

На правах рукописи

САЙПУДИНОВА КАРИНА МАГОМЕДОВНА

**ВЛИЯНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ПРОЦЕССЫ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.20 Кардиология

3.1.25 Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна
Шария Мераб Арчилевич

Официальные оппоненты:

Васюк Юрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Седов Всеволод Парисович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Федерального государственного автономного бюджетного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_» _____ 2025 года в __ часов на заседании диссертационного совета, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardio.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто сосуществуют вместе, приводя к ухудшению клинического состояния пациентов и прогноза [Farmakis D. et al., 2020].

Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом.

ФП и ХСН у одного пациента представляют собой состояния, взаимно отягощающие прогноз друг друга и требующие комплексного подхода к ведению.

У пациентов впервые выявленной ФП на фоне ХСН отмечается более высокий риск неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами без нарушений ритма сердца [Ferreira J.P. et al., 2022].

ХСН и ФП имеют общие патофизиологические механизмы и неразрывно связаны между собой. Структурные и нейрогуморальные изменения при ХСН повышают вероятность развития ФП. ХСН, сопровождается дилатацией полостей сердца, увеличением размера левого предсердия (ЛП) и снижением его функции. Дилатация ЛП влияет на прогноз течения заболевания, обуславливая более частые рецидивы ФП [Michaud G.F. et al., 2021].

В свою очередь при ФП тахикардия приводит к нарушению диастолической и систолической функции, повышая риск развития ХСН. В патогенезе ФП значительную роль имеет структурное ремоделирование и нарушение сократительной функции миокарда, снижение сердечного выброса, которое способствует застойным явлениям в малом и большом круге кровообращения, усугубляя течение ХСН.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастом является «золотым стандартом» для исследования миокарда при ХСН. Этот метод обеспечивает высокоточную оценку морфологии и функции сердца, а также уникальную возможность неинвазивного анализа тканевых характеристик левого желудочка.

МРТ позволяет наиболее объективно изучить процессы динамики изменения размеров и сократимости миокарда на фоне применения лекарственных препаратов.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) заняли важное место в терапии ХСН [McDonagh T.A. et al., 2022], при этом интерес к их потенциальным преимуществам при ФП только растет [Anker S.D. et al., 2021; Zheng R.J. et al., 2022].

Недавние научные исследования, проведенные с использованием дапаглифлозина в контексте лечения ХСН, подтвердили его эффективность лечения ХСН. Установлено, что назначение дапаглифлозина снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, сокращает число госпитализаций и способствует улучшению качества жизни.

По данным литературы иНГЛТ-2 могут снижать частоту возникновения ФП, что было продемонстрировано как в отдельных исследованиях [Butt J. et al., 2021], так и в метаанализах с участием пациентов с ХСН, сахарным диабетом 2 типа (СД2) [Zelniker T.A. et al., 2020], хронической болезнью почек (ХБП).

Несмотря на то, что дапаглифлозин не является прямым антиаритмическим средством, исследования показывают, что он может снизить частоту и тяжесть ФП у пациентов ХСН. Его преимущества объясняются несколькими механизмами: снижением давления и объема левого предсердия, уменьшением растяжения предсердий и их фиброза; влиянием на сократительную способность сердца [Abu-Qaoud M.R. et al., 2023; Packer M. et al., 2020; Jhund P.S. et al., 2021].

Комплексная терапия ХСН позволяет остановить процессы ремоделирования миокарда и может способствовать уменьшению объемов сердца и повышению сократимости. Роль иНГЛТ-2 в активации процессов обратного ремоделирования у пациентов с ХСН и ФП в настоящее время не изучена.

Таким образом, изучение влияния терапии дапаглифлозином на процессы обратного ремоделирования у пациентов с ХСН и ФП является актуальной задачей.

Цель исследования

Определить влияние дапаглифлозина на показатели ремоделирования миокарда по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние терапии дапаглифлозином на клиническое течение хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и

фибрилляцией предсердий.

2. Определить влияние дапаглифлозина на сократимость левого желудочка и параметры ремоделирования миокарда у пациентов хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием.

3. Проанализировать динамику массы миокарда левого желудочка на терапии дапаглифлозином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

4. Провести сравнительный анализ сократимости миокарда, параметров ремоделирования и массы миокарда на фоне приема дапаглифлозина у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Научная новизна

Впервые было проведено сравнительное исследование влияния терапии дапаглифлозина в сравнении с отсутствием его назначения на клиническое течение заболевания, сократительную способность миокарда и динамику NT-proBNP у пациентов с хронической сердечной недостаточности и фибрилляцией предсердий;

На основании шестимесячного наблюдательного периода впервые изучено влияние терапии дапаглифлозина на параметры ремоделирования миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью;

В настоящей работе впервые выполнен анализ влияния терапии дапаглифлозина на массу миокарда левого желудочка, оцененную с помощью МРТ сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточности и фибрилляцией предсердий.

Теоретическая и практическая значимость

Продемонстрировано, что применение дапаглифлозина у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью способствует развитию процессов обратного ремоделирования сердца и улучшению сократительной способности миокарда, а также снижению концентрации NT-proBNP по сравнению с трехкомпонентной терапией сердечной недостаточности

Установлено, что применение дапаглифлозина в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий способствует увеличению сократительной способности миокарда по данным МРТ сердца.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Объектом исследования являлись пациенты с ХСНнФВ и ФП находившиеся на стационарном лечении в отделе заболевания миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Методология данного исследования выстроена согласно поставленным задачам. Проведено проспективное исследование применения дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ и ФП. Примененный комплекс исследовательских подходов отвечает актуальным требованиям к изучению сердечно-сосудистых заболеваний. Сведения обработаны с применением актуальных статистических подходов, благодаря чему удалось достигнуть высокой достоверности количественных и качественных показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение дапаглифлозина в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии с ХСНнФВ и ФП в течении 6 месяцев наблюдения способствует повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни, а также снижению концентрации NT-proBNP по сравнению с трехкомпонентной терапией АРНИ/иАПФ, бета-адреноблокаторами, АМКР.

