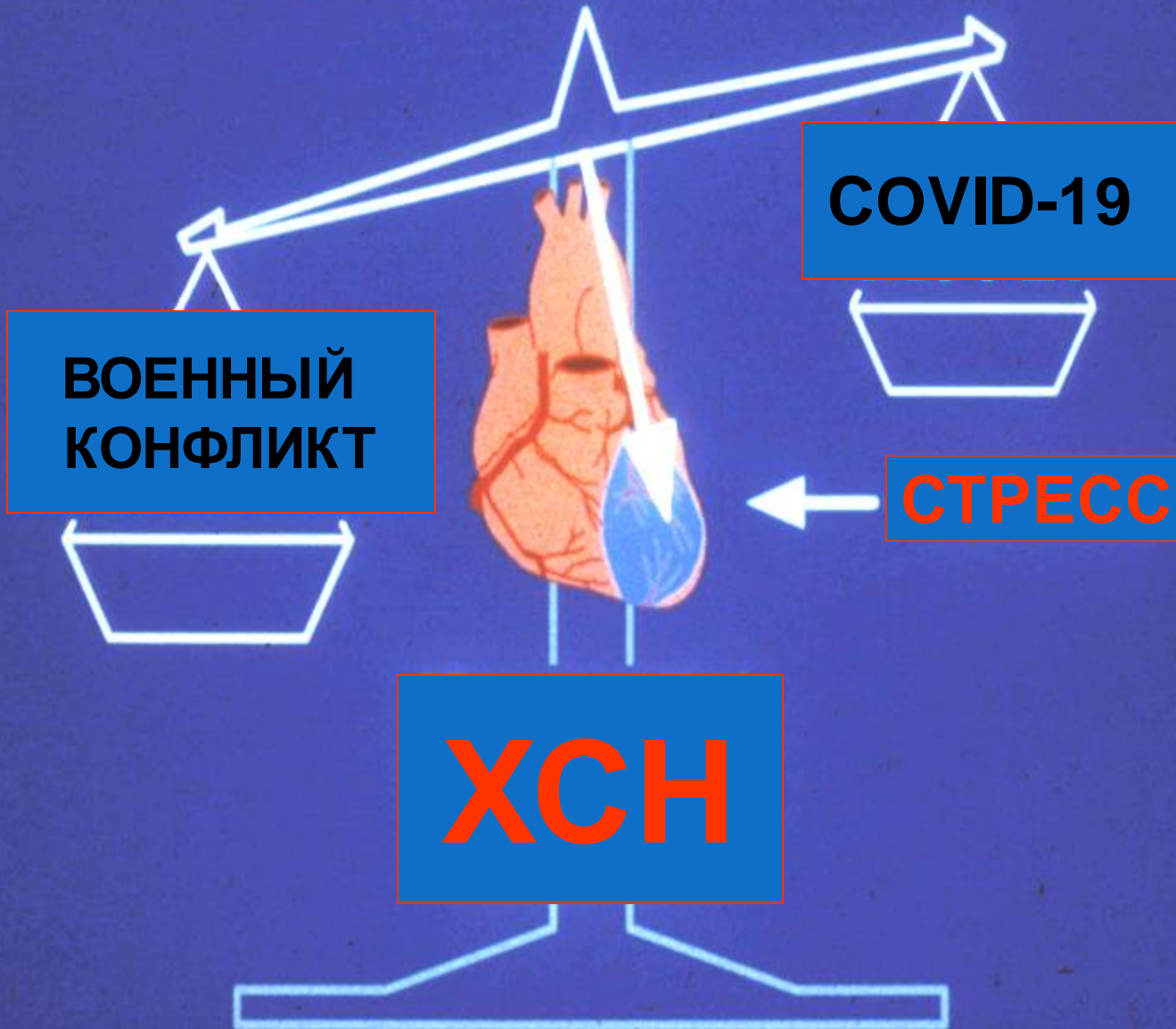
Заболеваемость ХСН за последние 10 лет увеличилась на 25%.

