

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И.ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

Доктор медицинских наук

Шария Мераб Арчилъевич

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Актуальность темы	5
Цель исследования	7
Задачи исследования	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость.....	8
Методология и методы исследования	8
Внедрение результатов в практику.....	9
Степень достоверности и апробации результата	10
Личный вклад автора	10
Публикации	11
Структура и объем диссертации.....	11
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Фибрилляция предсердий как причина и следствие хронической сердечной недостаточности	12
1.2 Ингибиторы натрий- глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сердечной недостаточности	19
1.3. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в обследовании пациентов с ХСН.....	30
1.4. Влияние иНГЛТ2 на ремоделирования сердца	34
Заключение	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	38
2.2 Дизайн исследования	40
2.3 Методы исследования	41
2.3.1 Общеклинические методы исследования и оценка качества жизни.....	41
2.3.2 Лабораторные исследования.....	44
2.3.3 Инструментальные методы исследования	44
2.4 Статистический анализ	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1 Клинико-инструментальные характеристики пациентов, включенных в исследование.	49

3.2 Результаты наблюдения пациентов ХСН и ФП в течении 6 месяцев	54
3.3 Динамика показателей МРТ сердца у пациентов ХСН в группе в дапаглифлозина от формы ФП.	62
3.4 Клинический пример назначения терапии дапаглифлозина у пациента ХСНнФВ и ФП	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	76
4.1 Влияние дапаглифлозина на объемные и линейные показатели	78
4.2 Влияние иНГЛТ2 на массу миокарда	82
4.3 Влияние на уровень NT-proBNP	83
4.4 Влияние дапаглифлозина фибрилляцию предсердий	85
4.5 Частота побочных эффектов на терапии дапаглифлозином	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
Ограничения проведенного исследования	89
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ- ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы
- БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГБ-Гипертоническая болезнь
- иАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- иДДП4- ингибиторы дипептидилпептидазы
- ИМТ- индекс массы тела
- иНГЛТ2- ингибиторы натрий- глюкозного котранспортера 2-го типа
- КДР- конечно-диастолический размер
- КЖ- качество жизни
- КСР- конечно-систолический размер
- ЛЖ- левый желудочек
- ЛП- левое предсердие
- МО-миннесотский опросник
- МРТ- магнитно-резонансная томография
- ПП- правое предсердие
- СД2- сахарный диабет 2 типа
- СН- сердечная недостаточность
- ТШХ- тест шестиминутной ходьбы
- ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка
- ФП- фибрилляция предсердий
- ХБП- хроническая болезнь почек
- ХМ ЭКГ-холтеровское мониторирование электрокардиограммы
- ХСН- хроническая сердечная недостаточность
- ХСНнФВ- хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
- ХСНсФВ- хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЭКГ- электрокардиография

Эхо-КГ-эхокардиография

NT-proBNP- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее распространенными патологиями сердечно-сосудистой системы, которые часто сосуществуют вместе, приводя к ухудшению клинического состояния пациентов и прогноза [1,2].

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

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

У пациентов впервые выявленной ФП на фоне ХСН отмечается более высокий риск неблагоприятных исходов по сравнению пациентами без нарушений ритма сердца [3].

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 [4].

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

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием 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 котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) заняли важное место в терапии ХСН [5,6,7,8,9,10], при этом интерес к их потенциальным преимуществам при ФП только растет [11,12,13,14].

Недавние научные исследования, проведенные с использованием дапаглифлозина в контексте лечения ХСН, подтвердили его эффективность в терапии лечения ХСН. Установлено, что назначение дапаглифлозина снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, сокращает число госпитализаций и способствует улучшению качества жизни [5].

По данным иНГЛТ2 могут снижать частоту возникновения ФП, что было продемонстрировано как в отдельных исследованиях [11], так и в метаанализах участием пациентов ХСН, сахарным диабетом типа (СД2) [15], хронической болезнью почек [16,17].

Несмотря на то, что дапаглифлозин не является прямым антиаритмическим средством, исследования показывают, что может снизить риск развития и тяжесть ФП у пациентов ХСН. Это может объяснить несколькими механизмами: снижением давления и объема левого предсердия, уменьшение растяжения предсердий и их фиброза: влиянием на сократительную функцию сердца [18,19,21].

Комплексная терапия ХСН позволяет остановить процессы ремоделирования миокарда и может способствовать уменьшению объемов сердца и повышению сократимости. Роль иНГЛТ2 в активации процессов обратного ремоделирования у пациентов ХСН и ФП в настоящее время не изучено.

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

Цель исследования

Определить влияние дапаглифлозина на показатели ремоделирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием 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 дапаглифлозином 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 дапаглифлозином 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 уровня 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 в 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 уровня NT-proBNP по сравнению с трехкомпонентной терапией АРНИ/иАПФ, бета-адреноблокаторами, АМКР.

2. У пациентов ХСНнФВ и ФП на фоне терапии дапаглифлозином 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 терапия дапаглифлозином обратному ремоделированию сердца и статистически значимому улучшению сократительной функции способности миокарда по данным МРТ сердца вне зависимости от форм ФП.

Внедрение результатов в практику

В отделениях заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России данные полученные в ходе данного исследования, применяются в клинической практике при ведении пациентов с ХСН и ФП.

Степень достоверности и апробации результата

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 Евразийский 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).

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, последующую обработку и анализ 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 статей 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Фибрилляция предсердий как причина и следствие хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это совокупность клинически значимых симптомов и признаков, которые возникают из-за структурно-функциональных нарушений в работе миокарда. Эти нарушения развиваются в ответ на повышение нагрузки на сердечную мышцу [22].

Инициальные этапы патогенеза ХСН характеризуются развитием компенсаторных механизмов, включающих гипертрофию и дилатацию полостей сердца, что позволяет временно поддерживать адекватный уровень кровообращения. В дальнейшем заболевание прогрессирует, приводя к развитию систолической и/или диастолической дисфункции миокарда с формированием ХСН. ХСН со сниженной фракцией выброса возникает, когда фракция выброса левого желудочка составляет 40% или менее и сопровождается прогрессирующей дилатацией левого желудочка и неблагоприятным ремоделированием [23]. Данные Американской ассоциации сердца свидетельствуют о продолжающем росте распространенности ХСН, которая достигла уже около 59,7 млн случаев в общей популяции [24]. В Российской Федерации, по результатам исследования ЭПОХА, отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с ХСН, что вероятно, связано с ростом продолжительности жизни и совершенствованием диагностики данного заболевания. За двадцатилетний период наблюдений было зафиксировано увеличение распространенности ХСН для всех функциональных классов (ФК) на 2,1% (6,1 до 8,2%). В численном выражении на 2019 год это соответствует 2,1 млн человек [25].

Согласно расчетным данным, общая численность пациентов ХСН вне зависимости от ФК в Российской Федерации может достигать 12 млн человек. Сердечная недостаточность признана глобальной пандемией, которая сопряжена с неблагоприятным прогнозом, высокой частоты повторных госпитализаций [26]. В результате чего резко увеличиваются затраты на лечение и реабилитацию

пациентов с данной патологией. Кроме поражения органов-мишеней на прогноз ХСН влияет и сопутствующая патология. Одним из таких заболеваний является ФП.

ФП является самым частым нарушением ритма сердца в мире, и по данным многих исследований распространенность ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ составляет от 25 до 54% [27].

По данным Фрамингемского исследования среди 1166 пациентов с вновь поставленным диагнозом СН 57% имели сопутствующую ФП, тогда как среди 1 737 пациентов старше 50 лет частота ФП увеличивалась четыре раза, при этом ожидается, что 2030 году показатель прироста числа случаев ХСН составит около 46% по сравнению более с ранним периодом [28].

Согласно данным многоцентрового регистра РИФ ХСН, включавшего 1003 пациентов сочетанием ФП и ХСН различных фенотипов (ХСНсФВ, ХСН с умеренно сниженной ФВ, ХСНнФВ) в течении 12 месячного наблюдения отмечалось значительное увеличения уровня смертности в группе ХСНнФВ- 15,5% по сравнению с 5,4% в остальных группах ($p < 0,001$) [29].

С повышением ФК ХСН параллельно нарастает встречаемость ФП, достигая 45% при ФК III-IV. По данным крупного международного регистра пациентов с ФП, ХСН встречается в 33% случаев пароксизмальной, в 44% случаев персистирующей и в 56% случаев постоянной формы ФП [31]. В австралийском регистре впервые выявленная ХСН была диагностирована у 11,7% у больных с ФП, при этом риск смерти у данной категории больных возрастал 3 раза. Также, вероятность госпитализации пациентов ФП была два раза выше, чем у пациентов без ФП [31]. Кроме того, у пациентов ХСНнФВ не наблюдается такого эффекта от терапии бета-блокаторами с точки зрения общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации какой был получен в исследованиях у пациентов с ХСНнФВ и синусовым ритмом [28]. Таким образом, пациенты с ХСН и ФП имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

Оба заболевания характеризуются наличием общих факторов риска, к числу которых относятся СД2 типа, гипертония, синдром обструктивного апноэ сна, курение и ожирение. Схожесть указанных предрасполагающих факторов затрудняет определение первичности возникновения одного из заболеваний и позволяет предположить, что они могут представлять собой различные фенотипические проявления единого патологического процесса [32,33]. Взаимосвязь между ФП и ХСН подтверждается их общими патофизиологическими механизмами (рисунок 1).

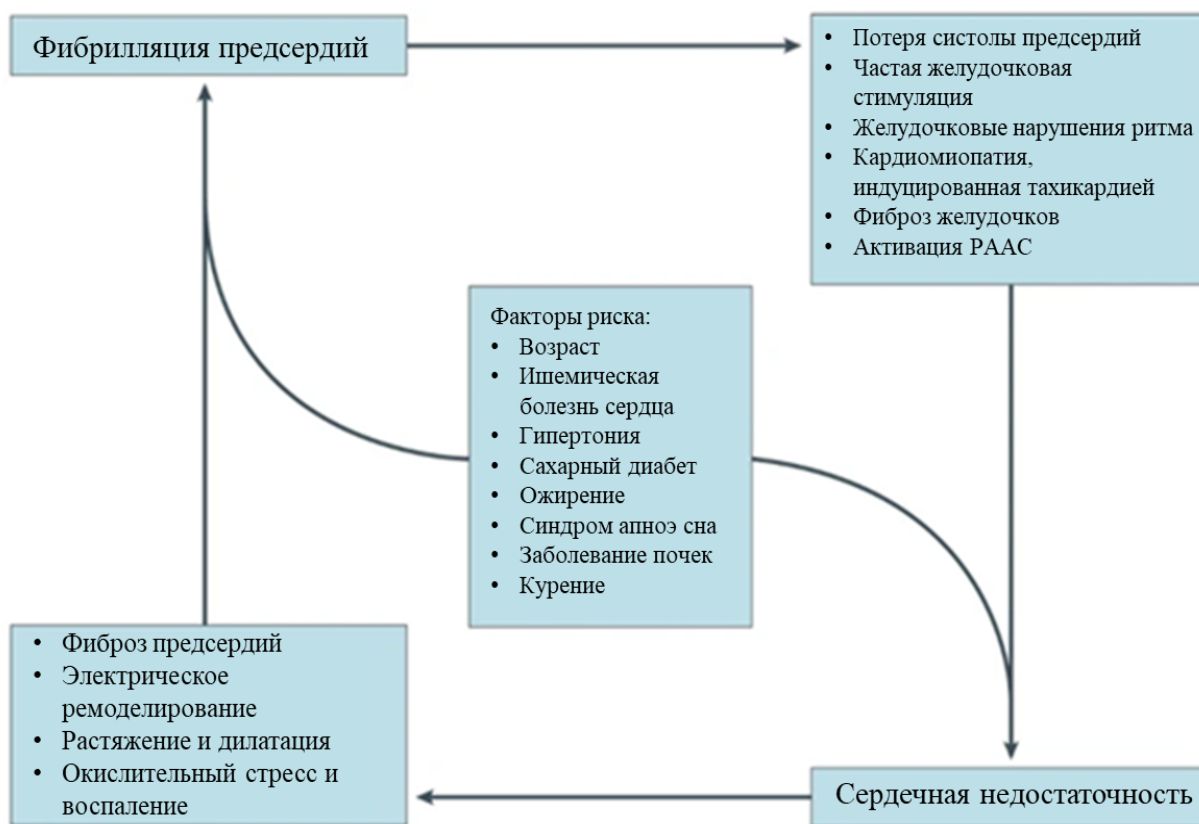


Рисунок 1. Патофизиологические взаимодействия между ФП и ХСН. Адаптировано из [35]

Структурные и нейрогуморальные изменения при ХСН повышают вероятность развития ФП, тогда как при ФП нарушается диастолическая и систолическая функции, что приводит к увеличению случаев ХСН [34].

Нарушение синхронности сокращения левого предсердия запускает каскад механизмов, ведущих к структурным и функциональным изменениям, в результате чего изменяется наполнение желудочков, что приводит к снижению сердечного

выброса и уменьшению периода диастолы. Данные механизмы способствуют повышению давления в левом предсердии, ремоделированию и формированию фиброзных участков в миокарде [35].

Таким образом, взаимосвязь этих часто сосуществующих состояний усугубляет их течение прогноз.

Согласно данным проспективного регистра ESC-HF, ФП является значимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ наличие ФП ассоциировалось более высоким летальностью от любых причин в течении 2 лет (20,3% и 15,3% при синусовом ритме, ($p < 0,001$)). Схожие результаты получены и при анализе частоты повторных госпитализаций 22,5 и 17,8% соответственно ($p < 0,001$) [36]. Аналогичные результаты были получены касательно пациентов с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ. В данных группах смертность и частота повторных госпитализации были достоверно выше при наличии ФП (p для всех показателей = 0,001).

Метаанализ 14 исследований с общим числом участников 1948923 пациентов, выявил существенные различия в долгосрочных исходах у пациентов с ХСН [38].

У пациентов с ХСНсФВ наблюдался высокий риск смерти от всех причин, что было связано с наличием коморбидности (АГ, СД2, ФП). Также установлено, что наличие ФП увеличивает риск летального исхода на 11% и выступает как независимый предиктор сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций и инсульта [39].

Ремоделирование сердца является ключевым механизмом развития и прогрессирования ХСН и связано с неблагоприятными клиническими исходами, тогда как процессы его обратного развития обычно сопровождаются снижением симптоматики, улучшением качества жизни и меньшим риском госпитализации или смерти [40].

Понятие «ремоделирование сердца» впервые было введено в научную литературу в 1982 году Hochman J.C. и соавт., которые подробно описали

механизмы дилатации и истончения миокарда у крыс, после индуцированного инфаркта миокарда (ИМ) [41].

Дальнейшее развитие концепции связано с работами Pfeffer A.M. и соавт., которые расширили понимание этого процесса и использовали термин для описания увеличения объема полости ЛЖ после ИМ [42].

В 2000 году на международном форуме по ремоделированию сердца был опубликован консенсусный документ, посвященный концепциям и клиническим последствиями ремоделирования сердца [43].

В настоящее время под термином «ремоделирование сердца» понимают комплексный патофизиологический процесс, характеризующийся совокупностью взаимосвязанных механизмов. Ключевыми компонентами данного процесса является: активация нейрогуморальных систем, структурные изменения кардиомиоцитов, ведущие их гипертрофии и апоптозу, развитие интерстициального фиброза, дисрегуляция процессов воспаления, регенерации и репарации сердечной мышцы [44].

Ремоделирование представляет собой первичную реакцию кардиомиоцитов на различные воздействия, включая перегрузку давлением и/или объемом, а также на повторяющиеся эпизоды аритмии. Данный процесс сопровождается изменением геометрии предсердий (изменение их размера и формы), а также модификация функциональных и электрофизиологических свойств предсердного миокарда [45].

Ремоделирование сердца подразделяется на адаптивное и дезадаптивное. Адаптивное ремоделирование представляет с собой компенсаторный механизм, который развивается в ответ на перегрузку объемом, давлением и направлено на поддержании нормальной функции сердца. На данном этапе наблюдается укорочение рефрактерного периода, связанное с изменением работы ионных каналов [46].

Нарушение ритма оказывает значительное влияние на процессы ремоделирования. В первые сутки развития ФП отмечается укорочения рефрактерного периода. При кратковременных пароксизмах ФП, продолжающихся 2-3 дня, наблюдаются процессы обратного ремоделирования [47]. При длительном

течении ФП предсердный рефрактерный период нормализуется в течении нескольких дней [49], однако восстановление сократительной функции сердца может занимать от нескольких недель до месяцев.

При постоянной перегрузке происходит изменение размера, формы и функции сердца, которое играет решающую роль в развитии и прогрессировании СН и влияет на частоту рецидивов ФП. Увеличение размеров и повышение давления в ЛП при ХСН, особенно при наличии ФП, является прогностическим фактором [31].

Согласно данным метаанализа объединившего результаты 21 исследования с общим числом участников 3822 человека, подтвердил, что объем левого предсердия является значимым предиктором рецидивов ФП [50]. Проведенный анализ продемонстрировал, что прирост объемных показателей ЛП на 1 мл ассоциировано увеличением риска рецидива ФП на 3%.

Вследствие процессов ремоделирования повышает жесткость миокарда и нарушается его функция, что обусловлено развитием фиброза с аномальным накоплением коллагена 2 и 3 типа. В свою очередь, увеличенная выработка коллагена нарушает нормальную электрическую клеточную связь между клетками, которая изменяет скорость проведения и усиливает микроструктурную неоднородность. Данные процессы могут привести к нарушениям электрической активности сердца [51].

В экспериментальном исследовании продемонстрировано нарушение механической функции ЛП и значительное увеличение выраженности фиброза уже через 6 недель после начала ФП [52].

Ренин-ангиотензин альдостероновая и симпатическая нервная системы играют решающую роль в регуляторных механизмах ремоделирования сердца, а активация обеих систем стимулирует синтез белка в фибробластах и кардиомиоцитах, что приводит к фиброзу и гипертрофии [53]. Ангиотензин II способствует ремоделированию сердца за счет увеличения периваскулярного и интерстициального содержания коллагена, а также прямого цитотоксического воздействия на кардиомиоциты, способствуя апоптозу и клеточной гипертрофии

[55]. Изменения, модулируемые посредством ангиотензин II, могут быть напрямую усилены хронической активацией симпатической нервной системы, которая сама по себе может способствовать апоптозу кардиомиоцитов [54]. Возникающая в результате активность катехоламинов может напрямую способствовать фиброзу, окислительному повреждению и сердечной дисфункции [55].

Как известно, ключевым предиктором смерти и неблагоприятных событий у пациентов ХСН считается увеличение размера левого желудочка (ЛЖ), сопровождающее дилатацией его полости и снижением сократительной функции, в то время как обратное ремоделирование характеризуется улучшением симптомов, снижением риска госпитализации и смерти пациентов ХСН [31].

Первоначально считалось, что ремоделирование сердца является необратимым процессом с постоянными архитектурными и функциональными изменениями [51].