2. У пациентов ХСНнФВ и ФП на фоне терапии дапаглифлозина получено повышение сократительной способности миокарда, а также снижение объемных и линейных показателей камер сердца по данным МРТ сердца по сравнению с группой пациентов, не получавших терапию дапаглифлозином.

3. Применение дапаглифлозина у пациентов с ХСНнФВ и ФП в течении полугодового периода наблюдения приводит к значимому снижению массы миокарда ($p=0,001$) как в динамике, так и по сравнению с отсутствием приема препарата

4. У пациентов ХСНнФВ и ФП применение дапаглифлозина способствует обратному ремоделированию сердца и статистически значимому улучшению сократительной функции способности миокарда по данным МРТ сердца вне зависимости от форм ФП.

Внедрение результатов в практику

Данные полученные в ходе исследования применяются в клинической практике при ведении пациентов с ХСН и ФП в отделениях заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выводов, полученных в ходе диссертационной работы, обеспечена включением в исследование достаточного числа пациентов с ХСН и ФП. Применение современных лабораторных и инструментальных методов диагностики гарантировало высокую точность и надежность полученных данных. Проведен комплексный анализ, который подтверждает научные утверждения, рекомендации и выводы работы. Основные результаты и выводы диссертации основываются на детальном изучении исходных данных и их статистической обработке, что повысило значимость работы.

Полученные исследователем данные были представлены и обсуждены на передовых российских кардиологических конгрессах и конференциях, в числе которых: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 6-8 июня 2023г Москва;

VI Международной конференции Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024» 16-17 октября 2024г.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 03 июня 2025 года (протокол № 1/2025).

Личный вклад автора

Автором был разработан план научного исследования, проведен глубокий анализ и систематизация литературных данных. Автор лично сформировала выборку пациентов с

ХСН и ФП для включения в исследование. В течении шести месяцев проводила динамическое наблюдение пациентов, как в стационарных условиях, так и в амбулаторной практике.

Автор лично участвовала в выполнении МРТ сердца с отсроченным контрастированием, последующей обработке и анализе изображений для всех участников исследования. Также ею была создана специализированная электронная база данных и проведен статистический анализ.

Интерпретация результатов работы позволило успешно завершить диссертационное исследование, а также публикации статьей в журналах входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации

Публикации

Основные результаты работы отражены в 5 публикациях, включая 3 научные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов»), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 20 рисунками. Список литературы включает как 11 отечественных, так и 112 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Данное исследование проведено на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России (протокол № 282 заседания Комитета от 03 октября 2022 г.). В проспективном исследовании принимали участие 60 пациентов с ХСНнФВ и ФП (пароксизмальной, постоянной форм).

Критерии включения в исследование были: согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет; ХСН II–III ФК по NYHA ФВЛЖ ≤ 40 %; наличие пароксизмальной или постоянной форм ФП; прием медикаментозной терапии ХСН в течении как минимум 3 месяцев до включения исследование; отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение 1 месяца.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании; перенесенный острый миокардит, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (до 3 мес); пациенты, имевшие абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ сердца с контрастированием (ИКД или другие устройства, металлические клипсы на сосудах мозга, металл внутри черепа, аллергия на гадолиниевые контрастные препараты, клаустрофобия; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года; беременность, грудное вскармливание

Схема исследования представлен на рисунке 1.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с ХСНнФВ и ФП, подписавшие добровольное информирование согласие на участие в исследовании. Все пациенты были рандомизированы на две группы. В первой группе в дополнение к получаемой терапии бета-блокаторами, АРНИ/иАПФ и АМКР был назначен дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки. Пациенты второй группы, получавшие только тройную терапию ХСН, составили группу 2.

Всем пациентам исходно и через 6 месяцев были выполнены следующие исследования: 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, определение концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида

(NT-proBNP), тест-6 минутной ходьбы, оценка качества жизни по данным миннесотского опросника, магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием.

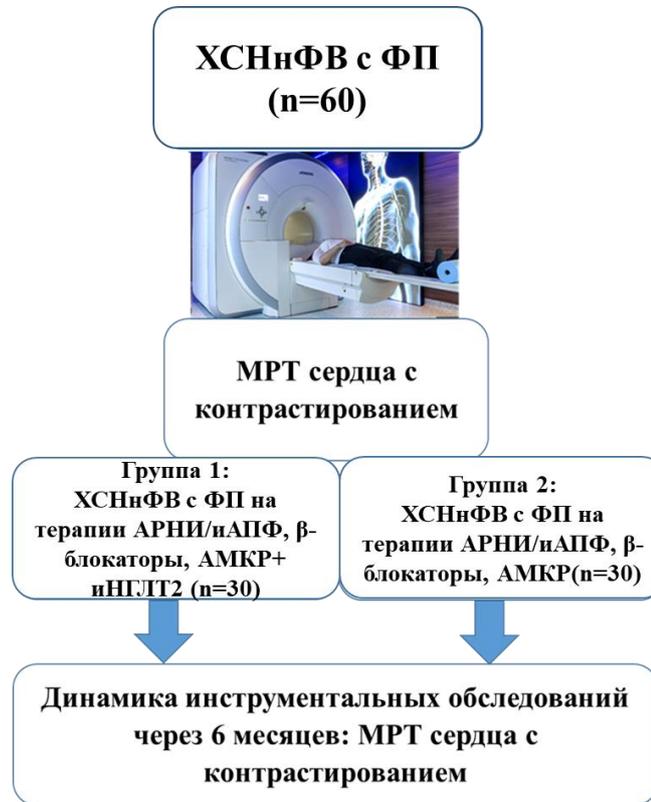


Рисунок 1 – Схема исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26. Оценка нормальности распределения производилась по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена следующим образом: абсолютное число (%), при нормальном распределении – среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ), при распределении, отличном от нормального – медиана (Me), интерквартильный размах (25-й процентиль – Q1; 75-й процентиль – Q3). Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера или критерий хи-квадрат Пирсона. Различия между группами по количественным признакам описаны с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение связанных совокупностей проводилось с использованием критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена. Статистически значимыми считались результаты при