На долю ревматических пороков сердца (РСП) как причины ХСН приходится от 18% до 41%

- **Все РСП способствуют развитию ХСН, которая проявляется как в дооперационном, так и в послеоперационном периодах.**
- **Метаболические нарушения у больных с ХСН, в частности инсулинорезистентность, способствуют прогрессированию ХСН и сокращают продолжительность жизни таких пациентов.**

Современные представления о патогенезе ХСН способствовали созданию новых подходов к её фармакотерапии

- **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,**
- **блокаторы рецепторов АТ II,**
- **бета-адреноблокаторы,**
- **блокатор ангиотензиновых II рецепторов и неприлизина ингибитор валсартан/сакубитрил**



Цель исследования:

- **Обосновать целесообразность включения дапаглифлозина в комплексное лечение (фармако- и психотерапевтическое) хронической сердечной недостаточности, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями, у больных с оперированными клапанными пороками сердца.**

Дизайн исследования

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Больные с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III	226 больных	ОТСУТСТВИЕ ХСН
Нарушение обмена углеводов	132 выбыло	Балл по ШБ <10 или >19
ДЕПРЕССИЯ по ШБ от 10 до 19 баллов	94 ВКЛЮЧЕНО	СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ	РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НА 2 ГРУППЫ	ОТКАЗ ОТ УЧАСТИЯ

Реализация этапа I

- оценка объективных и субъективных клинических проявлений ХСН (ОСКП ХСН);
- оценка Эхо-КГ показателей (конечный систолический объём левого желудочка – КСО ЛЖ, ударный объём левого желудочка – УО ЛЖ, фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ);
- оценка функционального состояния САС и РАС (экскреция НА с мочой, активность ренина плазмы крови и уровень альдостерона);
- оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (TN-pro BNP);
- оценка антропометрических показателей (индекс массы тела – ИМТ, объём талии – ОТ, окружность бёдер – ОБ, рассчитывали соотношение объём талии / окружность бёдер – ОТ / ОБ).

Реализация этапа I

В ходе этапа I пациенты самостоятельно заполняли
опросники:

- опросник «Донбасский синдром» (ОДС) – для выявления причин ситуационной депрессии;
- «Факторы стрессогенности COVID-19» (ФС COVID-19);
- шкала Мориски-Грина (ШМГ) – для оценки уровня комплаентности;
- оценка показателей качества жизни по опроснику (The Short Form-36, SF-36).

Распределение больных по группам

ЭТАП I

Включено
94
пациента
из 226



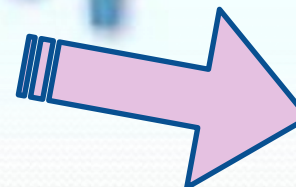
2 группа
n=48




ЭТАП II



1 группа
n=46



ЭТАП II



**ОБСУЖДЕНИЕ
РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

Группы пациентов	Средний возраст, лет, $X \pm m$	Мужчины Абс., $\% \pm m\%$	Женщины Абс., $\% \pm m\%$
1 группа (n=46)	53,1±1,3	22 (47,8±6,0)	24 (52,2±6,1)
2 группа (n=48)	52,7±1,4	23 (47,9±6,1)	25 (52,1±6,2)

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
ОСКП ХСН (баллы)	
-17,2±0,8	-17,3±0,9
КСО ЛЖ (мл)	
82,1±3,2	84,6±3,4
УО ЛЖ (мл)	
60,7±2,4	59,2±2,2

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
TN-proBNP (пг/мл)	
231,6±9,4	246,3±10,7
Гликемия натощак, ммоль/л	
5,84±0,02	5,87±0,02
Гликемия через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л	
8,01±0,02	8,08±0,02

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
Инсулин плазмы крови, мкЕд/мл	
18,45±0,57	18,61±0,53
Индекс HOMA-IR	
4,8±0,1	4,9±0,1
Показатель HbA1c (%)	
5,73±0,03	5,79±0,02

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
Индекс массы тела (кг/м²)	
32,1±0,3	32,5±0,3
Объем талии (см)	
105,6±2,0	106,1±2,2
Окружность бёдер (см)	
110,2±1,2	112,5±1,2