Обратное ремоделирование является динамическим процессом, который определяется уменьшением объемов камер (особенно конечно-систолическим объемом). На клеточном уровне обратное ремоделирование влияет на размер миоцитов, функцию, сопряжение возбуждения и сокращения, биоэнергетику и множество молекулярных путей, которые регулируют сокращение, выживаемость клеток, митохондриальную функцию, окислительный стресс [54]. При обратном ремоделировании отмечается уменьшение объема массы ЛЖ, а также повышение ФВЛЖ. В свою очередь, эти архитектурные и функциональные изменения связаны со снижением заболеваемости и смертности [57].

1.2 Ингибиторы натрий- глюкозного котранспортера 2 типа в лечении сердечной недостаточности

За последние 30 лет доказательная база, касающаяся эффективности медикаментозных и интервенционных методов лечения ХСН значительно расширилась, что позволило существенно улучшить прогноз заболевания и качества жизни пациентов.

В современной клинической практике оптимальная фармакотерапия ХСН представлена четырехкомпонентной терапией, включающая ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ)/ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), иНГЛТ2, бета- адреноблокаторы. За последние годы роль иНГЛТ2 в лечении СН существенно изменилась.

На данный момент доступно 5 лекарственных препаратов, относящихся к классу иНГЛТ2: эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин и эртуглифлозин. Данные препараты обладают схожими фармакологическими свойствами: они демонстрируют высокую скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте и отличается продолжительным периодом полувыведения, что является основанием для их однократного приема в течении суток. Метаболизм происходит преимущественно в печени через глюкаронирование с образованием неактивных производных. Экскреция метаболитов из организма осуществляется через почки. Кроме того, применение иНГЛТ2 не ассоциировано с развитием клинически значимых лекарственных взаимодействий [58].

В 2015 году впервые опубликованы результаты крупного, плацебо контролируемого, клинического исследования иНГЛТ2 (EMPA-REG OUTCOME), где на приеме эмпаглифлозина отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38 %, общей смертности на 32%, а также снижение частоты госпитализации на 35% у пациентов ХСНнФВ и СД2 по сравнению с плацебо [59]. За этим последовали два важнейших исследования, изучивших применение дапаглифлозина и эмпаглифлозина (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) [5,7], в которых были продемонстрированы схожие результаты применения иНГЛТ2 для

снижения риска смертности от сердечно-сосудистых осложнений или госпитализации по поводу СН у пациентов ХСНнФВ с СД2 и без него.

В рамках международного многоцентрового клинического исследования DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) оценивалась эффективность дапаглифлозина у пациентов ХСНнФВ как при наличии, так и при отсутствии СД2. В данном исследовании принимали участие 4744 пациента, период наблюдения за которыми в среднем составил 18,2 месяцев. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу приема дапаглифлозина, который назначался дополнительно к стандартной терапии ХСН, и в группу плацебо. Комбинированная первичная конечная точка оценки эффективности включала смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу СН (в связи с декомпенсацией СН). Вторичная конечная точка включала госпитализацию пациентов по поводу СН и/или сердечно-сосудистых событий. Также оценивались дополнительные вторые точки, такие как смерть по любым причинам, качество жизни, снижение функции почек. Дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал риск наступления конечной точки на 26%, ОР составило 0,74% (95% 0,65-0,85; $p < 0,001$). На фоне терапии дапаглифлозином регистрировалось снижение как событий ухудшения течения СН на 30%, так и сердечно-сосудистой смерти на 18%. Важно отметить, терапия дапаглифлозином приводила к раннему достижению клинически значимого эффекта, который становился статистически значимым уже на 28-й день лечения. Помимо этого, его применение сопровождалось снижением относительного риска по вторичным конечным точкам [5].

В дальнейшем был выполнен мета-анализ исследований EMPEROR-Reduced и DAPA-HF ($n=8474$), который подтвердил значимые преимущества иНГЛТ2. Терапия снизила общую смертность на 13% и риск сердечно-сосудистых событий на 14%. По первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность + госпитализация из-за ХСН) достигнуто 26%-ное снижение риска, а частота госпитализаций по поводу ХСН уменьшилась на 31%. Эффект иНГЛТ2 по снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по

поводу сердечной недостаточности сохранялся вне зависимости от применения сакубитрила/валсартана [60].

В рамках исследования CANVAS (часть программы CANVAS-Program) у пациентов, принимавших канаглифлозин, частота госпитализаций по поводу СН была на 23% ниже вне зависимости от форм ФВЛЖ. Кроме того, у одной группы наблюдалось снижение риска инфаркта миокарда и инсульта на 14%. Другой препарата из группы иНГЛТ2 -эртуглифлозин изучался в исследовании VERTIS CV, в котором принимали участие 8000 пациентов с СД2 и установленными ССЗ. В этом исследовании было выявлено снижение риска госпитализации на 30%, однако частота других неблагоприятных ССС (ССЗ, инсульт, инфаркт миокарда) не различалась между группами [62].

В настоящее время выполнены исследования, которые показали эффективность иНГЛТ2 в рамках лечения пациентов с ХСНнФВ. Так, в исследование с дапаглифлозином DELIVER включивший 6263 пациентов с сохраненной или промежуточной ФВЛЖ длительностью 2,3 года во всех возрастных группах, включая пациентов старше 75 лет отмечено снижение риска сердечно-сосудистой смерти и улучшение общей оценки симптомов по результатам заполнения Казанского опросника для пациентов с кардиомиопатией по сравнению с плацебо [63]. Также в исследовании с эмпаглифлозином EMPEROR-Preserder, где первичная конечная точка была такой же, как и в предыдущих исследованиях, эмпаглифлозин снижал комбинированный риск ССС или госпитализации на 29% вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 [9]. ИНГЛТ2 оказывают множественное действие на патогенетические механизмы СН (рисунок2).

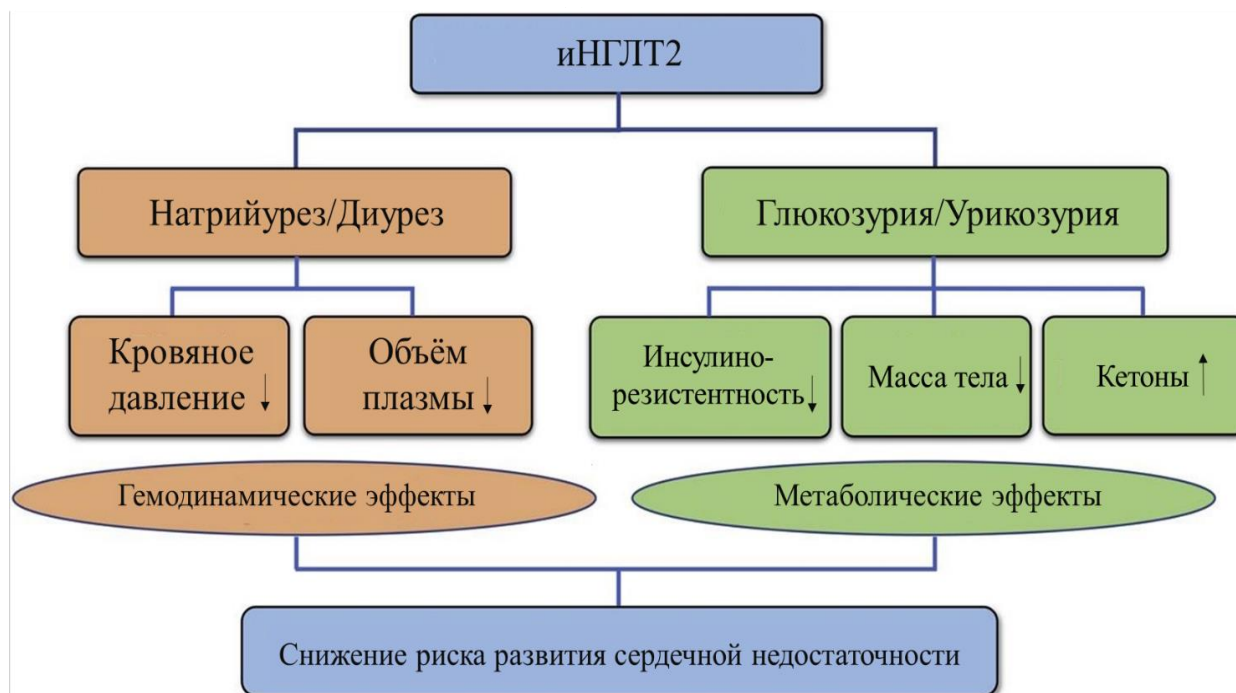


Рисунок 2. - Механизм действия иНГЛТ2. Адаптировано из [64]

В первую очередь данная группа препаратов влияет на пред- и постнагрузку. Уменьшение преднагрузки происходит благодаря диуретическому и натрийуретическому эффекту, вызванным натрийурезом с последующим с осмотическим диурезом при ингибировании НГЛТ2 в проксимальных канальцах почек, которые в свою очередь могут снизить растяжение и перенапряжение стенки ЛЖ, а затем привести к уменьшению объема ЛЖ [65]. Выполнены исследования, где проводилось сравнение дапаглифлозина с петлевым диуретиком буметанидом, который также способствует уменьшению уровня натрия и интерстициальной жидкости. Дапаглифлозин оказывает данные эффекты без существенного изменения внутрисосудистого объема в отличие от буметадина [66]. Благодаря этому иНГЛТ2 могут ограничивать негативную рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, которая возникает на ответ уменьшение внутрисосудистого объема [67]. Снижая артериальное давление, жесткость стенок артерий иНГЛТ2 приводят уменьшению постнагрузки, что свою очередь, может способствовать ремоделированию сердца [68].

Ионы кальция выполняют ряд критически важных функций кардиомиоцитах. Они опосредуют ключевой процесс электромеханического сопряжения, обеспечивая связи между возбуждением клетки и ее сокращением, а также регулируют автоматизм миокарда. Помимо этого, они участвуют в контроле транскрипции генов, активации генов, активация которых может инициировать развитие гипертрофии миокарда и способствовать патологическому ремоделированию [69].

У пациентов ХСН отмечается повышение концентрации цитозольного кальция и дисрегуляция его внутриклеточного гомеостаза. Эти изменения способствуют формированию ранней деполяризации кардиомиоцитов, что является одним из патогенетических звеньев развития нарушений ритма сердца, а также ведёт к прогрессированию систолической и диастолической дисфункции миокарда [67].

Согласно данным исследования Lee T.L., терапия эмпаглифлозином ассоциируется с улучшением диастолической функции миокарда, что, в частности, связано с ингибированием активности кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. Снижение активности кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II нормализует внутриклеточный гомеостаз кальция, уменьшая его патологическую утечку из саркоплазматического ретикулума. Это способствует улучшению сократительной способности миокарда. Дополнительно кардиопротективный эффект, вероятнее всего связан с подавлением позднего натриевого тока, что может быть обусловлена ингибированием определённых изоформ натрий/протонного обменника (NHE).

У пациентов СН отмечается активация NHE, а ингибирование NHE кардиомиоцитов (изоформы 1), что приводит к эффективному распределению кальция в кардиомиоците, уменьшению окислительного стресса и улучшению функции миокарда.

Также, на фоне терапии иНГЛТ2 наблюдается повышение экспрессии генов глюкагона, стимулирующего глюконеогенез в печени, в результате чего отмечается многократное увеличение количества бета-гидроксibuтирата, обладающего

антиаритмическим эффектом и являющегося одним из наиболее важных субстратов для кардиомиоцитов. Стимуляция глюкагоновых рецепторов дает положительный хронотропный и инотропные эффекты [71].

При приеме иНГЛТ2 не регистрируется тахикардия, что вероятнее всего обусловлено влиянием на активацию симпатической нервной системы [72].

Одним из важнейших преимуществ использования иНГЛТ2 является способность снижать гидростатическое давление в почечных клубочках. Этот эффект реализуется за счет увеличения концентрации натрия и хлоридов в моче, что через тубуло-гломерулярной обратной связи вызывает повышение тонуса афферентных артериол почечных клубочков [73]. Данный механизм лежит в основе нефропротективного действия препаратов и предотвращения прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [74].

Мозговой натрийуретический пропептид (proBNP) относится к сердечным нейрогормонам, который секретируется кардиомиоцитами ЛЖ в ответ на увеличение напряжения его стенок вследствие перегрузки объемом или давлением. Происходит расщепление proBNP на биологически активный BNP и неактивный N-терминальный фрагмент (NT-proBNP). BNP быстро выводится из кровотока и его период полувыведения составляет примерно 20 минут. Период полувыведения NT-proBNP дольше – 60-120 минут, что объясняет очевидно более высокую концентрацию NT-proBNP по сравнению с BNP в крови. Уровень его концентрации коррелирует со степенью дисфункции ЛЖ и значимым прогностическим маркером у пациентов с ХСН [76].

В рандомизированном, многоцентровом исследовании DELIVER, у пациентов с ХСН и ФВЛЖ >40% при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо достоверно снижался уровень NT-proBNP, особенно у пациентов с исходно высоким уровнем данного показателя [65].

Мочевая кислота представляет собой продукт метаболического распада пуриновых нуклеотидов. Около 60% мочевой кислоты синтезируется в организме и выводится через почки. При нарушении функции почек и наличии выраженного натрийуреза наблюдается увеличение реабсорбции мочевой кислоты в

проксимальных канальцах нефрона, что является из механизмов гиперурикемии при прогрессировании СН. Мочевая кислота также может быть повышена из-за вследствие большей активности ксантиноксидазы у пациентов с СН. Гиперурикемия часто наблюдается при СН, при этом повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами.

Так, например, на основании двух метаанализов у пациентов ХСНнФВ, было показано, что более высокий уровень мочевой кислоты является сильным предиктором смертности от всех причин [77].

Значимым положительным эффектом иНГЛТ2 является снижение концентрации мочевой кислоты, которая в свою очередь является фактором риска развития неблагоприятных исходов [78].

В исследование DAPA HF у 65,7% пациентов наблюдался повышенный уровень мочевой кислоты, а более высокий уровень мочевой кислоты был связан с увеличением риска первичного исхода - ухудшения сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти. Через 52 недели наблюдения по сравнению с плацебо на фоне терапии дапаглифлозином отмечено значимое снижение уровня мочевой кислоты ($p < 0,001$) [78].

Метаанализ, основанный на 31 исследовании иНГЛТ2 при СД2, включавших 13650 пациентов при условии применения иНГЛТ2 более 12 недель, продемонстрировал статистически значимое снижение уровня мочевой кислоты для всех препаратов данной группы [79].

Терапия иНГЛТ2 продемонстрировала более выраженную эффективность снижению массы тела по сравнению с плацебо [80]. Наблюдаемое снижение массы тела на 2,5-3 кг в течении шести месяцев наблюдения обусловлено за счет уменьшения объема висцеральной, так и подкожной жировой ткани. Данный эффект связан активацией процессов катаболизма [81,82,83]. Постепенная потеря веса способствует снижению степени ожирения. А как известно, ожирение оказывает влияние на риск развития ССЗ, а также на их распространенность и тяжесть [84]. Одна из крупнейших работ по оценке риска развития ХСН и ожирения была проведена Kenchaiah и соавт. в рамках Фремингемского исследования,

продемонстрировавшей в когорте из 5881 участников, что СН увеличивалась на 7% у женщин и на 5% у мужчин на каждые 1 кг/м² повышения индекса массы тела (ИМТ). Аналогичные данные были получены в метаанализе 3 крупных когортных исследований Pandey и соавт, где была продемонстрирована градуированная связь между высоким ИМТ и риском развития ХСНсФВ. По сравнению с субъектами с нормальным ИМТ, пациенты с избыточным весом и с ожирением I стадии (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) имели более высокий риск, на 38% и 56% соответственно, развития СН» [84].

В настоящее время иНГЛТ2 стали фармакологическим подходом первой линии у пациентов с СН, независимо от ФВЛЖ. Безопасность применения препаратов является одним из важнейших факторов для пациентов с ХСН. Пациенты часто страдают от множества сопутствующих заболеваний, требующих, помимо терапии СН, дополнительного медикаментозного лечения. В связи с этим возникает необходимость назначения большого количества лекарственных препаратов для лечения СН, а также для коррекции коморбидных состояний. Однако, такая полипрагмазия может привести к частой отмене жизненно-важных компонентов терапии из-за плохой переносимости. Следовательно, выбор безопасного лекарственного препарата является ключевым фактором для сохранения приверженности к терапии, и как следствие, увеличения продолжительность жизни пациента [85].

В рандомизированном многоцентровом исследовании DAPA-CKD длительностью 2,4 года, включавшем 4304 пациента, которые были распределены случайным образом (1:1) в группу дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки или соответствующее плацебо было показано, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал относительный риск наступления первичной комбинированной точки (почечные события + сердечно-сосудистые события) на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72, $p=0,000000028$), а относительный риск прогрессирования ХБП может снижать на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,68, $p=0,000000018$) [86].

В исследовании EMPEROR-Reduced, где более половины пациентов имели установленную ХБП в начале исследования, на фоне применения эмпаглифлозина

по сравнению с плацебо отмечалось замедление скорости прогрессирования нарушения функции почек [7].

Аналогичные результаты получены в исследовании EMPA- REG RENAL у пациентов с СД и расчетной скоростью клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела на фоне терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо снижалось прогрессирование нефропатии 12,7% против 18,8%. Также, отмечено значительные различия для начала заместительной терапии 0,3% против 0,6% ОР 0,45, по частоте удвоения концентрации креатинина крови 1,5% против 2,6% ОР 0,62 [16].

В исследовании CANVAS у пациентов с СД применение канаглифлозина ассоциировалось с более низкой частотой развития почечных осложнений: 5,5 случаев против 9,0 на 1000 пациентов, (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47; 0,77) [61].

Частота ампутаций нижних конечностей и диабетического кетоацидоза не повышалось при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов со стабильной ХСН в исследовании DAPA-HF [17].

С учетом того, что гиперкалиемия увеличивает риск аритмии [87], одним из важных вопросов безопасности применения является влияние препаратов, применяемых у пациентов с ХСН и ФП на уровень калия. Для иНГЛТ2 был выполнен метаанализ из шести крупных клинических испытаний, включавших 49 875 участников и оценивавших влияние иНГЛТ2 на развитие гиперкалиемии. По результатам данного метаанализа отмечено снижение риска гиперкалиемии на 16% при применении дапаглифлозина, эмапаглифлозина и канаглифлозина по сравнению с плацебо [88]. Эффект, вероятно, связан с увеличением доставки натрия в кортикальный собирательный канал, что способствует большей реабсорбции натрия для увеличения электроотрицательного заряда в просвете канальца, тем самым способствуя выведению калия [89].

иНГЛТ2 снижают уровень гликированного гемоглобина, однако вне зависимости от наличия или отсутствия диабета на фоне терапии иНГЛТ2 в крупных клинических исследованиях [88, 89] не наблюдалось повышения риска гипогликемии.