уровне достоверности $p < 0,05$. Для предварительного анализа математических зависимостей между признаками применялась ранговая корреляция Спирмана. Для обработки данных и проведения методов статистического анализа было использовано программное обеспечение Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты амбулаторно наблюдались в течение 6 месяцев на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная оценка клинико-демографических показателей пациентов, на момент включения в исследование ($n = 60$)

Показатель	Значение
Пол:	
Женщины, n (%)	14 (23,3%)
Мужчины, n (%)	46 (76,7%)
ФК, n (%)	III ФК – 32 (53,3%) II ФК – 28 (46,60%)
Возраст, лет	60 [49; 65]
ФВ ЛЖ, %	29 [20; 40]
САД, мм рт. ст.	114 ± 14,5
ЧСС, уд/мин	78 ± 11,4
Фибрилляция предсердий:	
Пароксизмальная, n (%)	19 (31,6%)
Постоянная, n (%)	41 (68,4%)
Длительность ХСН, мес	24 [12; 36]
Длительность ФП, мес	32 [12; 48]
Этиология ХСН:	
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	26 (43,3%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	21 (35,0%)
Кардиомиопатия, n (%)	13 (21,7%)
Индекс массы тела кг/м	28 ± 4,9
Курение, n (%)	31(51,6)

Таблица 2 – Дозировки лекарственных препаратов на момент включения пациентов в исследование

Препарат	Дозировки, мг		p
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	
Периндоприл	4 (4-8)	4 (4-8)	1
Эналаприл	10 (5-10)	10 (10-20)	0,202
Сакубитрал/валсартан	200 (200-300)	200 (100-300)	0,898
Бисопролол	5 (2,5-7,5)	5 (2,5-6,25)	0,874
Метопролол	50 (25-75)	50(25-50)	0,398
Спиронолактон	50 (25-50)	25 (25-50)	0,376
Эплеренон	50 (25-50)	50 (25-50)	0,928
Торасемид	10 (5-10)	10 (5-10)	1
Фуросемид	40 (40-60)	40 (40-80)	0,202
Дабигатран	300 (150-300)	300 (150-300)	0,976
Апиксабан	10 (5-10)	10 (5-10)	0,592
Ривароксабан	20 (15-20)	20 (15-20)	1

Всем пациентам в момент включения в исследование выполнено МРТ сердца с контрастированием. Оценивались линейные и объемные показатели: КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КДО, КСО, ЛП. А также в ходе исследования проводилась оценка ФВЛЖ и расчет массы миокарда ЛЖ. По всем перечисленным параметрам различий между пациентами обеих групп не выявлено (таблица3).

Таблица 3 – Параметры МРТ сердца при включении в исследование в обеих группах

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
КДР, мм	70 (64-73)	68 (64-72)	0,463
КСР, мм	55 (52-58)	56 (53-58)	0,567
ЛП, мм	48 (46-49)	48 (46-50)	1
КДО, мл/м ²	239 (220-258)	221 (205-238)	0,149
КСО, мл/м ²	170 (155-185)	154 (140-167)	0,095
ФВ ЛЖ, %	29 (27-31)	29 (27-31)	0,893
Масса миокарда ЛЖ, г	156,5 (130-180)	172 (148-184)	0,277

При включении пациентов в исследование показатели ТШХ в сравниваемых группах были сопоставимы: 312,2 [290,5; 352,5] метров в первой группе против 308,7 [292,5; 349,25] во второй ($p=0,83$). Полученные значения соответствовали II-III ФК по NYHA. Статистически значимых межгрупповых различий в качестве жизни по опроснику МО зафиксировано не было ($p=0,16$).

На фоне терапии дапаглифлозином было зарегистрировано статистически значимое увеличение дистанции ТШХ спустя полгода наблюдения ($p=0,001$). В группе 2 достоверного изменения показателя ТШХ выявлено не было ($p=0,07$) (рисунок 2).

Аналогичная динамика наблюдалась в отношении качества жизни: по данным МО в группе 1 было отмечено его значимое улучшение ($p=0,001$), тогда как в группе 2 зафиксирована лишь тенденция к улучшению ($p=0,08$) (рисунок 3).

Количество пациентов III ФК снизилось с 18 до 15, II ФК увеличилось с 12 до 15, $p=0,001$. В группе 2 значимого изменения не произошло, количество пациентов II ФК снизилось с 16 до 13, III ФК с 14 до 16 $p>0,05$