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

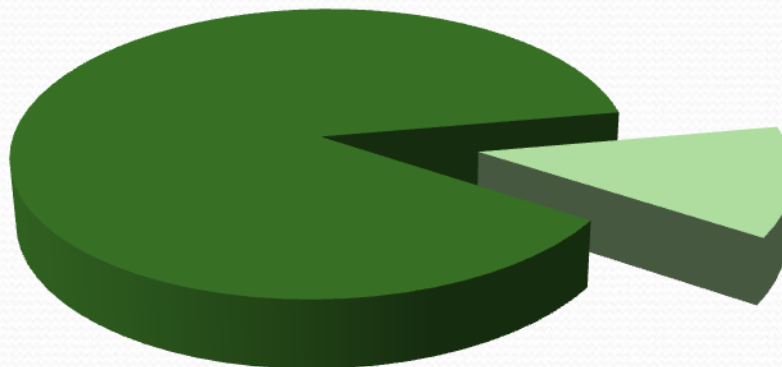
1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
Показатели экскреции НА с мочой (нмоль/сут)	
631,6±19,2	664,3±20,7
Показатели АРП (нг/мл/час)	
6,4±0,1	6,6±0,2
Показатели уровня альдостерона в плазме крови (пкмоль/л)	
206,3±6,9	208,2±7,2

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
Показатели депрессии по ШБ (баллы)	
15,3±0,3	15,1±0,3
ФС COVID-19	
22,2±0,4	21,8±0,3
Показатели комплаентности по ШМГ (баллы)	
2,1±0,1	2,0±0,1

ВЕРИФИКАЦИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

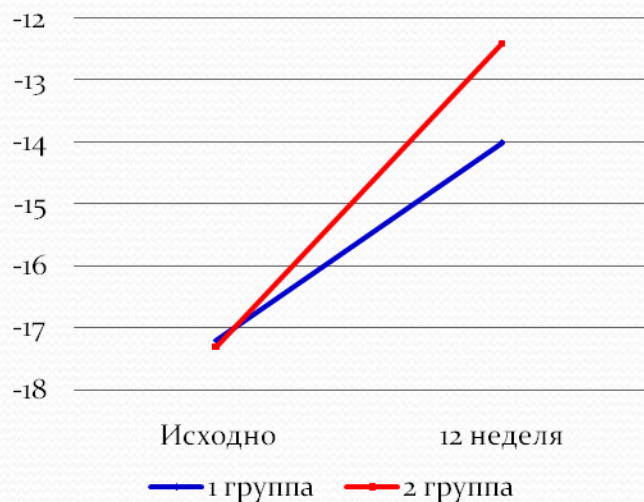
У 83-х больных
(88,3±3,5, %)
был подтвержден
сопутствующий
диагноз
«расстройство
адаптации»
(F43.2, МКБ-10)



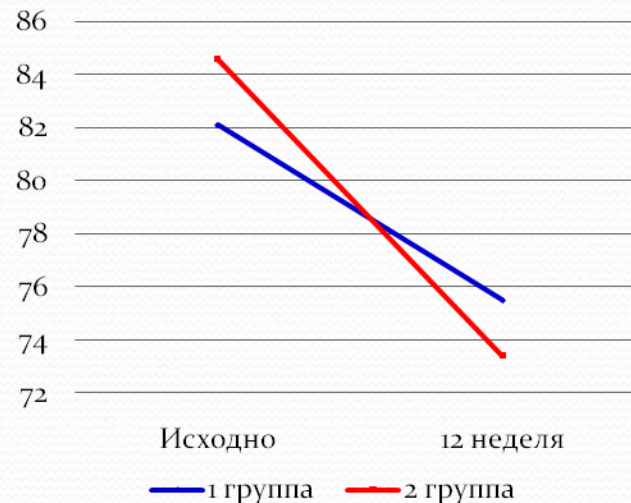
У 11-ти
пациентов
(11,7±0,3%)
было
установлено
наличие
«депрессивного
состояния
вследствие
физической
болезни» (F06.8,
МКБ-10).

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОСКП ХСН, И ЭХО-КТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХОДЕ II ЭТАПА

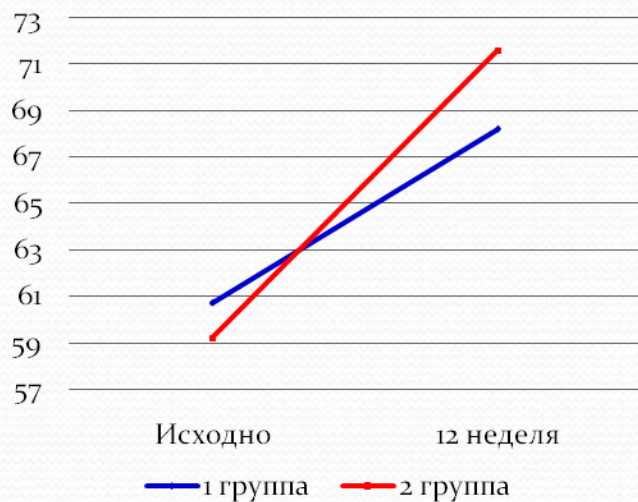
ОСКП ХСН (баллы)