Имеются данные, что иНГЛТ2 снижают уровень артериального давления (АД) у пациентов с СД, АГ [90] или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты ретроспективного анализа испытания EMPA-REG OUTCOME показали, что, хотя эмпаглифлозин снижал систолическое АД у пациентов с сахарным диабетом и наличием в анамнезе ХСН, его влияние на АД было небольшим при низком САД (<110 мм рт. ст.). Благоприятное влияние на исходы ХСН наблюдалось независимо от исходного САД и его снижения. Следует отметить, что у пациентов с высоким исходным САД показано более значительное снижение АД, в то время как у пациентов с низким исходным САД наблюдалось даже небольшое повышение САД.

Самый частый побочный эффект иНГЛТ2 связан с повышением риска генитальных инфекций. В исследованиях EMPEROR-Reduced (1,7% против 0,6%) и EMPEROR-Preserved (2,2% против 0,7%) частота инфекций была выше на терапии эмпаглифлозина [7, 91].

Однако, в исследовании EMPA-KIDNEY на фоне терапии эмпаглифлозином не отмечено увеличения риска этих инфекций по сравнению с пациентами с группы плацебо [93]. Следует отметить, что иНГЛТ2 не увеличивают риск инфекции мочевыводящих путей, в отличия от риска генитальных инфекций [94].

Учитывая профиль безопасности, в настоящее время во многих случаях иНГЛТ2 могут быть препаратом первого назначения даже у самых тяжелых и коморбидных пациентов с ХСН [7,14,93].

Таким образом, применение иНГЛТ2 в однократной дозе, один раз в день, хорошо переносится пациентами и подходит комбинированной терапии лечения пациентов ХСН.

На основании значимых результатов рандомизированных исследований иНГЛТ2 были включены в клинические рекомендации по лечению сердечной недостаточности во всем мире [40]. Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются в качестве обязательного компонента оптимальной медикаментозной терапии пациентам ХСНнФВ независимо от наличия СД 2 (класс I, уровень A). Четырехкомпонентная терапия играет огромную роль в снижении

риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза заболевания.

1.3. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в обследовании пациентов с ХСН

Большое значение в диагностике ХСН принадлежит визуализирующим методам исследования, таким, как эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, стресс-эхокардиография, а также мультиспиральной компьютерной томографии и МРТ. Эхокардиография остается важным инструментом для характеристики неблагоприятного ремоделирования с использованием двумерного (2D) и трехмерного (3D) анализа и для прогнозирования функционального восстановления с помощью спекл-трекинга (2D-STE). Однако мультимодальная визуализация сердца позволяет определять различные структурные и функциональные аспекты ремоделирования, особенно для оценки объемов и геометрии ЛЖ [95].

Как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях отмечаются основные вопросы, на которые должны ответить визуализирующие методы исследования: во-первых, это оценка фракции выброса (ФВ), во-вторых, имеются ли структурные изменения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и в-третьих, имеются ли патологические изменения клапанов, перикарда или правого желудочка (ПЖ), которые могли бы объяснить клинические проявления.

Ранее МРТ сердца являлась классическим методом диагностики сложных врожденных пороков сердца, патологий крупных сосудов и перикарда, опухолей сердца [96]. Однако возможность применения данной методики расширилась, и в настоящее время МРТ рекомендована в качестве основного инструмента дифференциальной диагностики ишемического и неишемического, острого и хронического повреждений миокарда [97].

Исходя из данных регистра EuroCMR, подозрение на скрытую ишемию миокарда, оценка его жизнеспособности, а также диагностика миокардитов и кардиомиопатий являются показаниями к проведению МРТ сердца [96].

МРТ с контрастным усилением является золотым стандартом для визуализации миокарда у пациентов с ХСН. МРТ позволяет не только точно оценить структуру и функцию сердца, но и имеет уникальное преимущество в

неинвазивной характеристике тканей миокарда [31]. МРТ позволяет наиболее точно охарактеризовать ткани, а также является надежным и воспроизводимым методом количественной оценки ФВЛЖ [98]. В настоящее время МРТ сердца проводят на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5-3 тесла.

Основные достоинства метода – это воспроизводимость, большое поле обзора, отсутствие радиации, возможности тканевой характеристики. Для нивелирования артефактов от сердцебиения исследование проводится с ЭКГ синхронизацией и на задержке дыхания (для уменьшения артефактов от дыхания). Ограничения включают наличие металлических имплантов, большинства (но не всех) кардиостимуляторов.

МРТ позволяет проведение исследования в любой проекции, в арсенале имеется обширный набор импульсных последовательностей и методик, позволяющих провести комплексную оценку сердца. В частности, это последовательности градиентные и свободной прецессии, кино-режим, отсроченное контрастирование, магнитная разметка миокарда, оценка системного и легочного кровотока. Все это обеспечивает высокую межтканевую дифференцировку (в частности между темным миокардом и светлой кровью), позволяет оценить внутрисердечные потоки, более детально анализировать общую сократимость, движение стенок, деформацию миокарда [96, 97].

Информация, полученная для проведения МРТ сердца, часто является основной для понимания этиологии ХСН, а его высокая точность делает метод идеальным для мониторинга заболевания и оценки эффектов терапии. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ изменения, происходящие в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе после миокардиального повреждения (например, инфаркта миокарда или миокардита), приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменением геометрии (ЛЖ становится более сферичным) и нарушением контрактильности. И когда желудочки деформированы за счет инфаркта или кардиомиопатии, измерения, проведенные с трехмерным набором данных, не требуют геометрических предположений и,

следовательно, менее склонны к ошибкам, чем двухмерные методы, такие, как 2-мерная эхокардиография.

Точность МР-диагностики позволяет повысить применение контрастных веществ (КВ). КВ на основе гадолиния являются внеклеточными веществами, в связи с этим они проникают в межклеточное пространство. Если миокард здоров, то только незначительная часть КВ проникает в интерстициальное пространство, а подавляющая часть остается в кровеносном русле. Это обусловлено тем, что в неповрежденном миокарде кардиомиоциты (КМЦ) плотно прилегают друг к другу таким образом, что основной объем ($\approx 85\%$) составляет внутриклеточное пространство [99].

Применение отсроченного контрастирования с хелатами гадолиния позволяет дифференцировать рубцовую ткань, некроз от нормального миокарда. Методика оценки отсроченного контрастирования на T1-взвешенных изображениях используется с середины 80-х годов [100]. Тем не менее, использование этой методики было ограничено из-за множественных артефактов, и недостаточной контрастностью между рубцовой тканью и нормальным миокардом. Внедрение более быстрых импульсных последовательностей с реализацией восстановления инверсии, с возможностью подбора времени инверсии и обнуления сигнала от миокарда позволило увеличить разность сигналов от нормального и измененного миокарда на 500-1000%. С помощью этого подхода Раймонд Дж. Ким и др. показали, что отсроченное контрастирование позволяет визуализировать повреждение миоцитов как в ранний период инфаркта, так и выявлять рубцовую ткань через 8 недель, тогда как в тех участках миокарда, где процесс принял обратимый характер, накопление не определяется ($R = 0,97$, $P = 0,001$) [101]. Отсроченное контрастирование не является уникальным только для инфарктных рубцов и характерно для любого процесса, приводящего к кардиопатии.

T2-взвешенные изображения применяются для визуализации отека. Знание динамики отека во времени ключ к точной интерпретации T2-взвешенных изображений. В эксперименте на животных Абдель-Аты и др. отметили, что

визуализация отека возможна приблизительно на 28-й минуте (+4 мин) после экспериментальной окклюзии коронарной артерии и задолго до повышения тропонина. А это означает, что МРТ позволяет визуализировать отек до наступления необратимых изменений в миокарде [102]. Анализ микросфер в эксперименте на собаках при реперфузии после острого инфаркта миокарда предположил, что T2-ВИ позволяют выявлять зоны риска [103]. Повышение интенсивности сигнала на T2-ВИ можно визуализировать при любой этиологии процесса вызвавшего повреждение миокарда, например, при остром миокардите [104]. Старые подходы визуализации T2-взвешенных изображений были склонны к артефактам; в последнее время появились протоколы, преодолевающие эти ограничения. Время T1 миокарда может быть измерено путем сопоставления с модифицированной Look-Locker последовательностью инверсии восстановления [105] и их более короткими версиями [106]. Интенсивность сигнала от нативных или преконтрастных T1-ВИ оценивается до введения контраста и после с расчетом объема внеклеточной фракции [107]. Эти методы в настоящее время применяются, чтобы помочь в дифференциальной диагностике кардиомиопатий, для некоторых из них характерны высокие значения T1 на нативных изображениях и высокий объем внеклеточной фракции. Оценка нативных T1-ВИ особенно ценна у пациентов с противопоказаниями для введения контраста.

1.4. Влияние иНГЛТ2 на ремоделирования сердца

Большой интерес представляет влияние препаратов группы иНГЛТ2 у пациентов с ФП и ХСН на процессы обратного ремоделирования миокарда.

В 2018 году в экспериментальном исследовании было оценено влияние эмпаглифлозина на ремоделирование сердца при диабете у крыс с диабетической кардиомиопатией. По результатам этой работы применение эмпаглифлозина улучшало структуру и функцию миокарда за счет снижения содержания жирных кислот и увеличения метаболизма глюкозы [108].

В метаанализе, проведенном на основе данных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, где изучалось влияние иНГЛТ2 на параметры обратного ремоделирования миокарда по данным МРТ сердца на фоне терапии в течение 3-х месяцев, не были выявлены статистически значимые различия по сравнению с плацебо [109].

В рамках годового исследования REFORM у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ, а также наличии СД с помощью МРТ сердца, оценивалось влияние дапаглифлозина на процессы ремоделирования ЛЖ по сравнению с плацебо. По результатам которого не отмечено значительное улучшение динамики левого желудочка на фоне приема препарата [110].

В многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SUGAR-DM-HF, было изучение влияние эмпаглифлозина на объемные и линейные параметры сердца с применением МРТ. В исследование включались пациенты ХСН I–IV NYHA со ФВЛЖ $\leq 40\%$, СД и преддиабетом. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН; В последующем пациенты были случайным образом распределены 1:1 для приема эмпаглифлозина 10 мг один раз в день или плацебо; По результатам данного исследования терапия эмпаглифлозином в течении 36 недель ассоциировалась с обратным ремоделированием (отмечено снижение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ), а также снижение концентрации уровня NT-proBNP ($p=0,038$) по сравнению с плацебо [111].

В ретроспективном исследовании ADDA DAPA у пациентов с рефрактерной ХСН, ранее принимавших ранее принимавших сакубитрил/валсартан, изучены

результаты последующего назначения дапаглифлозина. В данном исследовании в полугодовом наблюдении сочетание сакубитрил/валсартана и иНГЛТ2 хорошо переносились, ни у кого из пациентов не было симптоматической гипотензии, гипогликемии и снижения функции почек. В результате получено статистически значимое улучшения сократительной способности миокарда [112].

В исследовании EMPA-TROPISM эффективность эмпаглифлозина (10 мг/сут) оценивалась в течение 6 месяцев у пациентов с СН с ФВЛЖ менее 50% без СД. По результатам данного исследования отмечено уменьшение объема левого желудочка, снижение массы миокарда и улучшение сократительной способности сердца. Также выполнено дополнительное исследование, которое по МРТ сердца подтвердило уменьшение эпикардального жира и интерстициального фиброза, а также положительные изменения в показателях воспалительных маркеров [113].

Следовательно, доказательная база, касающаяся динамики размеров сердца и показателей его сократительной функции на фоне терапии иНГЛТ2 основывается на косвенных данных. Кроме того, влияние данной группы препаратов на процессы ремоделирования ЛЖ остается недостаточно изученным.

В настоящее время в литературе отсутствуют специальные исследования посвященные влиянию иНГЛТ2 на процессы изменения размеров и объемов сердца у коморбидных пациентов с ХСН и ФП.

Отражением процессов патологического ремоделирования миокарда при СН является развитие ФП. В исследования DECLARE-TIMI 58, где изучалось эффективность и безопасность дапаглифлозина по сравнению с плацебо, отмечалось снижение риска развития случаев ФП/ТП на 19% независимо от наличия у пациентов СН и ФП на исходном уровне [114]. Для изучения связи иНГЛТ2 с аритмией был выполнен метаанализ 33-х рандомизированных контролируемых исследований с участием 88 098 пациентов (48 585 иНГЛТ2 против 39 513 контрольных), где значимо уменьшилось количество возникновения предсердных аритмий на фоне терапии иНГЛТ2, а именно дапаглифлозин (отношение рисков (ОР): 0,88, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,00, $p = 0,04$] и комбинированной ФП/ТП (ОР: 0,86, 95%, ДИ 0,77–0,96, $p=0,01$) [12]. Был

оценен риск снижения впервые возникшей ФП типа вне зависимости от наличия СН у пациентов СД 2, получавших иНГЛТ2 или ингибиторы дипептидазы-4. Использование иНГЛТ2 было связано с более низким риском впервые возникшей ФП по сравнению с иДПП4 (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,50–0,73; $p < 0,001$) [115].

В ретроспективном исследовании включавшем 336 пациентов с медианой наблюдения 15,5 месяцев, продемонстрировано, что в группе дапаглифлозина наблюдалась более низкая частота рецидивов ФП после РЧА, чем в контрольной группе (27,8% против 44,9%, $p = 0,007$) [116].

По данным скандинавского когортного исследования, применение ингибиторов иНГЛТ2 по сравнению с агонистами рецепторов ГПП-1, было связано с 11% относительным снижением риска впервые возникшей ФП, что соответствует абсолютному снижению риска на 1,4 события на 1000 человеко-лет [117].

В тайваньском исследовании, сравнивавшем 80 000 пациентов, использовавших ингибиторы иНГЛТ2, с пациентами, принимавшими другие препараты для снижения уровня глюкозы, отношение рисков для впервые возникшей ФП составил 0,84 (95% ДИ 0,66–1,07) [118].

Масса миокарда левого желудочка является одним из ключевых параметров для оценки заболеваний сердца, а также одним из важных показателей ремоделирования желудочков. В исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 (влияние эмпаглифлозина на массу миокарда левого желудочка у пациентов СД 2 типа и ИБС) по данным МРТ сердца было подтверждено значительное снижение массы миокарда ЛЖ, которое не было связано с изменениями артериального давления (2,6 против 0,01 г/м²; 95% ДИ от -5,9 до -0,81 г.м²; $p = 0,01$) [119]. Похожие результаты были получены для дапаглифлозина в суточной дозировке 10 мг, в течение 12 месяцев в исследовании DAPA-LVH. В данном исследовании отмечено снижение массы миокарда в среднем на 3,2 г у пациентов с СД2 и гипертрофией ЛЖ. Снижение массы миокарда ЛЖ не было связано с гипотензивным эффектом иНГЛТ2 [120].

Заключение

Следовательно, лечение пациентов при сочетании ХСН и ФП продолжает оставаться сложной и не до конца решенной клинической задачей.

В опубликованных клинических исследованиях изучалось благоприятное воздействие терапии иНГЛТ2 у пациентов СН вне зависимости от ФВ ЛЖ и наличия СД2. Эффективность дапаглифлозина у пациентов с сочетанием ХСН и ФП изучена недостаточно, и существующие публикации по данной теме крайне немногочисленны.

Роль МРТ сердца в диагностике и ведении пациентов с ХСН существенно возрастает. Благодаря высокой точности оценки объемов и структурных параметров миокарда, а также воспроизводимости результатов, МРТ становится одним из ключевых методов исследования у пациентов с ХСН.

Таким образом, оценка влияние терапии иНГЛТ2 на процессы ремоделирования у пациентов ХСН и ФП с помощью МРТ с контрастным усилением является клинически значимой задачей. Сравнительный анализ линейных и объемных параметров, полученных до начала лечения и через 6 месяцев после него, представляет особую практическую ценность.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Данное исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 2022г).

В проспективном исследовании принимали участие 60 пациентов с ХСНнФВ и ФП (постоянной и пароксизмальной форм) (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Параметры	Значения (n60)
Возраст	60[49;65]
Мужчина/Женщина	46(76,6)/ 14 (23,3)
ФК по NYHA, %	
-II	28 (46,6)
-III	32 (53,3)
Давность ХСН, мес	24[12;36]
Давность ФП, мес	32[12;48]
Постоянная форма ФП, (n %)	41(68,3)
Пароксизмальная форма ФП, (n %)	19(31,6)
Перенесенный инфаркт миокарда, (n %)	16 (26,6)
ФВЛЖ, % по данным Эхо-КГ	29 [20;40]
ГБ, (n %)	50 (83,3)
ЧСС, уд/мин	78 ±11,4
САД, мм.рт.ст.	114± 14,5
ДАД, мм.рт.ст.	72± 10
ИМТ кг/м	28± 4,9
Курение, (n %)	31 (51.6)

Критериями включения в исследования были:

1. Согласие на участие в исследовании.
2. Возраст 18 лет и старше;
3. ХСН II-III функционального класса по NYHA со сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$);
4. Наличие постоянной или пароксизмальной формы ФП;
5. Прием медикаментозной терапии ХСН в течении как минимум 3 месяца
6. Отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН на протяжении одного месяца.

Критерии исключения из исследования были:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Перенесенный острый миокардит, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (до 3 мес.).
3. 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).
4. Медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до года.
5. Беременность, грудное вскармливание.

2.2 Дизайн исследования

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с ХСНнФВ и ФП, подписавшие добровольное информированное 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. Схема исследования представлена на рисунке 3.



Рисунок 3. Схема исследования.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклинические методы исследования и оценка качества жизни

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено стандартное клиническое обследование, включавшее детальный сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, а также физикальный осмотр. В рамках физикального обследования регистрировались антропометрические показатели (рост, масса тела, индекс массы тела), а также оценивались основные жизненно важные функции: частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений и уровень артериального давления.

С целью оценки ФК ХСН у пациентов исходно и через 6 месяцев наблюдения проводился тест 6 минутной ходьбы, результаты которого позволяли определить изменения толерантности к физической нагрузке. Дополнительно, для характеристики субъективной оценки здоровья и качества жизни, применялось анкетирование с использованием МО, заполняемого пациентами самостоятельно при включении в исследование и повторно через полгода.

Лабораторное обследование включало забор венозной крови с последующим определением концентрации уровня NT-proBNP на исходном этапе и в динамике, что обеспечивало объективную оценку степени выраженности СН и эффективности проводимой терапии.

Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН

Для оценки качества жизни у пациентов ХСН и ФП в исследовании применялся стандартизированный Миннесотский опросник (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Данный опросник состоит из 21 вопросов, оцениваемых пациентом по 6-балльной шкале Ликерта (от 0 – симптом отсутствует, до 5- максимальная выраженность симптома). Интерпретация результатов проводилась на основе суммы всех баллов: более высокий итоговый показатель коррелировал с низким уровнем качества жизни и отражал более тяжелое клиническое течение ХСН.