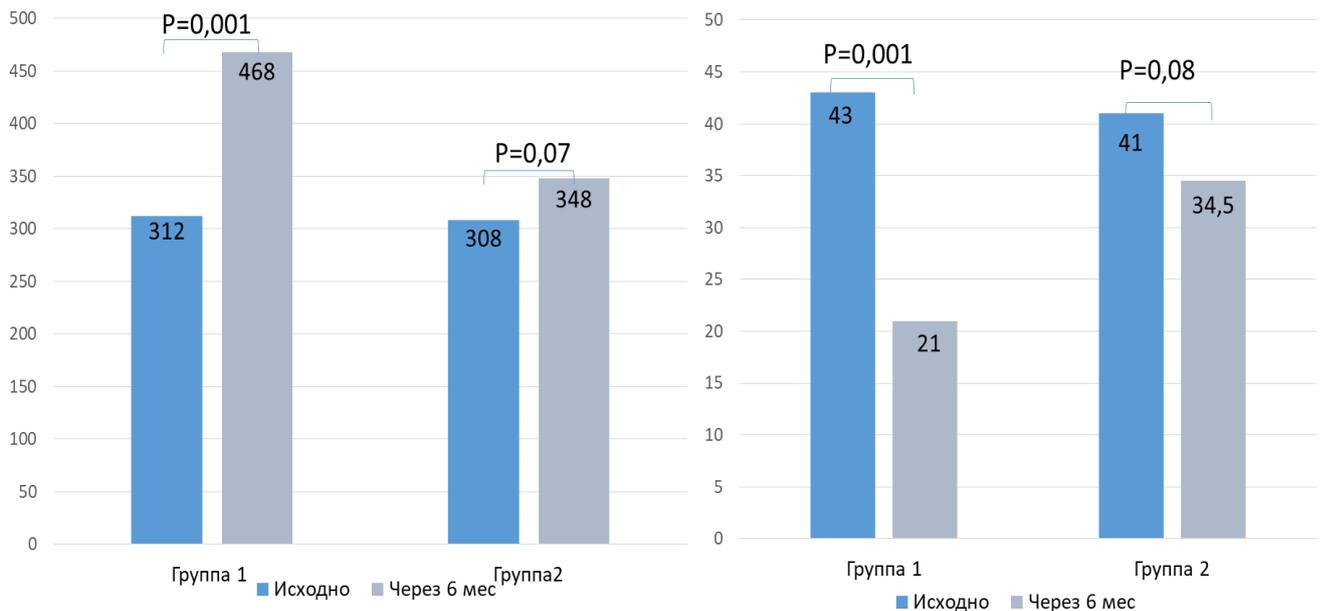


Рисунок 2 – Сравнение параметров дистанции ТШХ через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Рисунок 3 – Сравнение опросника качества в жизни через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

При оценке в динамике в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин, зарегистрировано статистически значимое снижение с уровня NT-proBNP с 1733,5 [1156–2405] пг/мл до 633 [240–1122] пг/мл ($p = 0,001$). В группе пациентов, не получавших дапаглифлозин, отмечена тенденция к снижению уровня NT-proBNP ($p = 0,07$) (рисунок 4).

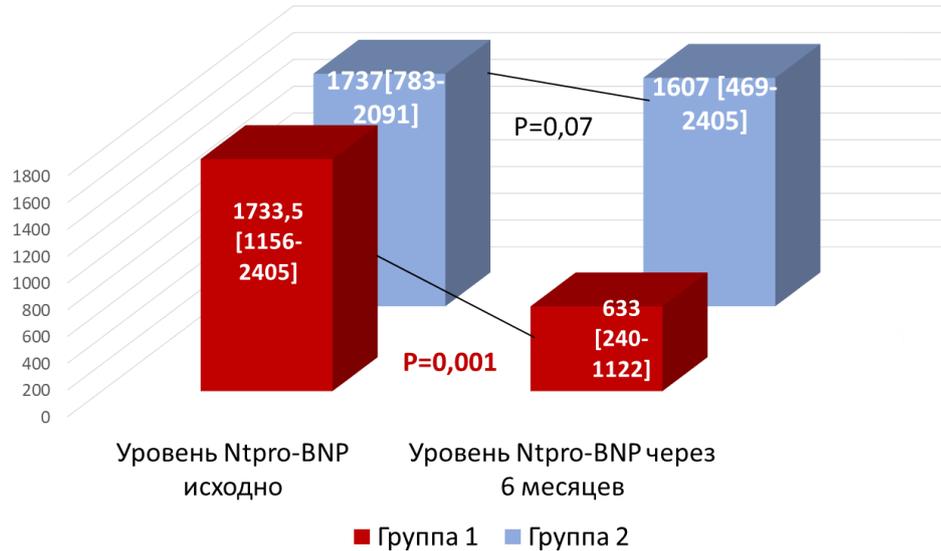


Рисунок 4 – Динамика уровня NTpro-BNP в исследовании

По данным МРТ сердца с контрастированием в динамике по сравнению с исходными данными на фоне приема дапаглифлозина выявлена статистически значимая разница улучшения сократительной способности миокарда.

При сравнении исходных значений и через полгода наблюдения на фоне терапии дапаглифлозином отмечены статистически значимые изменения показателей ремоделирования- уменьшение линейных и объемных параметров сердца (таблица 5).

Таблица 4 – Динамика показателей МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения в группе 1

Показатель	Группа 1		p
	Исходно	Через 6 месяцев	
ФВЛЖ	29 (27-31)	37 (33-40)	< 0,001
КДР ЛЖ	70 (64-73)	63 (60-70)	< 0,001
КСР ЛЖ	55 (52-58)	50 (47-52)	0,003
ЛП	48 (46-49)	44 (42-46)	< 0,001
КДО ЛЖ	239 (220-258)	207 (191-223)	0,001
КСО ЛЖ	170 (155-185)	146 (133-158)	< 0,001

При оценке ФВ ЛЖ и параметров ремоделирования по данным МРТ сердца в

группе сравнения исходно и через 6 месяцев наблюдения значимых различий выявлено не было.