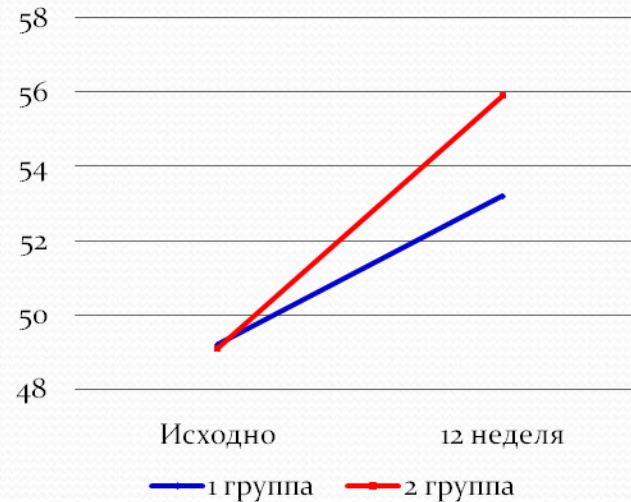
КСО ЛЖ (мл)



УО ЛЖ(мл)

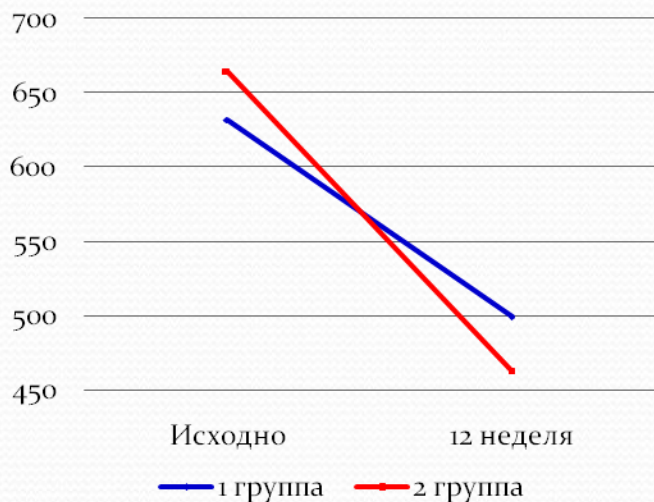


ФВ ЛЖ(мл)