Таблица 2. Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН

Вопросы	нет	очень мало	мало	умеренно	много	очень много
1 Отечность голеней и стоп	0	1	2	3	4	5
2 Необходимость отдыхать сидя или лежа в дневные часы	0	1	2	3	4	5
3 Трудность при ходьбе или во время подъема по лестнице	0	1	2	3	4	5
4 Ограничения во время работы по дому	0	1	2	3	4	5
5 Невозможность дальних поездок	0	1	2	3	4	5
6 Нарушения сна в ночное время	0	1	2	3	4	5
7 Трудности во взаимоотношении с членами семьи или друзьями	0	1	2	3	4	5
8 Ограничение возможности работать по профессии	0	1	2	3	4	5
9 Невозможность полноценного	0	1	2	3	4	5
10 Невозможность полноценной половой жизни	0	1	2	3	4	5
11 Ограничение в диете	0	1	2	3	4	5
12 Ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4	5
13 Усталость, утомляемость, вялость	0	1	2	3	4	5
14 Необходимость нахождения в больнице	0	1	2	3	4	5
15 Расходы на лекарства	0	1	2	3	4	5
16 Побочное действие лекарств	0	1	2	3	4	5
17 Ощущение обременения семьи собой	0	1	2	3	4	5
18 Чувство беспомощности	0	1	2	3	4	5
19 Ощущение беспокойства	0	1	2	3	4	5
20 Снижение концентрации, памяти	0	1	2	3	4	5

Тест 6 минутной ходьбы

Тест 6- минутной ходьбы выполнялся в утренние часы специально подготовленном помещении с размеченной дистанцией. В соответствии протоком, пациенты должны были пройти максимальное возможное расстояние в течении шести минут (данные представлены в таблице 3). Исследование немедленно прекращалось при возникновении у пациента таких симптомов, как резкая слабость, головокружение, выраженная одышка или любое иное клинически значимое ухудшение состояния.

Для объективной оценки переносимости нагрузки до начала и сразу после завершения теста фиксировались показатели АД, ЧСС и сатурация кислорода крови. Субъективная оценка одышки оценивалась по шкале Борга.

Таблица 3. Функциональный класс ХСН в соответствии с Нью-Йоркской классификацией и дистанции ТШХ

Функциональный класс по NYHA	Клиническая характеристика	Дистанция ТШХ, м
0	Удовлетворительная переносимость любой физической активности	≥ 551
I	Обычная физическая нагрузка не приводит к появлению усталости, одышки и сердцебиения	550 – 426
II	Обычная физическая нагрузка приводит к появлению усталости, одышки, сердцебиения	425 – 301
III	Удовлетворительное самочувствие в покое. Небольшая физическая нагрузка приводит к появлению усталости, одышки, сердцебиения	300 – 151
IV	Симптомы возникают в состоянии покоя. Любая физическая нагрузка приводит к дискомфорту	≤ 150

2.3.2 Лабораторные исследования

Исследования уровня NT-proBNP в плазме крови

У всех пациентов, включенных в исследование, проводилось двукратное измерение концентрации уровня NT-proBNP в плазме периферической крови: исходно и спустя 6 месяцев наблюдения. Количественное определение биомаркера осуществлялось натошак иммунохемилюминесцентный способом.

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

Электрокардиографическое исследование было выполнено на аппарате «Philips Pagewriter TC70» с записью кривой в 12-ти стандартных отведениях. В процессе последующего анализа оценивался ряд параметров: характеристика сердечного ритма, наличие аритмий различного генеза, а также продолжительность интервалов.

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Суточное (24-х часовое) холтеровское мониторирование электрокардиограммы было выполнено на трехканальном приборе кардиотехника –КТ-07 (ОООТД «Инкарт») с последующим обработкой данных специализированным программным обеспечением. Протокол анализа предусматривал оценку следующих параметров: оценку сердечного ритма и вариабельности ЧСС, количественный учет наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, регистрацию эпизодов брадикардии и пауз, а также анализ частоты возникновения и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий. Все пациенты в период мониторирования заполняли дневник, в котором фиксировали субъективные жалобы и характер выполняемой физической активности.

Трансторакальная эхокардиография

Состояние структурных и функциональных характеристик сердца оценивали с помощью ультразвукового «Vivid E7» (GE Medical Systems) с использованием электронного датчика M3S. В ходе исследования применялся стандартный протокол, включающий: двухмерную эхокардиографию в стандартных проекциях, импульсно-волновой и постоянно-волновой доплеровский анализ и цветное доплеровское картирование для оценки кровотока. Функция ЛЖ количественно оценивалась путем расчета ФВ по модифицированному методу Симпсона на основании двух-и четырехкамерной верхушечных позиций. Все полученные данные архивировались в цифровом формате для последующего оффлайн-анализа с использованием программного пакета «EchoPac» PC (GE Healthcare).

МРТ сердца с контрастированием

МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнялось с помощью последовательностей «инверсия-восстановление», а также программ PSIR с толщиной среза 3 мм после подбора оптимального значения времени TI для достижения наилучшего контраста между миокардом и фиброзом. Постконтрастные программы проводились через 10 минут от введения гадолиниевого препарата, содержащего гадолиамид в дозировке 0,3 мл/кг веса пациента. Конечнo-диастолический объем (КДО), конечнo-систолический объем (КСО) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка рассчитывалась суммационным методом на основании полуавтоматического оконтуривания полости в систолу и диастолу на каждом из срезов кино-МРТ по короткой оси ЛЖ с помощью программного обеспечения Philips Intellispace Portal (Нидерланды). Для расчета массы миокарда эндокардиальные и эпикардиальные границы миокарда ЛЖ также полуавтоматически оконтуривали на последовательных короткоосевых киноизображениях в конце диастолы (рисунок 4).

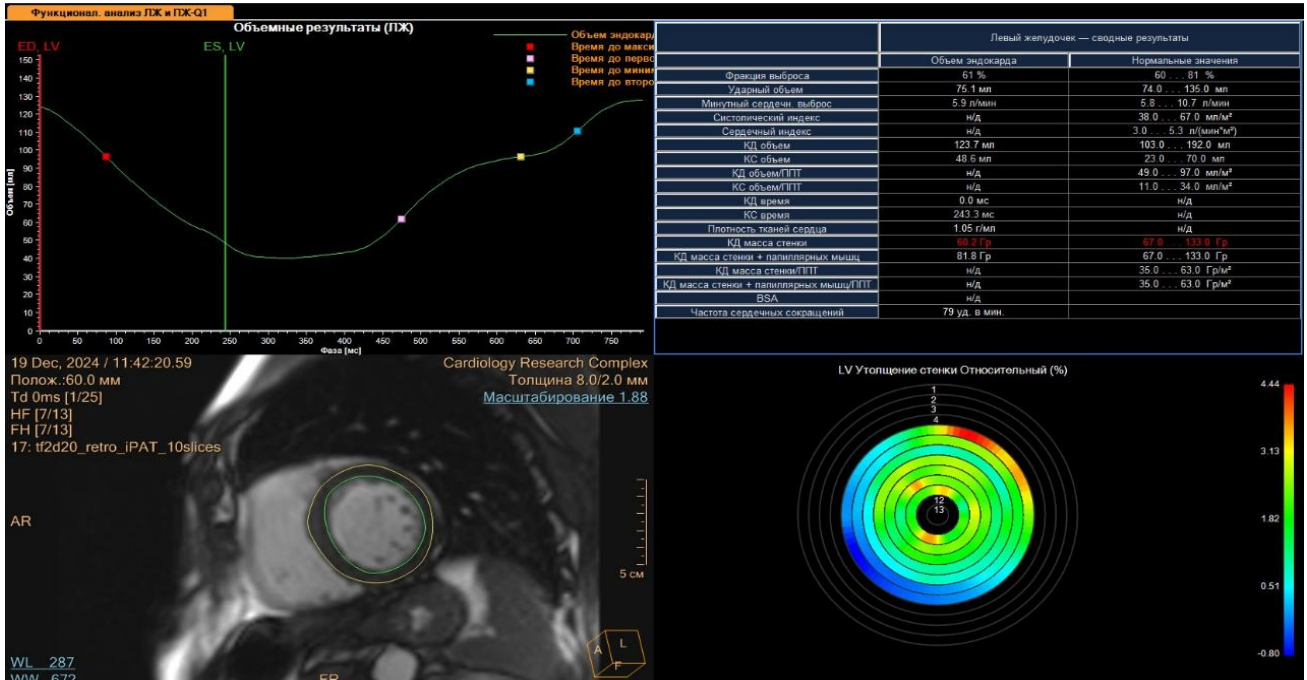


Рисунок 4. Вычисление объемных показателей и массы миокарда

Объемы левого и правого предсердий определялись методом «площадь-длина» на изображениях двухкамерной и четырехкамерной проекции по длинной оси ЛЖ (рисунок 5).

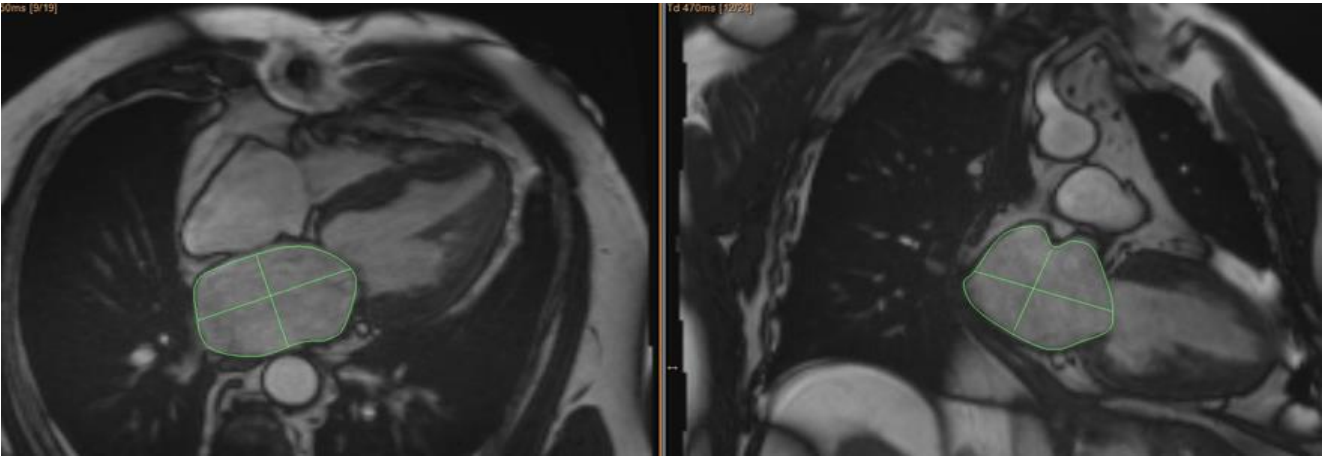


Рисунок 5. Вычисление объемных показателей предсердий

Кроме того, проводился количественный анализ объема фиброза миокарда по данным изображений с отсроченным контрастированием. Оптимальная проекция для оценки фиброза (короткая ось, двухкамерное или четырехкамерное сечение по длинной оси) выбиралась для каждого пациента, исходя из локализации фиброза. Объем фиброза рассчитывался как сумма площадей контрастирующегося

миокарда на всех срезах одной проекции через весь объем левого желудочка, умноженная на толщину среза и межсрезовой промежуток.

2.4 Статистический анализ

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-инструментальные характеристики пациентов, включенных в исследование.

На момент включения в исследование группы пациентов были сопоставимы по исходным клинико-демографическим характеристикам (таблица 4). В обеих группах преобладали лица мужского пола (80% и 73% соответственно). В исследовании участвовали пациенты с документально подтвержденной ХСН со сниженной ФВЛЖ ($\leq 40\%$), с длительностью ФП в среднем 2 года 8 месяцев.

Таблица 4. Сравнительная оценка клинико-диагностических показателей пациентов, включенных в исследование (n = 60)

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	p
Возраст, лет	60 [49,0; 65,0]	59 [48,0; 64,0]	0,159
Мужчина/женщина, n (%)	24 (80%) / 6 (20%)	22 (73%) / 8 (27%)	0,177 0,166
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК – 12 (41, 2%) III ФК – 18 (59, 8%)	II ФК – 16 (53, 2%) III ФК – 14 (46, 8%)	0,622 0,502
Длительность ХСН, мес	24 [12; 36]	24 [12; 36]	0,202
Длительность ФП, мес	32 [12; 48]	32 [12; 48]	0,155
ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ (%)	31 [28; 37]	33 [28; 38]	0,160
Постоянная форма ФП, n (%)	21 [70,8%]	20 [66,4%]	0,196
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 [29,2%]	10 [33,6]	0,148
ГБ, n (%)	23 (76,6%)	27 (90%)	0,646
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	6 (9,5%)	10 (16,6%)	0,229
ЧСС, уд/мин*	72 (62; 76)	75 (66; 82)	0,115
САД мм.рт.ст.	114 [110; 130]	112 [110; 126]	0,876
ДАД мм.рт.ст.	74 [70; 80]	70 [70; 80]	0,613
ИМТ кг/м ²	28 [24; 33]	28 [24; 31]	0,318
Курение, n (%)	17 (57%)	14 (47%)	0,402

Все пациенты на момент включения в исследование получали сопоставимую медикаментозную терапию, включавшую ингибиторы АПФ/АРНИ, АМКР, бета-адреноблокаторы (таблица 5).

Таблица 5. Медикаментозная терапия на момент включения в исследование [40]

Препараты	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
иАПФ			
Периндоприл	7 (23,3%)	6 (20%)	1
Эналаприл	3 (10%)	5 (16,7%)	1
АРНИ			
Сакубитрил/валсартан	20 (66,7%)	19 (63,3%)	0,592
Бета-блокаторы			
Бисопролол	25 (84%)	26 (87%)	1
Метопролол	5 (16%)	4 (13%)	1
АМКР			
Спиронолактон	22 (73,3%)	20 (66,7%)	0,779
Эплеренон	8 (26,7%)	10 (33,3%)	0,558
Сердечный гликозид			
Дигоксин	8 (26,7%)	8 (26,7%)	1

Примечание: Результаты опубликованы в статье [40]

С учетом ФП, все пациенты получали прямые пероральные антикоагулянты (рисунок 6).

Антикоагулянтная терапия

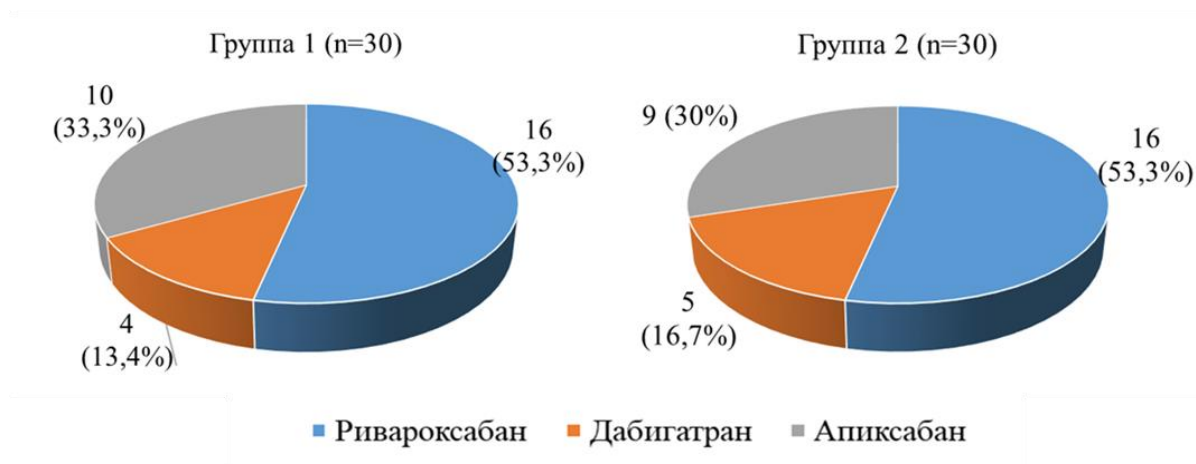


Рисунок 6. Антикоагулянтная терапия пациентов обеих групп

Большинство пациентов в обеих группах принимали мочегонные препараты (рисунок 7).

Диуретическая терапия

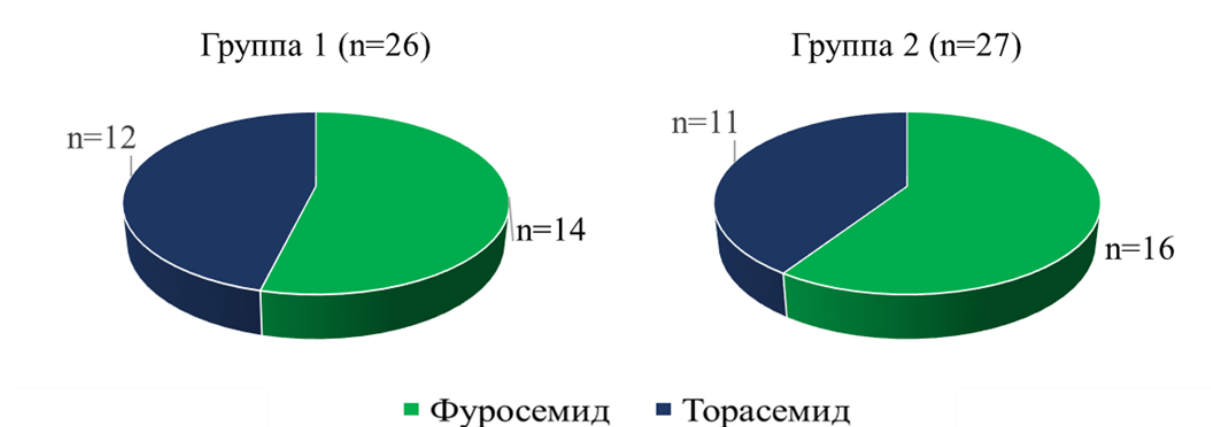


Рисунок 7 Диуретическая терапия

В составе терапии сердечной недостаточности препараты пациенты получали в максимально возможных дозировках. По дозам препаратов на момент включения в исследования значимых различий не выявлено (таблица 6).

Таблица 6. Дозировка 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
Дигоксин	0,125 (0,125-0,250)	0,125 (0,125-0,250)	0,918

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 ($p = 0,16$).

Всем пациентам исходно проводилось определение уровня NT-proBNP. Несмотря на стабильное клиническое состояние и отсутствие признаков декомпенсации, у всех участников исследования выявлены высокие значения концентрации NT-proBNP, что вероятно, связано с наличием ФП (таблица 7).

Таблица 7. Параметры ТШХ, качества жизни и динамика NT-proBNP на момент включения в исследование.

Параметры	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
ТШХ, м	312,2 [290,5; 352,4]	308,7 [292,5; 349,25]	0,83
МО, баллы	43 [38; 46]	41 [36; 48]	0,16
NT-proBNP, пг/мл	1733,5 [1156; 2405]	1737 [783; 2091]	0,78

«Всем пациентам в момент включения в исследование выполнение 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 (таблица8)» [40].