Таблица 5 – Динамика показателей МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения в группе 2

Показатель	Группа 2		p
	Исходно	Через 6 месяцев	
ФВЛЖ	29 (27-31)	29 (27-31)	0,278
КДР ЛЖ	68 (64-72)	66 (63-72)	0,502
КСР ЛЖ	56 (53-58)	56 (53-59)	0,965
ЛП	48 (46-50)	48 (46-50)	0,054
КДО ЛЖ	221±44 (205-238)	226±47 (207-245)	0,005
КСО ЛЖ	154±36 (140-167)	157±38 (142-172)	0,023

Через 6 месяцев наблюдения при межгрупповом анализе отмечается статически значимая разница изменения показателей ремоделирования миокарда – уменьшение объемных и линейных показателей параметров сердца и статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (рисунок 5).

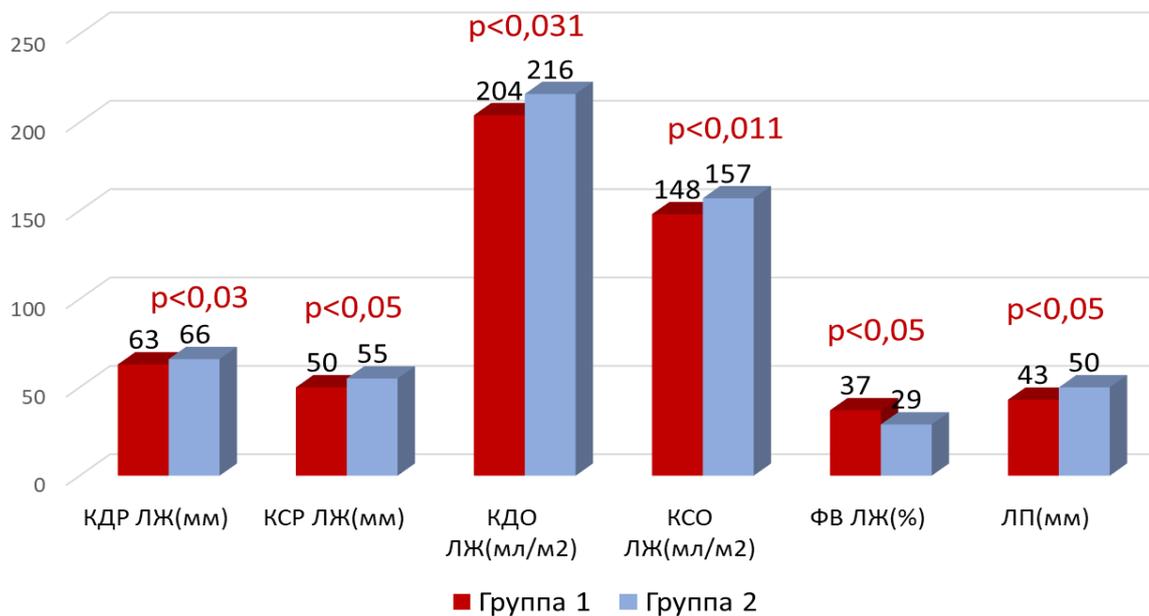


Рисунок 5 – Сравнение параметров МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения

Масса миокарда левого желудочка является одним из ключевых параметров для оценки заболеваний сердца, а также одним из важных показателей ремоделирования желудочков.

При сравнении массы миокарда в динамике, отмечается статически значимая разница между группами по окончанию наблюдения ($p < 0,001$). В группе 1 за 6 месяцев наблюдения на терапии дапаглифлозином получено статистически значимое снижение массы миокарда ($p < 0,001$). В группе 2 данный показатель в ходе исследования не изменился $p = 0,632$ (рисунок 6).

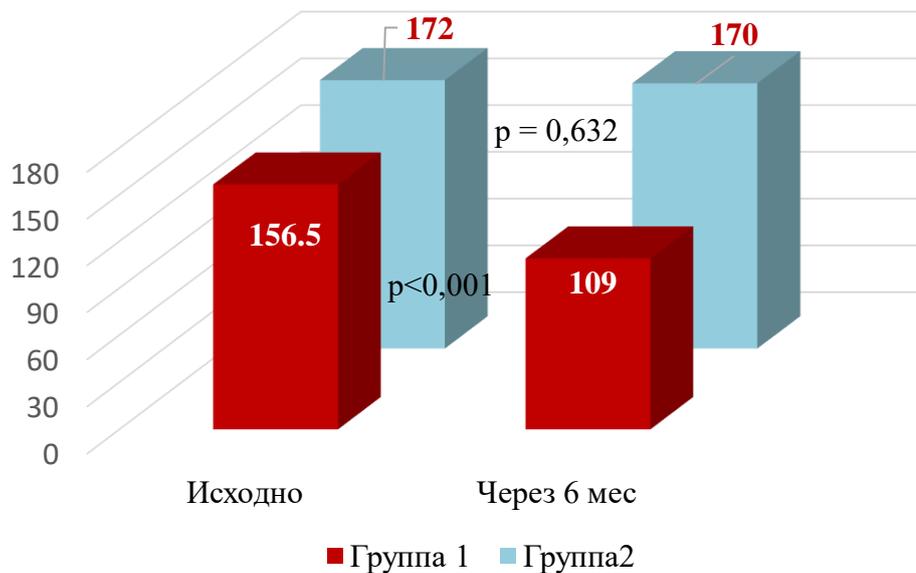


Рисунок 6 – Сравнение массы миокарда в момент поступления и через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Среди пациентов, включенных в исследование, 19 пациентов имели пароксизмальную форму ФП и 41 – постоянную форму ФП. С учетом наличия различных форм ФП анализ суточного мониторирования ЭКГ проводился отдельно для пароксизмальной и постоянной формой ФП.

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП в обеих группах отражена в таблицах 6, 7.

Согласно результатам анализа, на фоне терапии дапаглифлозином было зарегистрировано достоверное уменьшение частоты пароксизмов ФП.