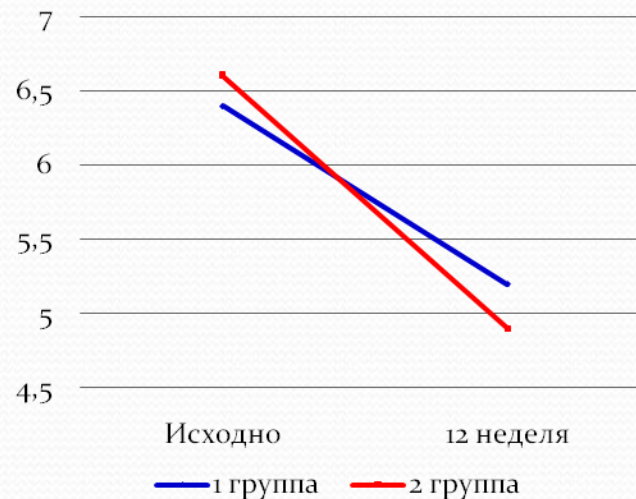


ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ САС и РАС В ХОДЕ II ЭТАПА

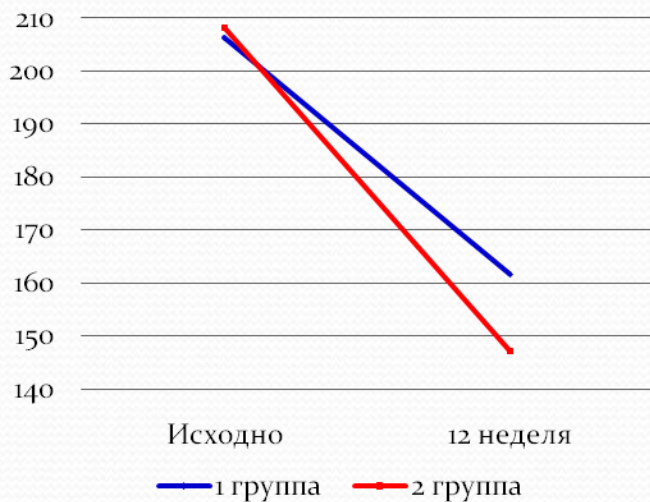
Экскреция НА с мочой (нмоль/сут)



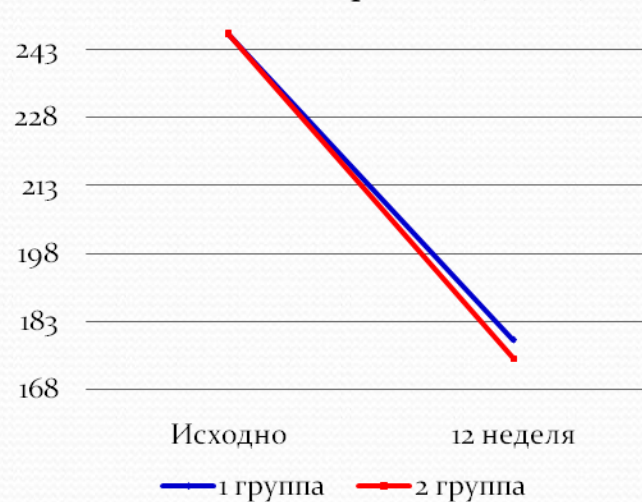
АРП (нг/мл/час)



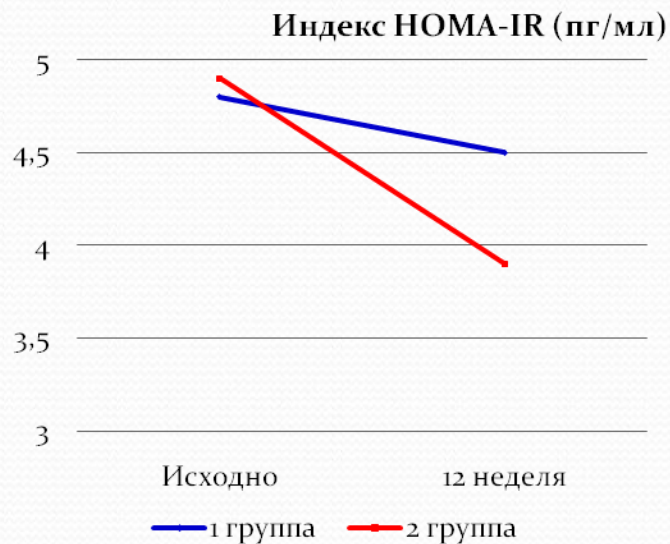
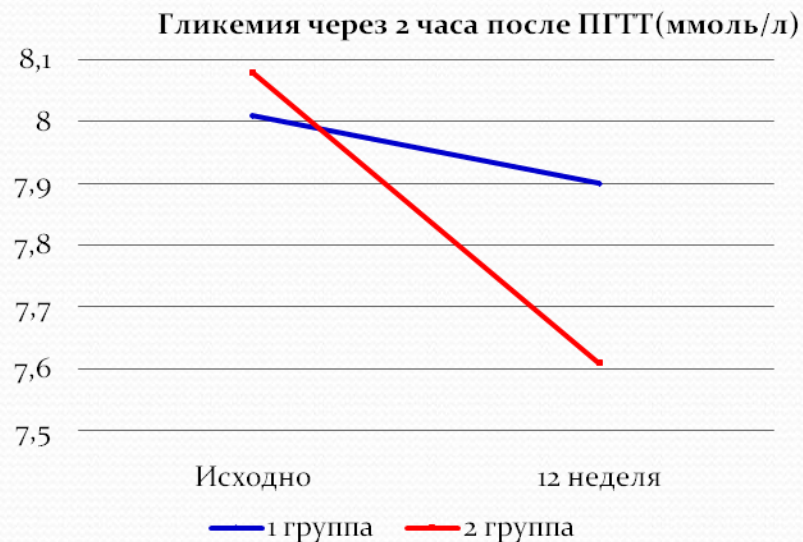
Альдостерон (пкмоль/л)