Таблица 8. Параметры МРТ сердца в группах наблюдения при включении в исследование [40].

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	p
КСР, 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/м2	239 (220-258)	221 (205-238)	0,149
КСО, мл/м2	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

3.2 Результаты наблюдения пациентов ХСН и ФП в течении 6 месяцев

Пациенты амбулаторно наблюдались в течении 6 месяцев наблюдения на базе ФГБУ «НМИЦК им ак Е.И.Чазова» Минздрава России. За время наблюдения зарегистрирован один летальный исход в группе сравнения (группа 2). В изучаемой группе за время наблюдения смертей не зафиксировано.

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 ($p=0,07$).

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 ($p=0,08$).

«Количество пациентов III ФК снизилось с 18 до 15, II ФК увеличилось с 12 до 15, $p=0,001$ » [40]. «В группе 2 значимого изменения не произошло, количество пациентов II ФК снизилось с 16 до 13, III ФК с 14 до 16 $p>0,05$ » [40].

Таблица 9. Динамика дистанции ТШХ и качества жизни в группах наблюдения через 6 месяцев.

Показатель	Группа 1 (n = 30)			Группа 2 (n = 30)		
	исходно	через 6 месяцев	p	исходно	через 6 месяцев	p
ТШХ, м	312,2 [290,5; 352,4]	468 [400; 496]	0,001	308,7 [292,5;349,25]	348,1 [310;350,5]	0,07
МО, баллы	43 [38; 46]	21 [16,8; 28,9]	0,001	41 [36; 48]	34,5 [23,7; 41,8]	0,08

При сравнении результатов толерантности к физической нагрузке и качества жизни через 6 месяцев получены значимые различия между группами (рисунок 8).

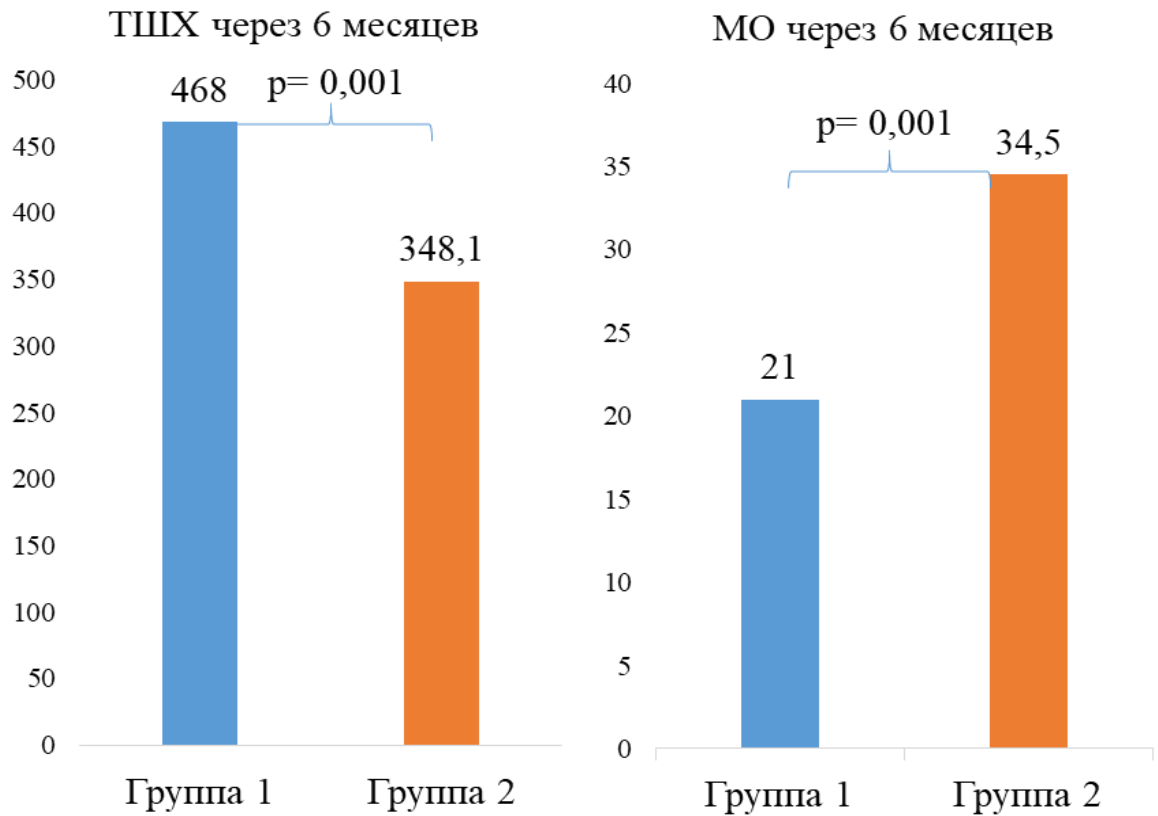


Рисунок 8. Сравнение параметров ТШХ, опросника качества жизни через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Таким образом, на фоне применения дапаглифлозина показатели толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с ХСН и ФП были значимо лучше по сравнению с группой пациентов, получавших тройную терапию ХСН.

«При оценке в динамики показателей в группе пациентов получавших дапаглифлозин, зарегистрировано статистически значимое снижение уровня NT-proBNP с [1156-2405] пг/мл до 633 [240-1122] пг/мл ($p = 0,001$). В группе пациентов не получавших дапаглифлозин отмечена тенденция к снижению концентрации уровня NT-proBNP ($p = 0,07$) (рисунок 9)» [40].

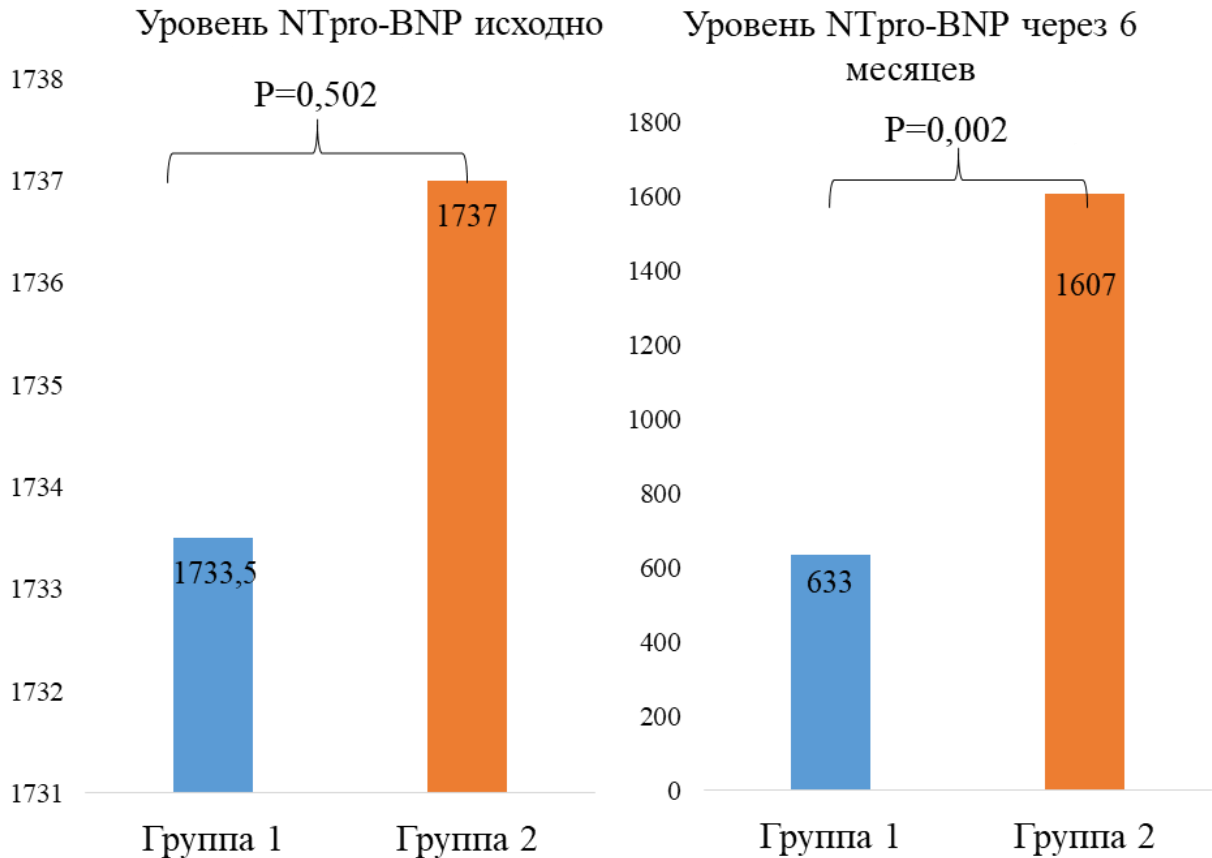


Рисунок 9. Сравнение показателей NT pro-BNP через 6 месяцев наблюдения в группе 1 и в группе 2 [40].

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 10)» [31].

Таблица 10. Динамика показателей МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения в группе 1 [40].

Показатель	Группа 1		р
	Исходно	Через 6 месяцев	
ФВ ЛЖ, %	29 (27-31)	37 (33-40)	<0,001
КДР, мм	70 (64-73)	63 (60-70)	<0,001
КСР, мм	55 (52-58)	50 (47-52)	<0,001
ЛП, мм	46 (46-49)	43 (42-46)	<0,001
КДО, мл/м2	233 (220-258)	204 (191-223)	<0,001
КСО, мл/м2	174 (155-185)	148 (133-158)	<0,001

При оценке ФВ ЛЖ по данным МРТ сердца в группе сравнения исходно и через 6 месяцев наблюдения значимых различий выявлено не было.

Таблица 11. Динамика показателей МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения в группе 2 [40].

Показатель	Группа 2		р
	Исходно	Через 6 месяцев	
ФВ ЛЖ, %	29 (27-31)	29 (27-31)	0,153
КДР, мм	68 (64-72)	66 (63-72)	0,502
КСР, мм	55 (53-58)	55 (53-59)	0,430
ЛП, мм	47(46-50)	50 (46-50)	0,038
КДО, мл/м2	210 (205-238)	216 (207-245)	0,014
КСО, мл/м2	149 (140-167)	148 (142-172)	0,028

Через 6 месяцев наблюдения при межгрупповом анализе отмечается статически значимая разница ФВ ЛЖ – в группе дапаглифлозина отмечается статистически значимый прирост ФВ ЛЖ (рисунок 10).

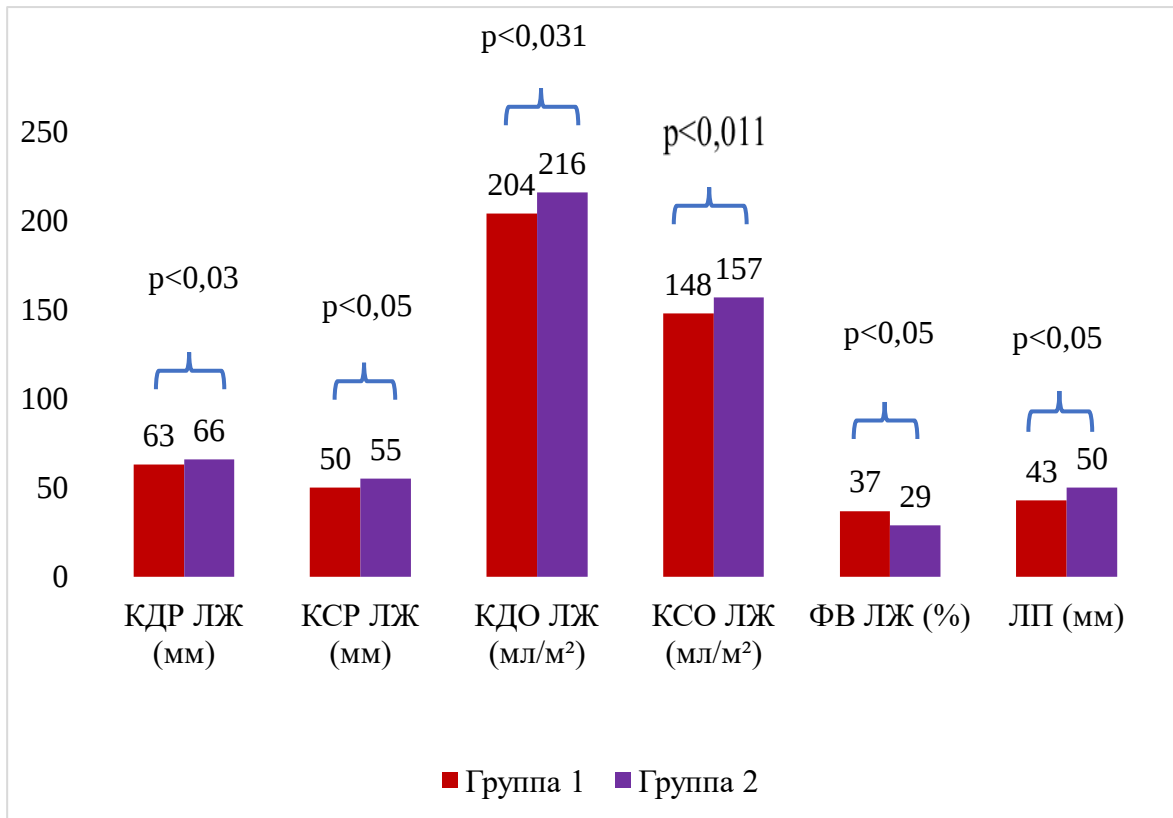


Рисунок 10. Сравнение параметров МРТ сердца через 6 месяцев наблюдения [40]

По данным МРТ в группе пациентов, получавших в течение 6 мес. дапаглифлозин, наблюдались статистически значимые изменения показателей ремоделирования миокарда – уменьшение объемных и линейных показателей параметров сердца и статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ.

Также при сравнении показателя массы миокарда в динамике, выявлена статически значимая разница между группами ($p < 0,001$) по окончании наблюдения. «В группе 1 за 6 месяцев терапии дапаглифлозином получено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение массы миокарда» [40].

«В группе 2 данный показатель в ходе исследования не изменился, $p = 0,632$ » [40].

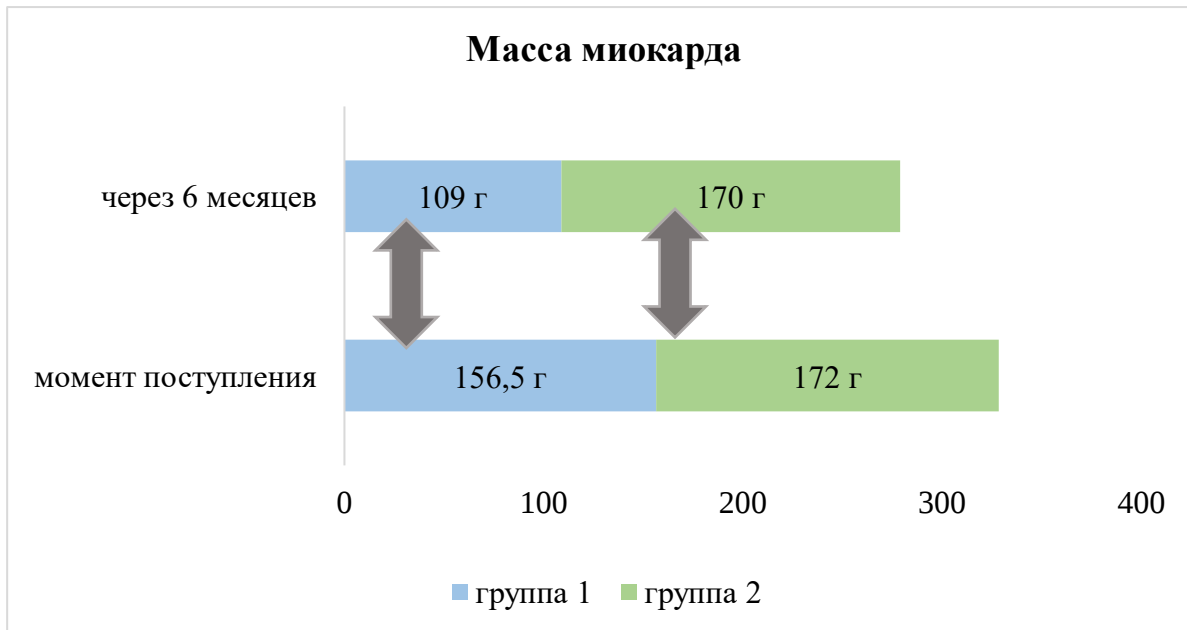


Рисунок 11. Сравнение массы миокарда в момент поступления и через 6 месяцев наблюдения в обеих группах

Среди пациентов, включенных исследование, 19 пациентов имели пароксизмальную форму ФП и 41 - постоянную форму ФП.

С учетом наличия различных форм ФП анализ данных суточного мониторингирования ЭКГ проводился отдельно для пароксизмальной и постоянной форм ФП.

Динамика показателей суточного мониторингирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП в обеих группах отражена в таблицах 12, 13.

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

Таблица 12. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов пароксизмальной формой ФП исходно и через полгода в группе 1

Показатель	Группа 1		p
	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;2,0)	1(1,5; 2)	0,546

Таблица 13. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов пароксизмальной формой ФП исходно и через полгода в группе 2

Показатель	Группа 2		p
	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 14 и 15.

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

Таблица 14. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 1.

Показатель	Группа 1		р
	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 15. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП исходно и через полгода наблюдения в группе 2.

Показатель	Группа 2		р
	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)	1,0 (1,0; 6,0)	0,441

3.3 Динамика показателей МРТ сердца у пациентов ХСН в группе в дапаглифлозина от формы ФП.

При выполнении 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 16).

Таблица 16. 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 месяцев	p	Исходно	Через 6 месяцев	p
ФВ ЛЖ, %	29 (27-32)	36 (32-38)	0,001	28 (27-33)	37 (33-40)	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 (4-53)	0,003
ЛП, мм	49(46-52)	47 (43-47)	0,001	47 (44-47)	42 (40-44)	0,001

При сравнении массы миокарда в группе 1 через полгода наблюдения отмечалось снижение массы миокарда вне зависимости от форм ФП, т.е. при пароксизмальной форме ФП от 146,5 (120-160) г до 112 (96-148) г, $p < 0,001$, так и при постоянной форме от 156 (130-180) г до 109 (98-145) г, $p < 0,001$ (рисунок 12).