Таблица 6 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с

пароксизмальной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 1

Показатель	Группа 1		р
	Исходно	Через 6 мес.	
Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин	66 (58; 78)	65 (61; 73)	0,126
Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин	100 (84; 118)	104 (96; 118)	0,063
Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин	49 (44; 54)	50 (45; 57)	0,256
Количество пароксизмов ФП/сут	2 (1; 2)	0 (0; 1,50)	0,029
Общее количество НЖЭС/сутки	89 (30; 238)	70 (26; 295)	0,776
Общее количество ЖЭС/сутки	148 (39; 1550)	98 (29; 878)	0,541
Количество пробежек НЖТ/сутки	1,0 (0; 6)	1,0 (0; 5)	0,189
Общее количество ЖЭС/сутки	146 (40; 1656)	64 (12; 678)	0,072
Количество пробежек ЖТ/сутки	1 (1,0; 1,75)	1 (1,0; 1,5)	0,552

Таблица 7 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 2

Показатель	Группа 2		р
	Исходно	Через 6 мес.	
Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин	68 (60; 78)	69 (59; 79)	0,769
Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин	98 (87; 106)	102 (88; 116)	0,924
Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин	53 (46; 56)	50 (46; 61)	0,834
Количество пароксизмов ФП/сут	2 (1; 2,5)	2 (1; 2)	0,316
Общее количество НЖЭС/сутки	90 (39; 244)	74 (28; 556)	0,081
Общее количество ЖЭС/сутки	155 (44; 1550)	189 (66; 1053)	0,079
Количество пробежек НЖТ/сутки	1 (1; 8)	1,5 (2,5; 6)	0,149
Общее количество ЖЭС/сутки	178 (56; 1986)	184 (66; 2434)	0,870
Количество пробежек ЖТ/сутки	1 (1,0; 2,0)	1 (1,5; 2)	0,546

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в обеих группах представлены в таблице 8 и 9.

На фоне приема дапаглифлозина выявлено достоверное снижение ЧЖС у пациентов постоянной формой ФП.

Таблица 8 – Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с

постоянной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 1

Показатель	Группа 1		p
	Исходно	Через 6 мес.	
Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин	83 (67; 85)	77 (67; 85)	0,005
Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин	110 (106; 148)	118 (108; 138)	0,847
Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин	49 (39; 56)	46 (45; 57)	0,256
Общее количество ЖЭС/сутки	549 (142; 2218)	567 (113; 1695)	0,376
Количество пробежек ЖТ/сутки	2 (1,0; 4,70)	1,0 (0; 3,25)	0,014

Таблица 9 – Динамика показателей суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 2

Показатель	Группа 2		p
	Исходно	Через 6 мес.	
Средняя ЧСС (ЧЖС) уд/мин	68 (58; 76)	69 (61; 80)	0,670
Макс ЧСС (ЧЖС) уд/мин	130 (110; 145)	128 (102; 144)	0,112
Мин ЧСС (ЧЖС) уд/мин	54 (42; 64)	50 (44; 57)	0,807
Общее количество ЖЭС/сутки	543 (288; 1438)	674 (146; 1563)	0,067
Количество пробежек ЖТ/сутки	2 (1,0; 5,0)	2 (1,0; 6,0)	0,441

При проведении анализа в зависимости от форм ФП на фоне терапии дапаглифлозином через 6 месяцев наблюдения получено статистически значимое уменьшение линейных и объемных параметров сердца, а также прирост ФВ ЛЖ вне зависимости от форм ФП (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика показателей МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения в группе 1 в зависимости от форм ФП

Показатель	Постоянная форма ФП			Пароксизмальная форма ФП		
	Исходно	Через 6 мес.	p	Исходно	Через 6 мес.	p
ФВ, %	29 (27-32)	36 (32-38)	0,001	28(27-33)	37(33-40)	0,001
ЛП, мм	49 (46-52)	47 (43-47)	0,001	48(44-47)	42 (40-44)	0,001
КДР, мм	70(62-72)	64 (59-69)	0,001	68(62-71)	60 (58-68)	0,001
КСР, мм	57(56-60)	52 (46-53)	0,003	57(56-60)	50 (46-53)	0,003

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи обратного

ремоделирования (увеличения ФВ на 5 % и более за период наблюдения) и возраста, составила $0,751 \pm 0,089$ с 95 % ДИ: 0,576–0,926 (рисунок 7). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,019$). Оптимальное пороговое значение возраста равно 59,5 лет. Возраст 59,5 лет ассоциируется с высокой вероятностью увеличения ФВ на 5 и более % за период наблюдения. Увеличение ФВЛЖ на 5% более произошло у 53,3%, а увеличение ФВЛЖ на 10% и более произошло у 16,7% пациентов (рисунок 7).