TN-proBNP (пг/мл)



ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ХОДЕ II ЭТАПА

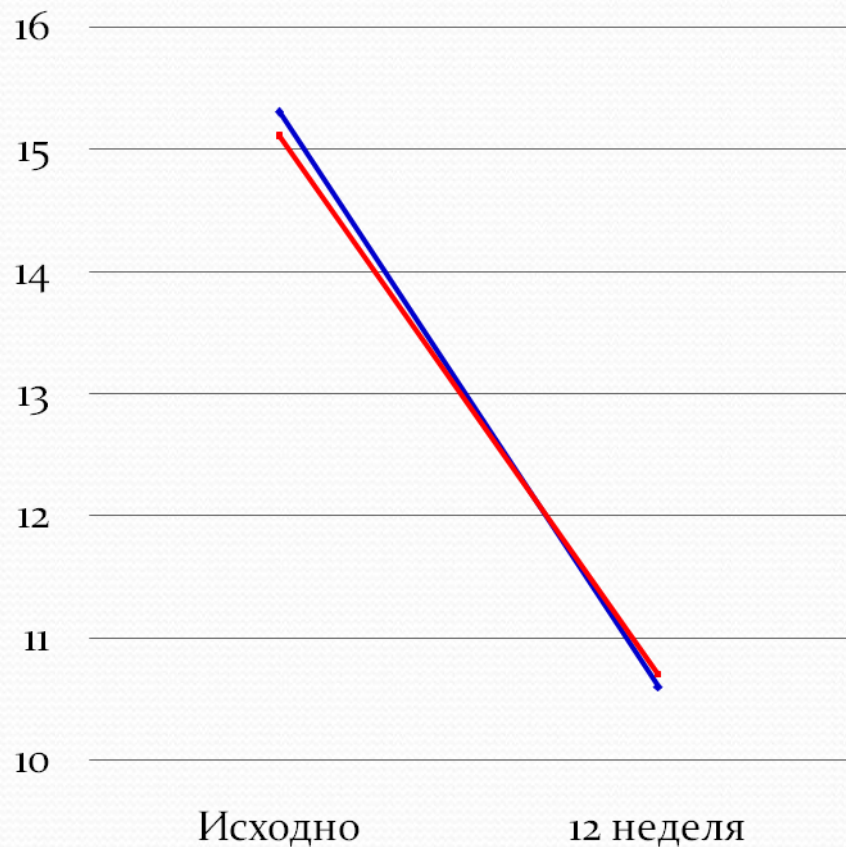


ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ХОДЕ II ЭТАПА

1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
Изменение ИМТ, (95% ДИ)	
-0,42 (-0,51÷0,32)	-1,95 s (-2,04÷ -1,86)
Изменение ИМТ, (95% ДИ)	
-0,7 (-1,7÷0,3)	-2,5 s (-3,6÷ -1,4)