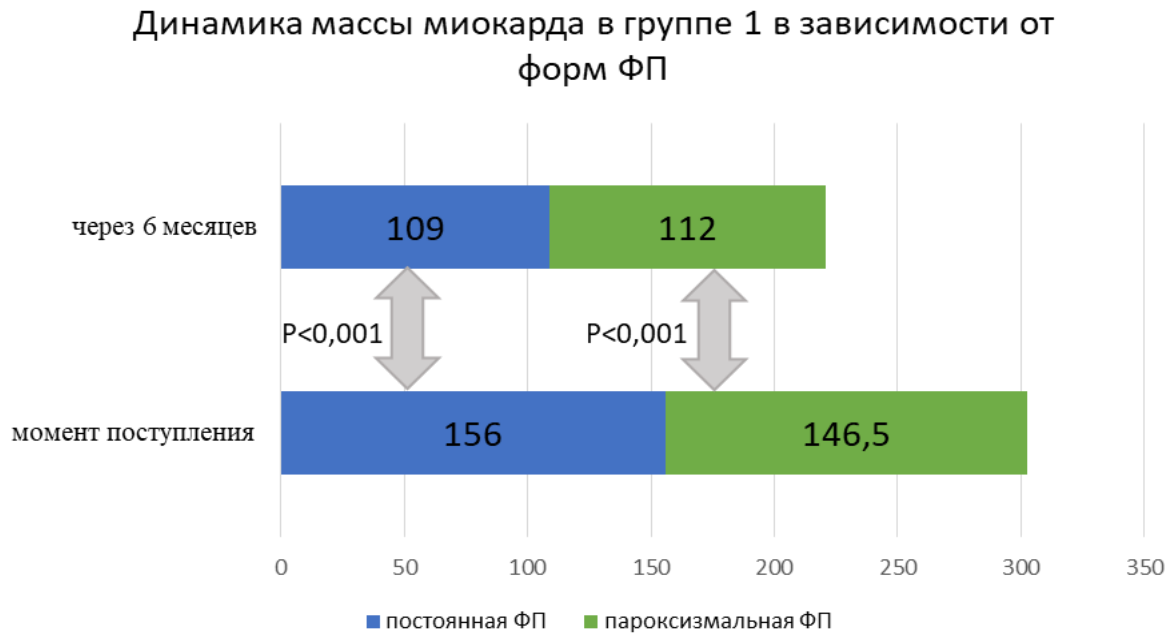


Рисунок 12. Динамика массы миокарда в группе дапаглифлозина в зависимости от форм ФП через 6 месяцев наблюдения.

«Был выполнен корреляционный анализ связи сократительной способности миокарда и NT-proBNP на фоне терапии дапаглифлозином в течении 6 месяцев (рисунок 13, 14)» [40].

«В группе 1 были установлены статистически значимые корреляционные связи: обратная между уровнем NT-proBNP в 1 точке и ФВ ЛЖ в 1 точке ($r_{xy}=0,370$; $p=0,044$), прямая между уровнем NT-proBNP в 1 точке и NT-proBNP 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 NT-proBNP во 2 точке и ФВ ЛЖ во 2 точке ($r_{xy}=0,363$; $p=0,049$ (рисунок 13, 14)» [40].

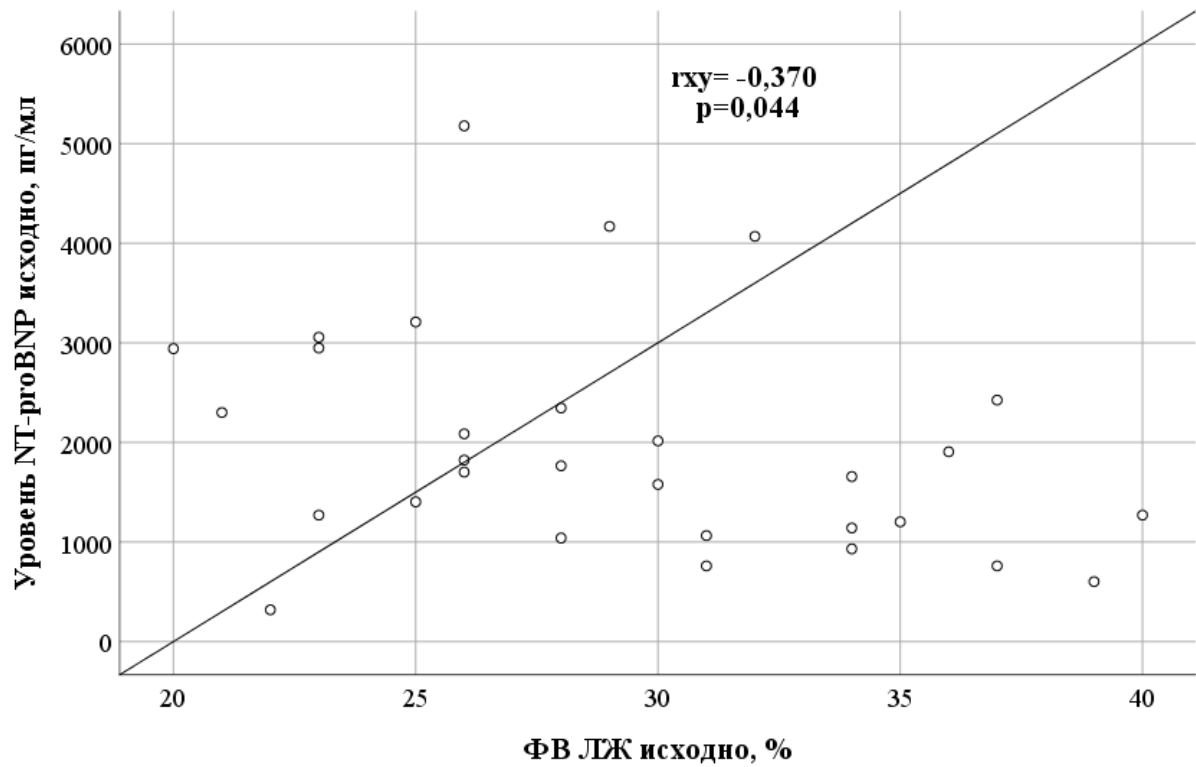


Рисунок 13. Корреляционная связь сократительной способности миокарда и NT-proBNP исходно [40]

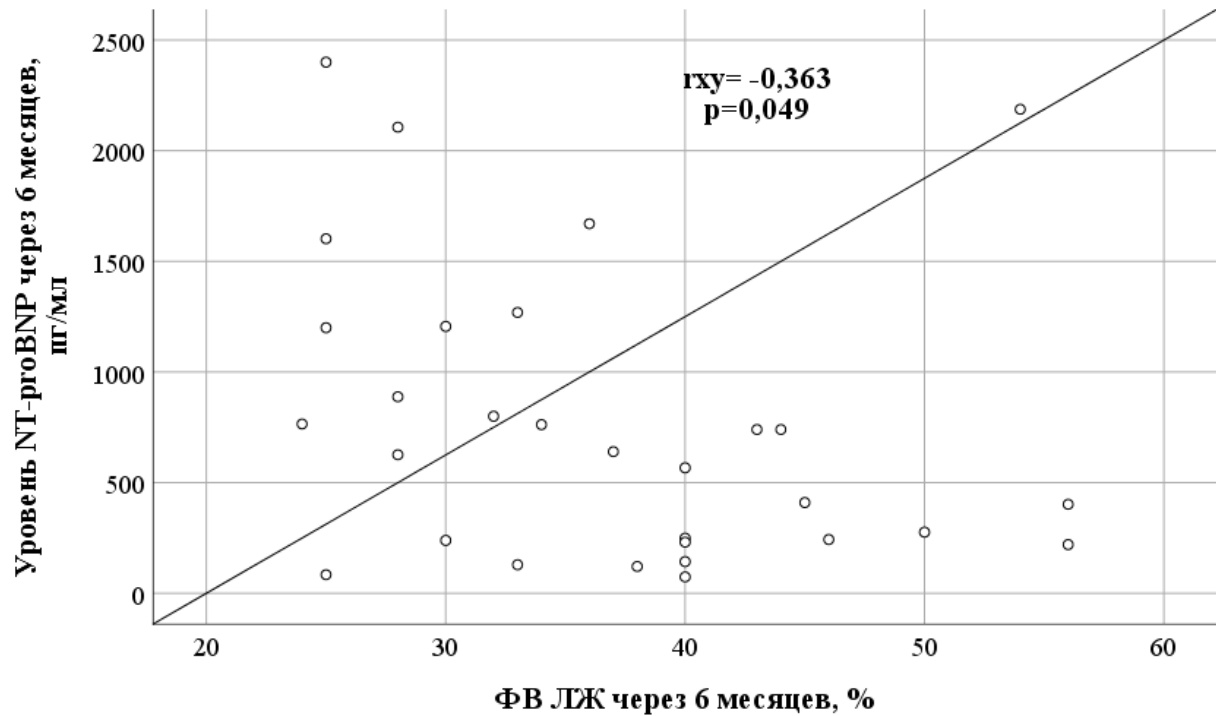


Рисунок 14. Корреляционная связь сократительной способности миокарда и NT-proBNP через 6 месяцев [40].

Таблица 17. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между NT-proBNP и массы миокарда

Группа	Коэффициент корреляции (ρ)
Общая выборка	0,085
Группа 1	-0,029
Группа 2	-0,043

Ранговый корреляционный анализ по Спирмену показал, что связь между NT-proBNP и масса миокарда в общей выборке характеризуется очень слабой положительной корреляцией ($\rho=0,085$), близкой к отсутствию значимой зависимости. В группе 1 наблюдается практически нулевая корреляция ($\rho=0,029$), а в группе 2 – слабая отрицательная связь ($\rho=0,043$), что также указывает на отсутствие статистически значимой взаимосвязи между этими параметрами. Наибольшее значение коэффициента, хотя и крайне низкое, зафиксировано в общей выборке, тогда как в подгруппах связь NT-proBNP и масса миокарда приближается к нулю. Уровень значимости результатов менее 0,05.

При оценке наличия фиброза по данным МРТ сердца с контрастированием по 5 бальной шкале до и после терапии дапаглифлозином, не получено прогрессирования фиброза (рисунок 15).

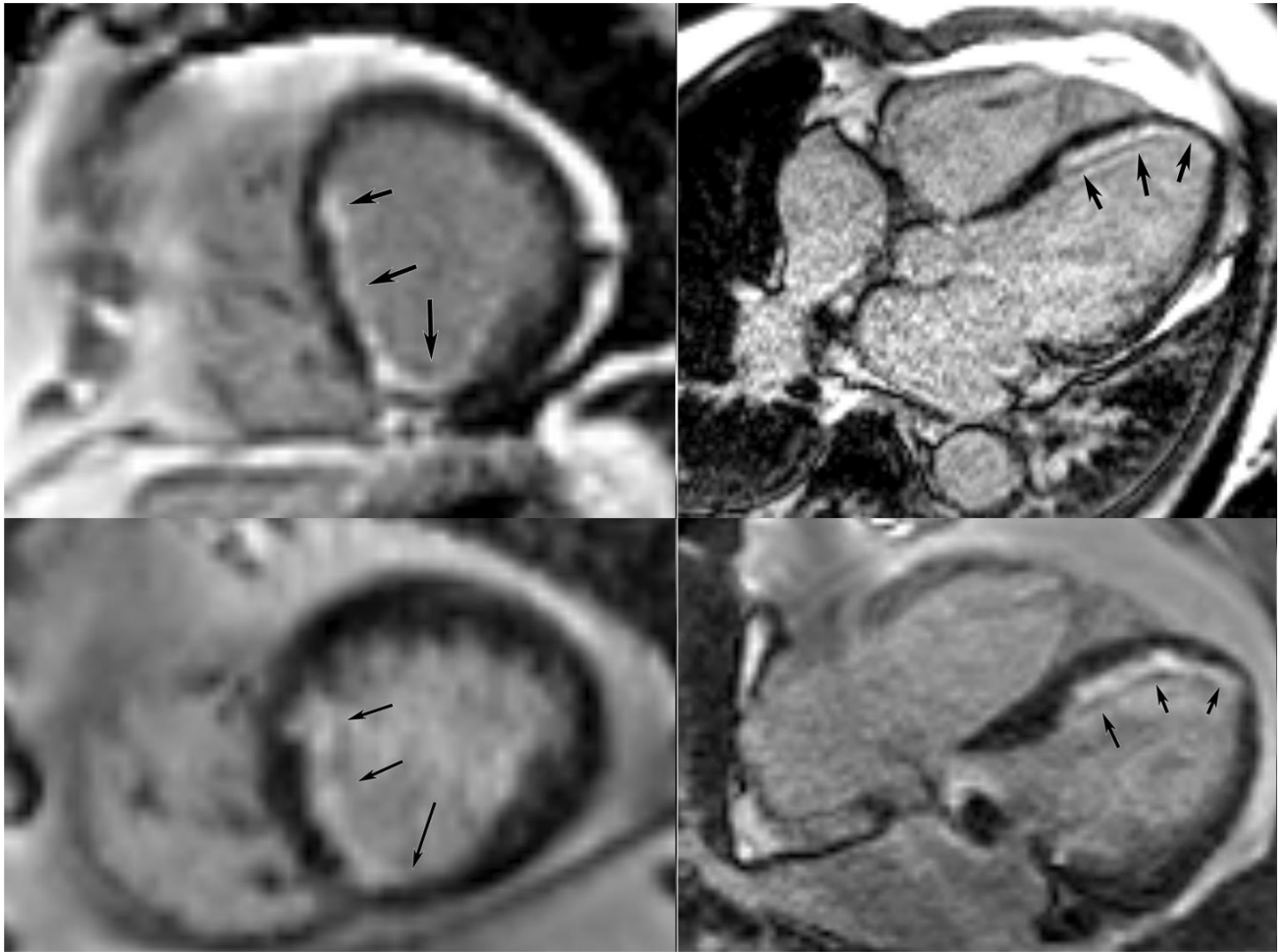


Рисунок 15. МРТ сердца с отсроченным контрастированием после введения гадолиний-содержащего препарата (импульсная последовательность PSIR) [31]

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 [31].

«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 18)» [31].

Таблица 18. Расчетные показатели количественной оценки фиброза миокарда на терапии дапаглифлозином

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	-

Примечание: Результаты опубликованы в статье [31].

«При расчете показателя количественной оценки фиброза миокарда через 6 месяцев в группе пациентов, не принимавших дапаглифлозин, отрицательной динамики не выявлено (таблица 19)» [31].

Таблица 19. Расчетные показатели количественной оценки фиброза миокарда в группе пациентов, не принимавших дапаглифлозин

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

Примечание: Результаты опубликованы в статье [31].

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 20).

Таблица 20. 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)	-

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи обратного ремоделирования (увеличение ФВ на 5% и более за период наблюдения) и возраста, составила 0,751 0,089с 95% ДИ: 0,576-0,926. 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 16, 17).

Чувствительность и специфичность метода составили 60% и 60% соответственно.

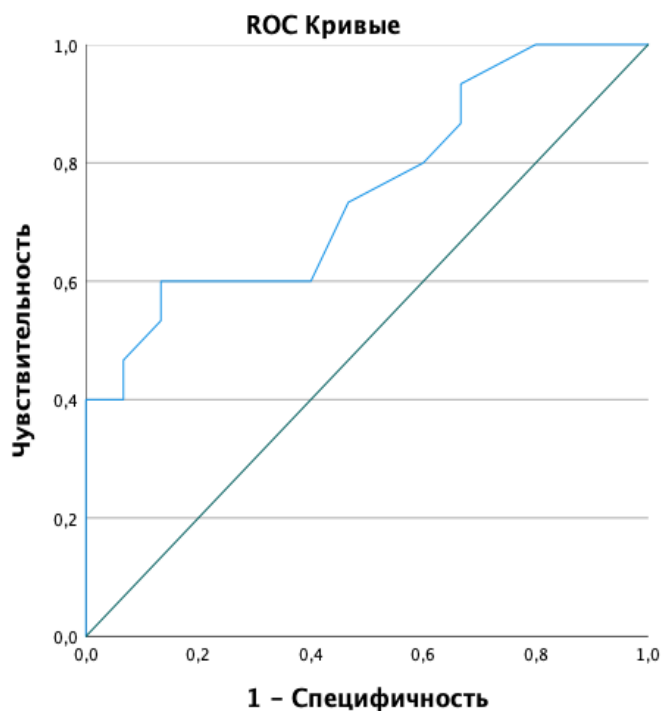


Рисунок 16. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи прогноза увеличения ФВЛЖ на 5 и более 5%

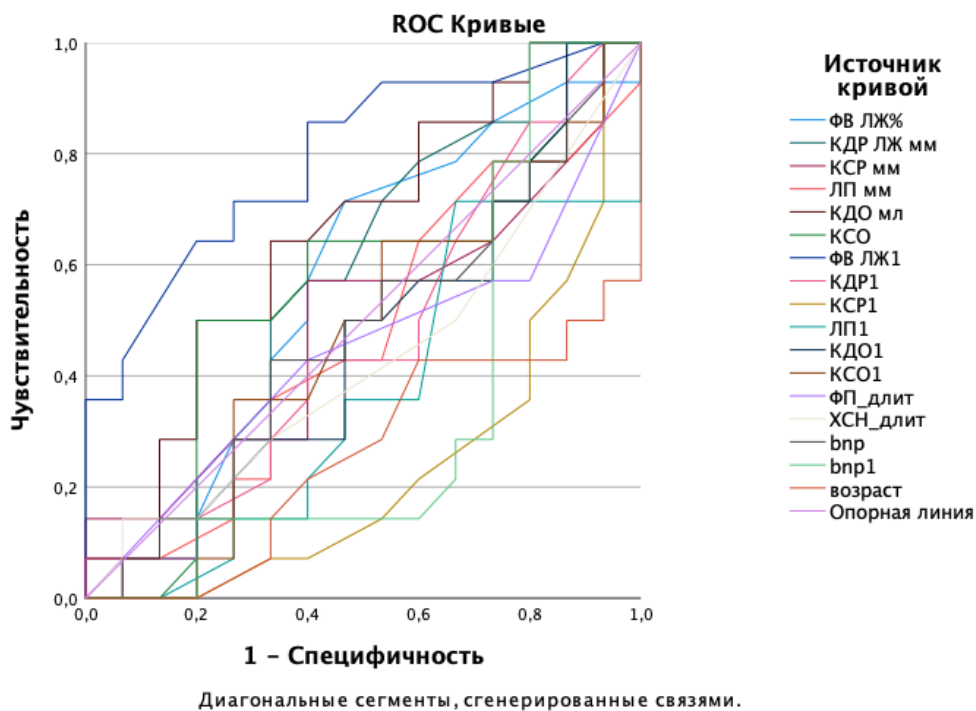


Рисунок 17. ROC-кривые, соответствующая взаимосвязи прогноза увеличения ФВ на 5% и более за период наблюдения и возраста, параметров наблюдения и возраста, параметров MPT и NT-proBNP.

При этом показатели МРТ сердца, NT-proBNP при поступлении, а также длительность ФП и ХСН не были взаимосвязаны с вероятностью увеличения ФВ на 5 и более % за период наблюдения (рисунок 18).