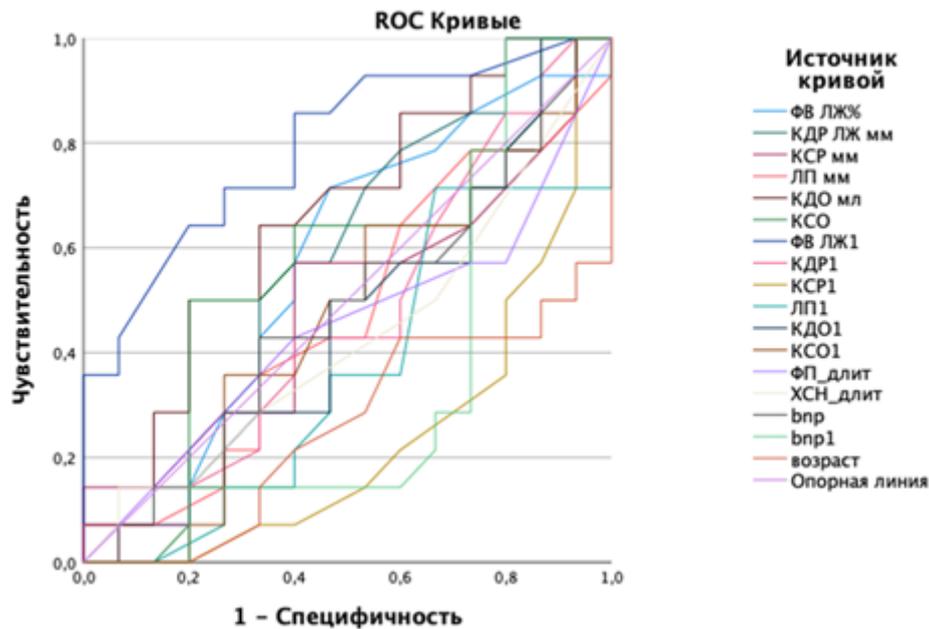


Рисунок 7 – ROC-кривые, соответствующая взаимосвязи прогноза увеличения ФВ на 5 % и более за период наблюдения и возраста, параметров наблюдения и возраста, параметров МРТ и NT-proBNP

Был выполнен корреляционный анализ связи сократительной способности миокарда и NT-proBNP на фоне терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев.

В группе 1 были установлены статистически значимые корреляционные связи: обратная между уровнем NTpro-BNP в 1 точке и ФВ ЛЖ в 1 точке ($r_{xy} = -0,370$; $p = 0,044$), прямая между уровнем NTpro-BNP в 1 точке и NTpro-BNP во 2 точке ($r_{xy} = 0,493$; $p = 0,006$), прямая между ФВ ЛЖ в 1 точке и ФВ ЛЖ во 2 точке ($r_{xy} = 0,822$; $p < 0,001$), обратная между уровнем NTpro-BNP во 2 точке и ФВ ЛЖ во 2 точке ($r_{xy} = -0,363$; $p = 0,049$).

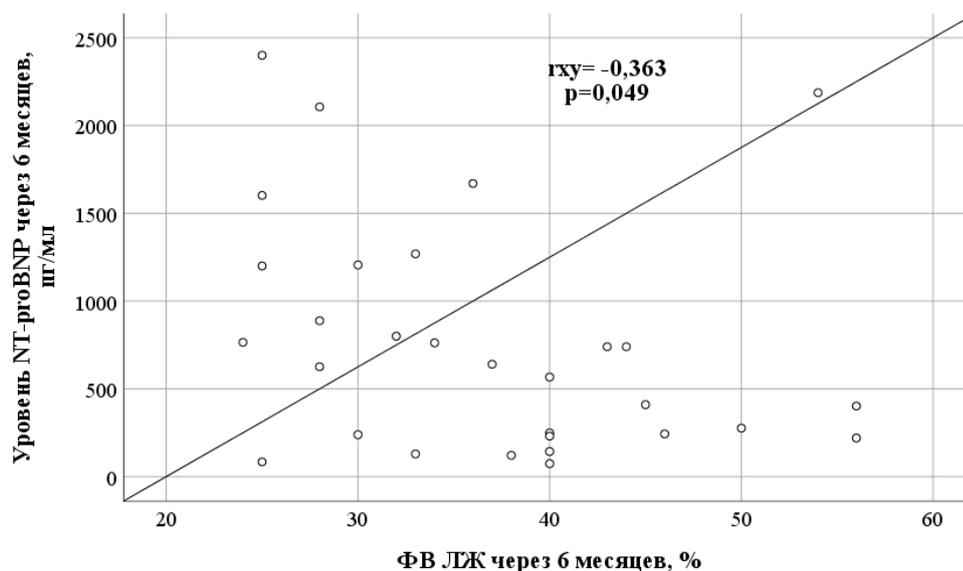


Рисунок 8 – Корреляционная связь сократительной способности миокарда и NT-про BNP через 6 месяцев

Важно отметить, в течении 6-ти месяцев наблюдения у пациентов, на фоне терапии дапаглифлозином, не выявлены серьезные нежелательные явления, такие как снижение функции почек и гипогликемия. Был зарегистрирован единичный случай инфекции мочевыводящих путей, который купирован на фоне приема фосфомицина, что послужило поводом для дальнейшего приема препарата. А также после начала терапии дапаглифлозином у одного пациента выявлен единичный случай симптомной гипотонии со снижением уровня АД менее 90/60 мм.рт.ст. разрешившийся после снижения дозы диуретиков (таблица 11).

Таблица 11 – Нежелательные явления в ходе исследования

Нежелательные явления	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
Гипогликемия, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Снижение СКФ менее 20 мл/мин/1.73м, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Гипотония, n (%)	1	0 (0)	
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	1	0 (0)	
Аллергические реакции, n (%)	0 (0)	1 (0)	-

При оценке наличия фиброза по данным МРТ сердца с контрастированием по 5 бальной шкале до и после терапии дапаглифлозином, не получено прогрессирования фиброз (рисунок 9).