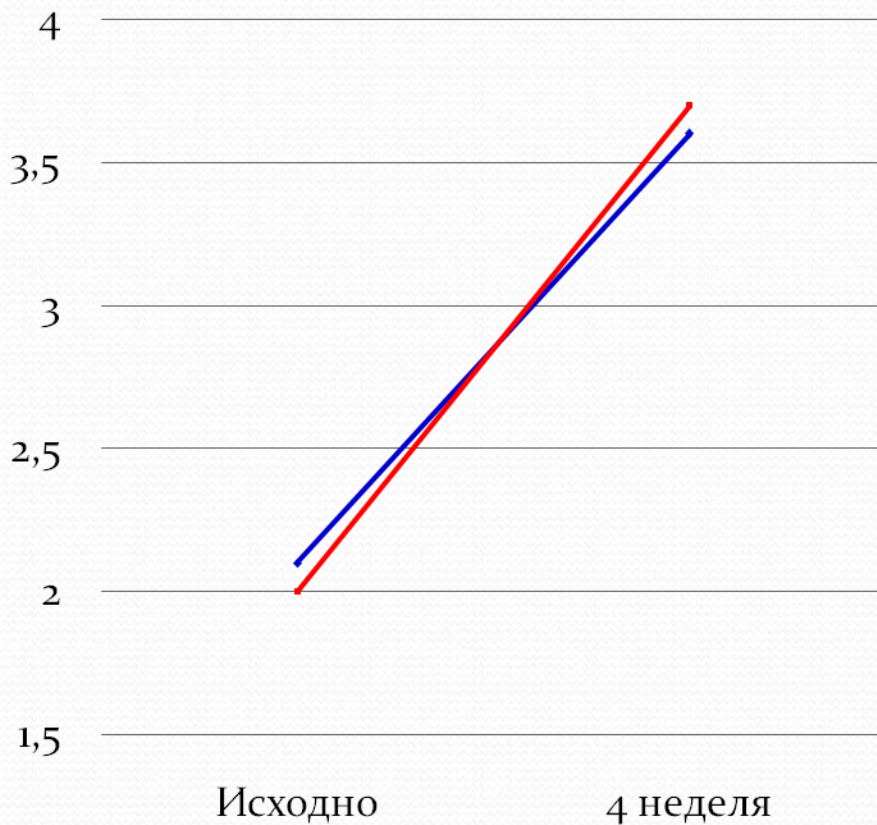
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕПРЕССИИ И КОМПЛАЕТНОСТИ В ХОДЕ II ЭТАПА

ШБ (баллы)



— 1 группа — 2 группа

ШМГ (баллы)



— 1 группа — 2 группа

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

физическое функционирование

с $51,8 \pm 2,6$ до $59,7 \pm 3,0^*$

ролевые ограничения вследствие физических проблем

с $51,7 \pm 2,6$ до $60,3 \pm 2,9^*$

восприятие общего состояния здоровья

с $56,7 \pm 2,3$ до $65,2 \pm 3,2^*$

энергичность / жизнеспособность

с $56,2 \pm 3,0$ до $66,3 \pm 3,1^*$

социальное функционирование

с $49,6 \pm 2,4$ до $60,0 \pm 3,1^*$

ролевые ограничения вследствие эмоциональных

проблем

с $42,9 \pm 2,5$ до $55,8 \pm 2,6^*$

психическое здоровье

с $49,6 \pm 2,5$ до $58,7 \pm 2,8^*$

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ХОДЕ II ЭТАПА



**Отсутствие значимых изменений
со стороны гематологических
показателей**



**Отсутствие значимых изменений
биохимических показателей крови и
показателей минерального обмена**



**Переносимость лечения
преимущественно на «хорошо»**



ВЫВОДЫ:

- У больных с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, проживающих на Донбассе, в $41,6 \pm 1,2$, % случаев выявляются метаболические нарушения, которые проявляются повышением показателей: гликемии натощак до $5,85 \pm 0,02$ ммоль/л; гликемии через 2 часа после ПГТТ до $8,04 \pm 0,02$ ммоль/л; Hb1Ac до $5,73 \pm 0,03$ %. Для данного контингента больных характерны депрессивные нарушения («расстройство адаптации» у $88,3 \pm 3,5$ % пациентов и «депрессивное состояние вследствие физической болезни» у $11,7 \pm 0,3$ %), что проявляется наличием ситуационной депрессии (средний балл по ШБ – $15,2 \pm 0,3$).

Для больных с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями, характерны: выраженные проявления ХСН (ОСКП ХСН $-17,2 \pm 0,9$ баллов), ухудшение показателей центральной гемодинамики (КСО ЛЖ $83,3 \pm 3,3$ мл; УО ЛЖ $59,9 \pm 2,3$ мл; ФВ ЛЖ $49,2 \pm 1,9\%$); высокий уровень TN-proBNP – $238,9 \pm 10,7$ пг/мл; наличие ИР (уровень инсулина плазмы крови $18,53 \pm 0,55$ мкЕд/мл; индекс НОМА-IR $4,8 \pm 0,1$; ожирение II степени (ИМТ $32,3 \pm 0,3$ кг/м²; ОТ $105,8 \pm 2,1$ см; ОБ $111,3 \pm 1,2$; ОТ/ОБ $0,94 \pm 0,2$); гиперактивация САС и РАС (экскреция НА с мочой $647,95 \pm 19,7$ нмоль/сут; АРП $6,5 \pm 0,1$ нг/мл/час; альдостерон в плазме крови $207,3 \pm 7,0$ пкмоль/л); низкий уровень приверженности лечению (ШМГ $2,1 \pm 0,1$ балла). Формирование депрессивных нарушений обусловлено воздействием причин социального и военного характера (ОДС $7,2 \pm 0,2$ балла), а также пандемией COVID-19 (ФС COVID-19 $22,0 \pm 0,4$ балла). Для этой когорты больных отмечается снижение КЖ по категориям: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а также «физические боли», «физическое функционирование», «психическое здоровье».