Регрессионный анализ показал, что модель статистически значима ($p=0,006$). Скорректированный коэффициент детерминации (R^2 Найджелкерка) величиной 0,303 указывает на то, что модель объясняет 30,3% дисперсии в вероятности увеличения фракции выброса на 5% и более.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, фактор возраста имеет обратную связь с вероятностью увеличения ФВ на 5 и более % за период наблюдения. Увеличение возраста на 1 год – уменьшает шансы увеличения ФВ на 5 и более % за период наблюдения в 0,9 раза (95% ДИ: 0,82-0,98). Чувствительность составила 57,1%. Специфичность составила 86,7%.

	ФП_длит	-,021	,024	,773	1	,379	,979	,934	1,026
	возраст	-,178	,081	4,864	1	,027	,837	,714	,980
	Константа	11,149	9,308	1,435	1	,231	69502,001		
Шаг 6 ^а	ФВ ЛЖ%	-,127	,146	,764	1	,382	,880	,661	1,172
	КДР ЛЖ мм	,161	,101	2,507	1	,113	1,174	,963	1,433
	КСР мм	-,171	,127	1,813	1	,178	,842	,656	1,081
	КДО мл	,037	,024	2,364	1	,124	1,038	,990	1,089
	КСО	-,032	,026	1,484	1	,223	,969	,920	1,020
	возраст	-,170	,083	4,213	1	,040	,844	,717	,992
	Константа	8,289	8,543	,941	1	,332	3980,894		
Шаг 7 ^а	КДР ЛЖ мм	,134	,106	1,603	1	,205	1,144	,929	1,408
	КСР мм	-,130	,110	1,396	1	,237	,878	,708	1,089
	КДО мл	,028	,018	2,384	1	,123	1,028	,993	1,065
	КСО	-,021	,023	,888	1	,346	,979	,936	1,023
	возраст	-,136	,061	4,975	1	,026	,873	,774	,984
	Константа	2,654	6,255	,180	1	,671	14,207		
Шаг 8 ^а	КДР ЛЖ мм	,078	,055	2,014	1	,156	1,081	,971	1,203
	КСР мм	-,061	,080	,593	1	,441	,941	,805	1,099
	КДО мл	,016	,012	1,597	1	,206	1,016	,991	1,041
	возраст	-,139	,058	5,672	1	,017	,870	,776	,976
	Константа	2,227	5,412	,169	1	,681	9,276		
Шаг 9 ^а	КДР ЛЖ мм	,060	,052	1,316	1	,251	1,061	,959	1,175
	КДО мл	,014	,012	1,398	1	,237	1,014	,991	1,039
	возраст	-,128	,054	5,676	1	,017	,879	,791	,977
	Константа	-,139	4,454	,001	1	,975	,870		
Шаг 10 ^а	КДО мл	,016	,011	2,065	1	,151	1,016	,994	1,038
	возраст	-,113	,051	4,925	1	,026	,893	,808	,987
	Константа	2,815	3,520	,640	1	,424	16,690		
Шаг 11 ^а	возраст	-,107	,047	5,278	1	,022	,899	,820	,984
	Константа	6,064	2,735	4,916	1	,027	430,186		

а. Переменные, введенные на шаге 1: ФВ ЛЖ%, КДР ЛЖ мм, КСР мм, ЛП мм, КДО мл, КСО, ФП_длит, ХСН_длит, bпр, возраст, пол.

Рисунок 18. Построение регрессионной модели влияния параметров МРТ при поступлении, возраста и пола на вероятность увеличения ФВ на 5% и более за период наблюдения

3.4 Клинический пример назначения терапии дапаглифлозина у пациента ХСНнФВ и ФП

Пациент А., 34 л на момент включения в исследование предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической активности, при прохождении расстояния около 300 м.

Из анамнеза: после перенесенного ОРВИ в 2022 г., стал отмечать одышку с постепенным прогрессированием, при умеренной физической активности, выраженное снижение переносимости физических нагрузок, появление отеков нижних конечностей. С учетом жалоб был госпитализирован в стационар по м/ж, где на ЭКГ впервые зарегистрирована ФП. В связи с чем пациенту была проведена электрическая кардиоверсия, восстановлен синусовый ритм.

ЭХО-КГ: ФВ 36%, Дилатация всех полостей сердца. Сократительная дисфункция ЛЖ снижена диффузно. Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по рестриктивному типу. Признаки легочной гипертензии 2 ст.

Пациенту подобрана терапия бисопролол 2,5 мг утром, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, спиронолактон 50 мг 1 раз в день, валсартан+ сакубитрил 200 мг/сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Диагноз: Дилатационная кардиомиопатия. Нарушение ритма сердца: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма.

Осложнения основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность 2а стадии, II функционального класса по NYHA.

На момент включения в исследование: по данным Миннесотского опросника качества жизни- 34 балла, ТШХ - 306 м. При проведении лабораторно-инструментального обследования уровень концентрации NT-proBNP – 1240 пг/ мл.

По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 62 уд/мин (рисунок 19).



Рисунок 19. ЭКГ пациента А.

По данным МРТ сердца ЛП=48 мм, КДР ЛЖ=66 мм, КСР ЛЖ= 57 мм, КДО ЛЖ=210 мл, КСО ЛЖ=138 мл. ФВ ЛЖ=31%. Зон очагового фиброза не выявлено.

Пациенту к тройной терапии ХСН была добавлена терапия дапаглифлозин 10 мг 1 раз в день.

Через 6 месяцев наблюдения на фоне терапии дапаглифлозином отмечается положительная динамика в виде улучшения качества по данным Миннесотского опросника – 26 баллов по сравнению 34 балла с исходным, а также увеличение толерантности к физической нагрузке, что было подтверждено ТШХ 420 м. По данным лабораторного исследования отмечается снижение концентрации NT-proBNP – 300 пг/мл.

По данным МРТ сердца наблюдается положительная динамика в виде увеличения фракции выброса с 31% до 50%, уменьшение левых камер сердца (переднезадний размер ЛП исходно 4,8 см, после лечения 4,2 см, КДО ЛЖ 210 мл и 160 мл, КДР ЛЖ 6,8 см и 6,1 см соответственно) (рисунок 20).

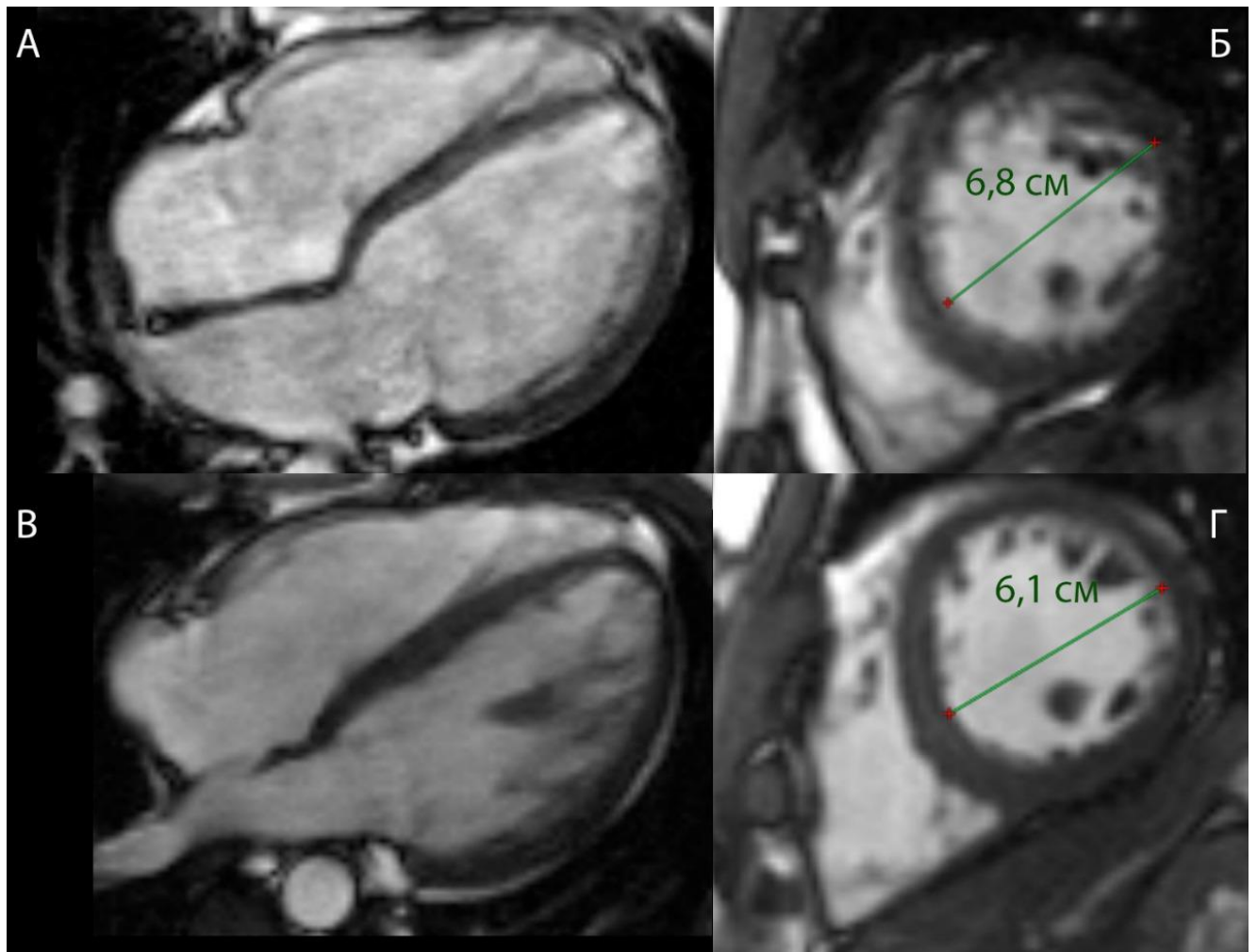


Рисунок 20. МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP), диастола

Четырехкамерное сечение (А, В), срезы по короткой оси ЛЖ (Б, Г). Сравнение размеров камер сердца между исходной точкой (А, Б) и контрольным исследованием через 6 месяцев лечения (В, Г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования продемонстрировано улучшение толерантности к физической нагрузки, повышение качества жизни у пациентов ХСНнФВ и ФП в группе 1 ($p=0,001$).

Концентрация NT-proBNP через 6 месяцев значительно снизилась в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин ($p=0,001$), в то время как в группе пациентов не получавших терапию дапаглифизина, значимых различий выявлено не было ($p=0,07$).

По результатам анализ наших данных, на фоне терапии дапаглифлозином отмечается статистически значимый прирост ФВ ЛЖ и снижение линейных и объемных параметров миокарда по данным МРТ.

При анализе массы миокарда, было выявлено достоверное снижение данного показателя в группе пациентов, принимавших дапаглифлозин, ($p<0,001$), тогда как в группе 2 статически значимые различия отсутствовали ($p=0,632$).

По окончании наблюдения по показателям клинической эффективности, сократительной способности и объемов и размеров сердца наблюдались значимые различия между группами.

В соответствии с полученными в ходе исследования данными показано, положительное влияние дапаглифлозина у пациентов ХСНнФВ и различными формами уже к 6-му месяцу терапии.

В течении полугода наблюдения у пациентов пароксизмальной формой ФП, получавших терапию дапаглифлозином, отмечалось регресс снижения частоты развития пароксизмов по сравнению с пациентами, не получавших дапаглифлозин.

Терапия дапаглифлозином является безопасной и хорошо переносится у пациентов ХСН.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время иНГЛТ2 являются одной из наиболее обсуждаемых групп препаратов для лечения ХСН [6,7,8,9,10]. В клинических исследованиях изучалось их влияние на прогноз заболеваний пациентов с различной ФВЛЖ. Также за последние годы получено большое количество данных об эффективности иНГЛТ2 у пациентов с ХСН и коморбидными состояниями, наиболее изученными из которых являются СД и ХБП [14,16,17].

Дапаглифозин был первым препаратом, доказавшим положительное влияние на снижение смертности и частоты госпитализаций при ХСНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия.

Все известные исследования иНГЛТ2 при ХСН при включении пациентов не учитывали наличие или отсутствие ФП. Действие препаратов на нарушение ритма изучалось только в субанализах.

В проведенном нами исследовании принимали участие пациенты с ХСНнФВ (ФВ ЛЖ 40%) и ФП (постоянная и пароксизмальная формы) без СД. Подобных специально спланированных исследований ранее не проводилось. Важным аспектом действия дапаглифлозина является его влияние на клиническое течение СН и ФП.

Проведенное нами исследование демонстрирует, что применение дапаглифлозина у пациентов ХСНнФВ И ФП ассоциировано с улучшением клинического течения СН и повышением качества жизни. В течение периода наблюдения дистанция ТШХ достоверно увеличилась в группе приема дипаглифлозина (с 312,2 [290,5; 352,4] до [400; 496]) м ($p=0,001$).

Результаты ТШХ по окончании наблюдения в этой группе были значимо выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$). Помимо физической активности, оценен клинический статус пациентов с помощью МО качества жизни больных ХСН.

Через 6 месяцев на фоне применения дипаглифлозина произошло снижение количества баллов по МО по сравнению с группой пациентов, не принимавших

дапаглифлозин ($p=0,001$). В группе сравнения не произошло значимой динамики, и через 6 месяцев результаты в группах различались ($p=0,008$).

В исследовании DAPA HF для оценки качества жизни использовался Канзасский опросник [5]. В субанализе, посвященном влиянию дипаглифлозина на симптомы и качество жизни пациентов, были выделены 3 равные группы по терцилям среди 4443 участников (93,7%), имевших начальные показатели по шкале KCCQ-TSS: первая группа с баллами 65,6 (1487 человек), вторая группа – с баллами от 65,7 до 87,5 (1564 человека), и третья группа – с баллами выше 87,5 (1392 человека). В результате дипаглифлозина по сравнению с плацебо приводило к клинически значимому улучшению среднего балла опросника по шкалам (p для всех $<0,0001$). Не проводилась оценка динамики ТШХ, однако она была оценена.

В рандомизированном исследовании DEFINE, у пациентов ХСНнФВ как СД, так и без него, через 12 недель терапии дапаглифлозином, по данным Канзасского опросника, показатель «качества жизни» был достоверно выше на 5,4 балла по сравнению с группой плацебо ($p=0,018$). При этом значимого улучшения дистанции ТШХ зафиксировано не было, в отличие от результатов, полученных в проведенной нами работе.

Согласно результатам исследования DELIVER, которое включало пациентов с ХСН умеренно сохранной либо сохранной ФВЛЖ, добавления дапаглифлозина к стандартной терапии способствовало регрессу симптомов ХСН, уменьшению физических ограничений и повышению качества жизни, причем указанные эффекты отмечались уже в течение первых 6 месяцев лечения.

Большинство исследований демонстрируют увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне терапии иНГЛТ2, однако ни в одном из них не учитывалось наличие или отсутствие ФП, а нарушение ритма существенно влияют на данный показатель.

4.1 Влияние дапаглифлозина на объемные и линейные показатели

Как известно, ключевым предиктором смерти и неблагоприятных событий у пациентов с ХСН считается ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией его полости и снижением сократительной функции, в то время как обратное ремоделирование характеризуется улучшением симптомов, снижением риска госпитализации и смерти пациентов с ХСН [31]. Увеличение размеров левого предсердия (ЛП) при ХСН, особенно при наличии ФП, является важным прогностическим фактором. Эффективность терапии ХСН определяется в том числе влиянием на процессы ремоделирования миокарда камер сердца [31].

В проведенной нами работе получены следующие результаты: применение дапаглифлозина у пациентов ХСНнФВ и ФП оказывает статически значимое положительное влияние на процессы обратного ремоделирования миокарда, КДР 70 (64-73) до 63 (60-70) $p < 0,001$, КСР 55 (52-58) до 50 (47-52) $p < 0,003$ ЛП от 48 мм до 44 мм $p < 0,001$.

В исследовании REFORM использовали МРТ сердца для оценки влияния дапаглифлозина на ремоделирование ЛЖ у пациентов с СД и СН. Однако это исследование не выявило какого-либо преимущества дапаглифлозина в отношении динамики параметров ЛЖ у таких пациентов. Одной из возможных причин этого явилось то, что в исследование были включены пациенты с исходным средним значением ФВ ЛЖ 45% и большинство пациентов были отнесены к I или II ФК ХСН. В нашем исследовании пациенты имели исходное значение ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и II-III ФК, а также ФП. Различия в полученных данных могут указывать на то, что чем тяжелее сердечная недостаточность, тем большую роль дапаглифлозин может играть в обратном ремоделировании ЛЖ. ФП влияет на процессы фиброзирования миокарда и существенно ускоряет патологическое ремоделирование при ХСН. Возможно, именно у пациентов с ФП дапаглифлозин будет иметь большую эффективность в снижении размеров и повышении сократительной способности миокарда) [40].

В исследовании SUGAR-DM-HF также применялся метод МРТ для оценки ремоделирования миокарда на фоне приема иНГЛТ2 у пациентов с ХСН и СД

2 типа. В этой работе применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо снижало индекс КСО ЛЖ на 6,0 (95% ДИ: от -10,8 до -1,2) мл/м² ($p=0,015$) [40].

Согласно результатам исследований, иНГЛТ2 оказывают положительное влияние на прогноз пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа [4, 5]. В нашей работе не участвовали пациенты с СД 2 типа. Результаты, сходные с полученными нами, были продемонстрированы в исследовании EMPA-TROPUSM, в которое включались пациенты со сниженной ФВ ЛЖ без СД 2 типа [40]. Назначение эмпаглифлозина в этом исследовании ассоциировалось со значительным снижением КДО ЛЖ ($p<0,001$) и КСО ЛЖ ($p<0,001$), уменьшением массы ЛЖ ($p<0,001$) и сферичности ЛЖ, а также улучшением ФВ ЛЖ ($p<0,001$) по данным МРТ сердца. В отличие от данной работы, в наше исследование включались только пациенты с ФП.

В нашем исследовании зарегистрировано статистически значимое снижение объема ЛП (от 48 до 44 мм, $p=0,001$) при применении дапаг्लфлозина в динамике и по отношению к группе сравнения при шестимесячном периоде наблюдения. В большинстве исследований, изучавших изменение объемных параметров сердца на фоне иНГЛТ2, данный показатель не представлен. Для пациентов с ХСН снижение объема ЛП имеет большое значение и может служить одним из механизмов замедления прогрессирования и профилактики развития ФП.

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании DECLARE-TIMI 58 отмечалось снижение риска развития ФП и трепетания предсердий при приеме дапаглифлозина, однако динамика объема ЛП в данном исследовании не изучалась [40]. Однако можно предположить, что снижение риска возникновения ФП на фоне приема иНГЛТ2 может быть связано с изменением объема ЛП.

Одним из наиболее распространенных гистологических признаков ХСН является фиброз миокарда, который приводит к неблагоприятным эффектам, таким как расширение камер сердца, повышенная жесткость миокарда и диастолическая дисфункция. Миокардиальный фиброз играет ключевую роль в развитии и прогрессировании нарушений ритма при ХСН [31]. Выявление миокардиального

фиброза имеет важное значение для стратификации риска, помогает оптимизировать терапию, способствует пониманию механизмов, ответственных за инициацию, прогрессирование и разрешение процесса, и, в конечном счете, позволяет разрабатывать новые антифибротические методы лечения [31].