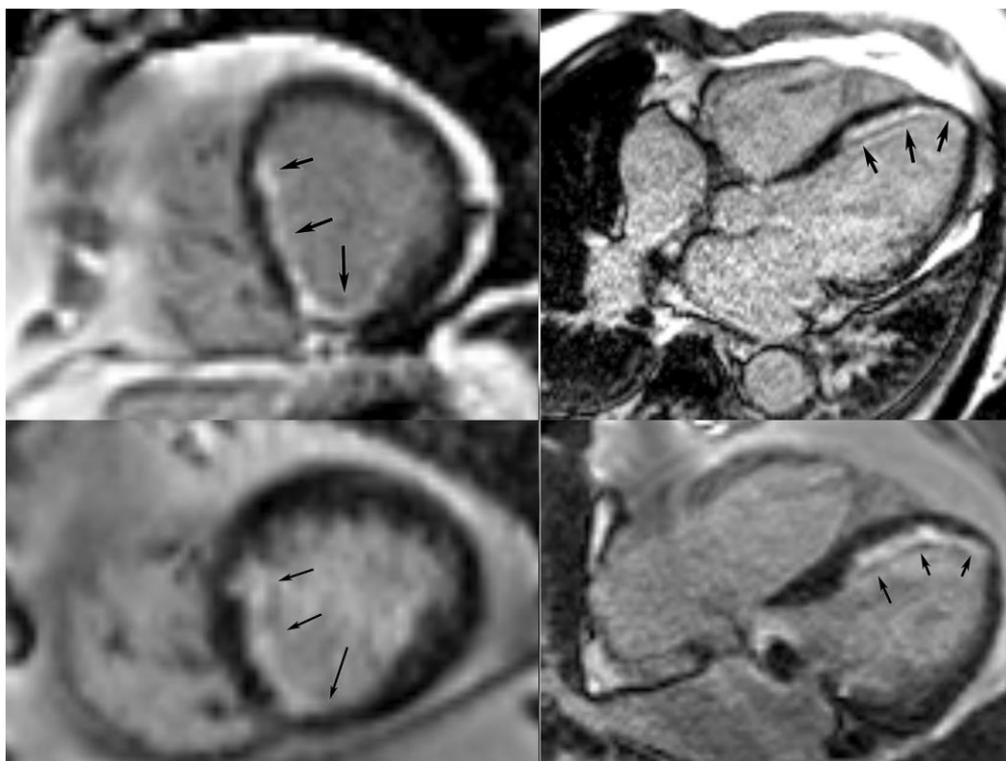


Рисунок 9 – МРТ сердца с отсроченным контрастированием после введения гадолиний-содержащего препарата (импульсная последовательность PSIR)

Сечение по короткой оси ЛЖ (А, В) и четырехкамерная проекция (Б, Г). Стрелками обозначен постинфарктный рубец. Изображения до лечения (А, Б) и после лечения (В, Г). МРТ показало отсутствие динамики размеров и конфигурации зоны фиброза миокарда при сравнении снимков до и после лечения.

При расчете показателя количественной оценки фиброза миокарда через 6 месяцев на фоне терапии дапаглифлозином наблюдалось меньшее по сравнению с исходным значение объема фиброза миокарда, однако изменения не были статистически значимыми (таблица 12).

Таблица 12 – Расчетные показатели количественной оценки фиброза миокарда на терапии дапаглифлозин

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	р
Объем фиброза см ²	2,01 [0,65-2,66]	1,60 [0,60-2,53]	0,6
5-бальная шкала	2	2	-

При расчете показателя количественной оценки фиброза миокарда через 6 месяцев в группе пациентов, не принимавших дапаглифлозин, отрицательной динамики не выявлено (таблица 13).

Таблица 13 – Расчетные показатели количественной оценки фиброза миокарда в группе пациентов, не принимавших дапаглифлозин

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев	p
Объем фиброза см ²	2,0 [0,67-2,94]	1,98 [0,60-2,49]	0,945
5-бальная шкала	2	2	-

ВЫВОДЫ

1. Применение дапаглифлозина у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ассоциировано со статистически значимым улучшением качества жизни ($p=0,001$), снижением уровня NT-proBNP ($p=0,001$) в динамике наблюдения по сравнению с отсутствием приема препарата.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий применение дапаглифлозина приводит к повышению сократительной способности и обратному ремоделированию миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием по сравнению с применением трехкомпонентной терапии лечения хронической сердечной недостаточности

3. Согласно данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, терапия дапаглифлозином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий способствует статистически значимому снижению массы миокарда

4. На фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и фибрилляцией предсердий отмечается увеличение сократительной способности, снижение объемов и массы миокарда происходит вне зависимости от формы ФП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение дапаглифлозина рекомендуется пациентам ХСН иФП с целью улучшения сократимости, снижение объемов сердца и массы миокарда.
2. Назначение дапаглифлозина рекомендуется пациентам ХСН, как при постоянной, так и пароксизмальной ФП для снижения частоты пароксизмов и тахисистолии.
3. При динамическом наблюдении пациентов ХСН и ФП рекомендуется оценка параметров ремоделирования и массы миокарда с использованием МРТ при определении эффективности проводимой медикаментозной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Сайпудинова К. М.** Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / К. М. Сайпудинова, Т. М. Ускач, М. А. Шария [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 9. – С. 64–71.
2. **Сайпудинова К. М.** Влияние дапаглифлозина на динамику показателей магнитно-резонансной томографии у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / К. М. Сайпудинова, Т. М. Ускач, М. А. Шария [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 9. – С. 776–781.
3. Сафиуллина АА. Сердечная недостаточность и ожирение / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, **К. М. Сайпудинова** [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 9. – С. 1115–1121.
4. **Сайпудинова К.М.** Ремоделирование миокарда по результатам магнитно-резонансной томографии сердца на фоне терапии дапаглифлозинов у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий. VI Международная конференция Евразийской ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024» 16–17 октября 2024 г., Сборник тезисов. – 2024. – С. 63.

5. Сайпудинова К.М. Динамика основных параметров ремоделирования миокарда на фоне терапии дапаглифлозином по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне терапии дапаглифлозинов у пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий. Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на Марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. 6–8 июня 2023 г., Москва. Кардиологический вестник. – 2023. – Т.18(2-2). – С. 118.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов	ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II	ФК – функциональный класс
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФП – фибрилляция предсердий
иНГЛТ2- ингибиторы натрий- глюкозного котранспортера 2-го типа	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КДР – конечно-диастолический размер	ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка
КСР – конечно-систолический размер	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛП – левое предсердие	ЭхоКГ – эхокардиография
МО – миннесотский опросник	NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
МРТ – магнитно-резонансная томография	