● Включение в состав стандартной терапии ХСН в рамках последних клинических рекомендаций дапаглифлозина (в дозе 10 мг в сутки) больным с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями (2-я группа) способствовало: достоверному ($p < 0,05$) снижению показателей обмена углеводов (гликемии натощак на $9,6 \pm 0,4\%$; гликемии через 2 часа после ПГТ на $8,3 \pm 0,3\%$); устранению ИР за счет достоверного ($p < 0,05$) снижения показателей инсулина плазмы крови (на $14,0 \pm 0,6\%$) и индекса НОМА-IR ($20,4 \pm 0,8\%$) и снижением антропометрических показателей: ИМТ ($\Delta_2 = -1,95$ (95% ДИ $-2,04 \Delta -1,86$) кг / м²; $p < 0,05$) и ОТ ($\Delta_2 = -2,5$ (95% ДИ $-3,6 \Delta -1,4$; $p < 0,05$)). У больных, которые получали только стандартную терапию ХСН в рамках последних клинических рекомендаций все изменения показателей обмена углеводов и антропометрических показателей недостоверны ($p > 0,05$).

• **Стандартная терапия ХСН в рамках последних клинических рекомендаций и терапия с дополнительным включением дапаглифлозина (в дозе 10 мг в сутки) у больных с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями устраняла гиперактивацию САС и РАС (снижение экскреции НА с мочой на $21,1 \pm 1,1\%$ и на $30,4 \pm 1,5\%$; АРП на $18,2 \pm 0,9\%$ и на $26,1 \pm 1,3\%$; уровня альдостерона на $21,6 \pm 1,1\%$ и на $29,3 \pm 1,5\%$, соответственно в 1-й и 2-й группах; $p < 0,05$ для всех показателей); способствовала снижению уровня TN-ргоBNP (на $23,1 \pm 1,2\%$ и $29,2 \pm 1,5\%$ соответственно в 1-й и 2-й группах; $p < 0,05$ для обоих показателей). У больных 2-й группы, которые в составе стандартной терапии ХСН в рамках последних клинических рекомендаций получали дополнительно дапаглифлозин (в дозе 10 мг в сутки), более эффективно, чем в 1-ой группе, снижались проявления ХСН (ОСКП ХСН до $-12,4 \pm 0,7$ баллов, $p < 0,05$); улучшались показатели центральной гемодинамики (снижение КСО ЛЖ на $13,3 \pm 0,5\%$ и УО ЛЖ на $20,9 \pm 0,8\%$; повышение ФВ на $13,8 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$ для всех показателей)**

● **Дополнительное использование психотерапевтических методов (аутотренинг + функциональная музыка) у больных с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями обеспечивало эффективное снижение ситуационной депрессии по ШБ ($70,7 \pm 3,5\%$ и $70,9 \pm 3,6\%$ соответственно в 1-й и 2-й группах; $p < 0,001$), но не обеспечивало достижения значения < 10 баллов (состояние «отсутствие депрессивных тенденций»), что определяет необходимость более продолжительного использования аутотренинга и функциональной музыки у данного контингента больных. Ежедневное ведение больными дневника пациента (учет приема ЛС) обеспечивало увеличение показателя комплаентности по ШМГ на $76,2 \pm 4,0\%$ – $85,0 \pm 4,1\%$ в сравнении с исходным ($p < 0,001$).**

- **Предложенный комплекс лечения (стандартная терапия ХСН в рамках последних клинических рекомендаций + дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки) больных с оперированными клапанными пороками сердца, ХСН ФК II-III, сочетанной с метаболическими и депрессивными нарушениями, эффективно повышает КЖ пациентов. Данный комплекс лечения безопасен и не вызывает существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ), показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора), переносится больными преимущественно на «хорошо».**



**Благодарим за
внимание!**