У пациентов с ХСН и ФП важное значение имеет прогрессирование фиброза миокарда. В настоящее время опубликованы данные нескольких исследований, касающихся влияния иНГЛТ-2 на процессы в миокарде. Описан механизм действия дапаглифлозина на миокардиальный фиброз путем опосредованной поляризации миокардиальных макрофагов через сигнальный путь активации STAT3, который является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и фактора роста [31]. В экспериментальных исследованиях показаны положительные эффекты дапаглифлозина по снижению миокардиального фиброза посредством подавления эндотелиально-мезенхимального перехода и активации фибробластов у крыс с СД [31].

По результатам проведенной в нашей работе визуальной оценки фиброза ЛЖ, который оценивался по 5-балльной шкале, в течение наблюдения не отмечается прогрессирования фиброза [31]. Количественная оценка очагового фиброза миокарда показала отсутствие значимой динамики, что свидетельствует о замедлении процессов фиброобразования на фоне применения дапаглифлозина. Подобные результаты по влиянию на миокардиальный фиброз продемонстрированы в недавнем метаанализе 6 исследований, в котором эмпаглифлозин оказал положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, уменьшая диффузный фиброз миокарда [31].

Важнейшей задачей нашего исследования было изучение влияния терапии иНГЛТ2 на сократимость миокарда у пациентов с ХСН и ФП.

По данным проведенного МРТ в динамике у пациентов с ХСНнФВ и ФП на фоне дапаглифлозина получено статистически значимое увеличение ФВЛЖ через полгода наблюдения. В нашем исследовании отмечен достоверный прирост ФВЛЖ на фоне терапии дапаглифлозином в суточной дозировке 10 мг в течение 6 месяцев

у пациентов ХСН и ФП дозировке 10 мг в течение 6 месяцев у пациентов ХСН и ФП (29 ± 6 (27-31) % до 37 ± 9 (33-40) % $p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов, не получавших дапаглифлозин. Улучшение сократимости ЛЖ было значимым как при пароксизмальной, так и при постоянной форме ФП.

В наиболее крупных исследованиях по эффективности иНГЛТ2 динамика сократительной способности миокарда изучена не была.

В исследовании REFORM иНГЛТ2 не оказали существенного влияния на сократимость миокарда по сравнению с плацебо. В данном исследовании были включены пациенты ФВЛЖ 45%, и большинство пациентов были отнесены к I или II ФК ХСН.

В ходе проведения post hoc анализа результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPIRE HF, в которое были включены пациенты со стабильной СН и со сниженной ФВЛЖ, было установлено, что спустя 12 недель применение эмпаглифлозина не ассоциировалась со статистически значимым приростом ФВЛЖ ($1,2\%$ [95% ДИ от $-1,2\%$ до $3,6\%$]; $p = 0,32$) [121].

«В другом исследовании, проведенном в Китае, изучено влияние дапаглифлозина на объем и сократительную способность ЛЖ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с СД2 после чрескожного коронарного вмешательства. Через 12 мес в группе приема дапаглифлозина зарегистрированы значимо меньшие КСО и КДО ЛЖ по сравнению с группой контроля, а также увеличение ФВЛЖ» [31].

В исследовании SUGAR-DM-HF у пациентов с ХСНнФВ за период 36 недель не было обнаружено статистически значимого различия по ФВЛЖ между группами пациентов, получавших эмпаглифлозин и плацебо ($p = 0,75$) [111].

Наши данные о повышении ФВ согласуются с результатами ретроспективного анализа 104 пациентов с рефрактерной ХСН со сниженной ФВЛЖ – ADD DAPA [112]. При применении дапаглифлозина в дополнение к терапии АРНИ через 6 месяцев было продемонстрировано улучшение

клинического состояния и значительное увеличение средней ФВЛЖ с $29 \pm 4\%$ до $38 \pm 5\%$ $9,00 \pm 0,62$ ($p < 0,001$) по данным Эхо-КГ.

В метаанализе, включавшем 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, у пациентов СН отмечено статистически значимое улучшение ФВЛЖ ($p = 0,0005$) на фоне терапии дапаглифлозином.

Полученные нами данные о значимом повышении ФВЛЖ на фоне лечения дапаглифлозином, могут свидетельствовать о том, что у более тяжелых пациентов сильнее выражено влияние на сократительную способность миокарда. Можно предположить, что при наличии ФП, утяжеляющей течение ХСН, дапаглифлозин оказывает большее влияние на сократительную способность миокарда. В соответствии с полученными в ходе исследования данными и данным литературы сделан вывод о том, что применение дапаглифлозина оказывает благоприятное влияние на систолическую функцию ЛЖ у пациентов ХСН и ФП.

4.2 Влияние иНГЛТ2 на массу миокарда

Влияние иНГЛТ2 на массу миокарда ЛЖ ранее не изучалось у пациентов с ХСН. Динамика массы миокарда ЛЖ часто оценивается в связи с гипотензивными эффектами терапии. Исследования, касающиеся данного показателя, проводились у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании DAPA-LVH, в котором для оценки использовалась МРТ сердца, где приняли участие 66 пациентов с СД 2 типа и гипертрофией левого желудочка отмечено снижение масса миокарда ЛЖ на 3,2 г на фоне терапии дапаглифлозином в суточной дозировке 10 мг по сравнению с плацебо. Снижение массы миокарда ЛЖ не было связано с гипотензивным эффектом иНГЛТ2 [120]. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты на фоне применения дапаглифлозина, а именно: отмечено снижение массы миокарда ЛЖ 156,5 (130-180) до 109 (98-145) $p=0,001$ у пациентов ХСН со сниженной ФВЛЖ и ФП.

Также в исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 (влияние эмпаглифлозина на массу миокарда левого желудочка у пациентов с СД 2 типа и ИБС) по данным МРТ сердца было подтверждено значительное снижение массы

миокарда ЛЖ, которое не было связано с изменениями артериального давления (2,6 против 0,01 г/м²; 95% ДИ от -5,9 до -0,81 г.м²; $p = 0,01$) [40].

Кроме того, в исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 (влияние эмпаглифлозина на массу миокарда левого желудочка у пациентов СД 2 типа и ИБС) по данным МРТ сердца было подтверждено значительное снижение массы миокарда ЛЖ, которое не было связано с изменениями артериального давления (2,6 против 0,01 г/м²; 95% ДИ от -5.9 до -0.81 г. м²; $p = 0,01$) [40].

4.3 Влияние на уровень NT-proBNP

Определение уровня NT-proBNP имеет ключевое значение для диагностики ХСН и оценки эффективности проводимой терапии. Изменение уровня данного маркера позволяет оценить прогноз, а также определить тяжесть застойных явлений и динамику состояния на фоне лечения. В связи с этим мы оценивали динамику уровня NT-proBNP в обеих группах.

По данным нашего исследования, исходные значения концентрации NT-proBNP были значительно повышены, что объективно подтверждало тяжесть ХСНнФВ у пациентов включенных в исследование. На фоне терапии дапаглифлозином в течении 6-ти месячного наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня NT-proBNP с 1733,5 [1156-2405] пг/мл до 633 [240-1122] пг/мл ($p=0,001$). По окончанию наблюдения разница между группами оказалась статистически значимой ($p=0,002$).

Исследования показали, что дапаглифлозин эффективно снижает уровень NT-proBNP у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса.

Исследование DAPA-HF продемонстрировало снижение уровня NT-proBNP на 300 пг/мл у пациентов с ХСН после 8 месяцев приема дапаглифлозина по сравнению с плацебо. Преимущества дапаглифлозина в снижении риска обострения ХСН и смерти сохранялись, независимо от исходного уровня NT-proBNP [5].

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании дапаглифлозин продемонстрировал снижение уровня NT-proBNP как через 1 месяц, так и через 3 месяца по сравнению с плацебо у пациентов ХСНнФВ.

В многоцентровом, проспективном исследовании DAPA-MODE включавшем в себя пациентов со стабильной ХСН, независимо от ФВЛЖ получавших оптимальную медикаментозную терапию, за исключением иНГЛТ2, также подтвердило, что применение дапаглифлозина у стабильных амбулаторных пациентов с ХСН приводит к раннему снижению концентрации NT-proBNP через 3 месяца, (-8,3% [95% ДИ -16,6, 0,7], $p = 0,070$, и к значительному снижению концентрации NT-proBNP в течение 6 месяцев (-18,2%, $p < 0,001$) [122].

Исследование DAPA-HF продемонстрировало снижение уровня NT-proBNP на 300 пг/мл у пациентов с ХСН после 8 месяцев приема дапаглифлозина по сравнению с плацебо. Преимущества дапаглифлозина в снижении риска обострения ХСН и смерти сохранялись, независимо от исходного уровня NT-proBNP.

В исследовании EMPEROR-Reduced на фоне терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо у пациентов ХСНнФВ получено значительное снижение уровня NT-proBNP на протяжении всего периода наблюдения. Спустя 52 недели разница по сравнению с группой, принимавшей плацебо, в среднем составила 13% ($p < 0,001$) [7].

Полученные нами результаты согласуются также с выводами метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований с участием 23 953 пациентов, который показал, что лечение иНГЛТ2 снижает уровень NT-proBNP на 136,03 пг/мл (95% доверительный интервал -253,36, -18,70; $p = 0,02$). В отличие от большого количества данных о снижении NT-proBNP на фоне иНГЛТ2, в нашем исследовании этот положительный эффект был продемонстрирован у пациентов с ФП, что имеет большое значение, так как общеизвестным является факт о различном уровне NT-proBNP при ФП и синусовом ритме [106].

Эти результаты подтверждают благоприятное влияние иНГЛТ2 на прогноз пациентов с сердечной недостаточностью.

4.4 Влияние дапаглифлозина фибрилляцию предсердий

В нашей работе выявлено достоверное снижение частоты пароксизмов ФП на фоне терапии дапаглифлозином через 6 месяцев наблюдения: $p = 0,029$.

Данные литературы по поводу влияния иНГЛТ-2 на развитие ФП у разных категорий пациентов противоречивы.

В исследовании DECLARE-TIMI 58, включавшем 17160 пациентов СД с сопутствующими заболеваниями (СН, ГБ, ожирение) на терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо получено снижение частоты возникновения ФП на 19% [114].

Метаанализ 20 рандомизированных исследований с участием 63 604 пациентов продемонстрировал, что иНГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа, ХСН, ХБП были связаны со значительным снижением риска возникновения ФП (отношение шансов = 0,82; 95%, доверительный интервал 0,72-0,93) [12].

В другом метаанализе 46 исследований с участием 101 100 пациентов статистически значимого снижения общего риска возникновения ФП выявлено не было, независимо от продолжительности наблюдения, группы пациентов, вида и дозировки препарата, однако наблюдалась благоприятная тенденция (относительный риск 0,90, 95% ДИ 0,80-1,01) [13].

В популяционном когортном исследовании с участием пациентов с уже существующей ФП показало, что назначение иНГЛТ2 по сравнению с ингибиторами ДПП4 приводит к снижению случаев обращения за медицинской помощью по поводу ФП [123].

В ретроспективном наблюдательном анализе у пациентов с СД 2 типа, перенесших абляцию ФП, было показано, что применение иНГЛТ2 снижает частоту рецидивов аритмии, потребности в кардиоверсии и уменьшает потребность в антиаритмической терапии [116].

Так, в ретроспективном одноцентровом исследовании было изучено влияние дапаглифлозина у пациентов после РЧА в качестве дополнительной терапии для повышения эффективности абляции ФП. В данную работу включались пациенты без систолической дисфункции ЛЖ – средняя ФВ ЛЖ составляла $58,40 \pm$

6,96 %; По данным этого исследования получено значительное снижение риска рецидива аритмии (ДИ 0,07–0,32, $p < 0,001$) при применении дапаглифлозина [111].

Эффекты иНГЛТ2 на снижение риска развития ФП могут объясняться улучшением состояния миокарда при ХСН, поскольку снижается уровень артериального давления и уменьшается выраженность диастолической дисфункции.

4.5 Частота побочных эффектов на терапии дапаглифлозином

Одним из преимуществ терапии иНГЛТ2 является хорошая переносимость и отсутствие значимого гемодинамического влияния. Тем не менее при ведении пациентов необходимо учитывать возможные побочные эффекты, среди которых гипотония, снижение скорости клубочковой фильтрации, гипогликемия. Согласно результатам проведенного нами исследования, ни у одного из пациентов принимавших дапаглифлозин, не было зарегистрировано случаев гипогликемии.

«На фоне приема дапаглифлозина в суточной дозировке 10 мг у одного пациента выявлена инфекция мочевыводящих путей, которая была купирована на фоне приема фосфомицина и не потребовала отмены препарата» [40]. «Случаев развития острой почечной недостаточности и снижения скорости клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м² не зарегистрировано» [40]. «В одном случае в группе приема дапаглифлозина зарегистрирован случай симптомной гипотонии, разрешившийся после снижения дозы диуретиков» [40].

Данные крупных клинических исследований свидетельствуют о хорошем профиле безопасности дапаглифлозина. В рамках исследования DAPA-HF у пациентов с ХСНнФВ не было зафиксировано статистически значимых различий между группой, получавшей дапаглифлозин, и контрольной группой по частоте таких неблагоприятных явлений, как уменьшение объема циркулирующей крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, ампутации конечностей, эпизоды гипогликемии и кетоацидоза. Этот эффект регистрировался независимо от наличия СД [49].

Таким образом, добавление терапии дапаглифлозина к трехкомпонентной терапии ХСН не ассоциируется с увеличением частоты серьезных нежелательных явлений и характеризуется хорошей переносимостью у пациентов ХСН и ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют клиническое улучшение течения заболевания у пациентов с ХСН и ФП, ранее не показанное в клинических исследованиях. В отличие от многочисленных работ по применению иНГЛТ2, показавших прогностическое значение, в нашем исследовании показано влияние на параметры обратного ремоделирования, а также достоверное улучшение сократительной способности миокарда по данным МРТ.

У пациентов с ХСН и ФП концентрация уровня NT-proBNP служит важным прогностическим маркером. В нашем исследовании добавление иНГЛТ2 к стандартной трехкомпонентной терапии привело к статистически значимому снижению концентрации уровня NT-proBNP.

В отличие от проведенного ранее исследований выполнена оценка массы миокарда в динамике у пациентов с ХСНнФВ и ФП, при которой получение статистическое значимое снижение массы миокарда на фоне терапии дапаглифлозином.

Также нами проведена оценка влияния терапии дапаглифлозином у пациентов ХСН и различными формами ФП, по результатам которого получено положительное воздействие при применении дапаглифлозина не зависимо от форм ФП.

Многочисленные данные исследований свидетельствуют о безопасности терапии иНГЛТ, что полностью согласуется полученными нами результатами о применение дапаглифлрозина у пациентов ХСНнФВ и ФП.

Ограничения проведенного исследования

Данное проспективное исследование имело небольшой размер выборки для изучаемой популяции. Это было связано с необходимостью проведения всем пациентам двукратного трудоемкого и дорогостоящего исследования МРТ сердца с контрастированием. В связи с этим отбор пациентов был проведен особо тщательно для большей однородности выборки, оценивалась сопоставимость не только по основным клинико-демографическим показателям, но и по длительности заболеваний, тяжести симптомов и инструментальным параметрам. С 2024 года назначение дапаглифлозина/эмпаглоглозина имеет самый высокий класс рекомендаций в действующих руководствах по лечению ХСН [10]. В группу пациентов, получавших тройную терапию ХСН (группа сравнения) были включены частично пациенты до появления возможности назначения дапаглифлозина в составе комплексной терапии ХСН, частично пациенты, отказавшиеся по разным причинам от его приема.

ВЫВОДЫ

1. Применение дапаглифлозина у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ассоциирована со статистически значимым улучшением качества жизни ($p=0,001$), снижением концентрации 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 с фибрилляцией предсердий применение дапаглифлозина приводит к повышению сократительной способности и обратному ремоделированию миокарда по данным магнитно-резонансной томографией 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 с фибрилляцией предсердий способствует статистически значимому снижению массы миокарда

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

1. Ehrlich J. R. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets / J.R. Ehrlich, S. Nattel, S. H. Hohnloser // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2002. – Vol. 13, № 4. – P. 399–405.
2. Farmakis D. The management of atrial fibrillation in heart failure: an expert panel consensus / D. Farmakis, C. Chrysohoou, A. Karavidas [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 1345–1358.
3. Ferreira J. P. New-onset atrial fibrillation in patients with worsening heart failure and coronary artery disease: an analysis from the COMMANDER-HF trial / J. P. Ferreira, J. G. Cleland, C. S. P. Lam [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2022. – Vol. 111, № 1. – P. 50–59.
4. Michaud G. F. Atrial Fibrillation / G. F. Michaud, W. G. Stevenson // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 4. – P. 353–361.
5. McDonagh T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 4–131.
6. McMurray J. J. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J. J. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 21. – P. 1995–2008.
7. Nassif M. E. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial / M. E. Nassif, S. Windsor, F. Tang [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 18. – P. 1463–1476.
8. Packer M. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial / M.

Packer, J. Butler, G. S. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – P. 1270–1278.

9. Maddox T. M. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Januzzi Jr., L. A. Allen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83, № 15. – P. 1444–1488.

10. Anker S. D. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 385, № 16. – P. 1451–1461.

11. Butt J. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF / J. Butt, L. Køber, O. Bengtsson [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 513–525.

12. Zheng R. J. Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / R. J. Zheng, Y. Wang, J. N. Tang [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. 145–152.

13. Zhang H. D. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis / H. D. Zhang, L. Ding, L. J. Mi [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2024. – Vol. 31, № 7. – P. 770–779.

14. Zelniker T. A. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial / T. A. Zelniker, M. P. Bonaca, R. H. M. Furtado [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 15. – P. 1227–1234.

15. Abu-Qaoud M. R. Impact of SGLT2 Inhibitors on AF Recurrence After Catheter Ablation in Patients With Type 2 Diabetes / M. R. Abu-Qaoud, A. Kumar, T. Tarun [et al.] // *JACC. Clinical Electrophysiology*. – 2023. – Vol. 9, № 10. – P. 2109–2118.

16. Packer M. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1413–1424.

17. Jhund P. S. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF / P. S. Jhund, S. D. Solomon, K. F. Docherty [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 4. – P. 298–309.

18. Escobar C. Current Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of the Whole Spectrum of Heart Failure: Focus on Dapagliflozin / C. Escobar, D. Pascual-Figal, M. Camafort [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 21. – Art. 6798.

19. Borlaug B. A. Cardiac and Metabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAMEO-DAPA Trial / B. A. Borlaug, Y. N. V. Reddy, A. Braun [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 148, № 10. – P. 834–844.

20. Gupta M. The Role of Dapagliflozin in the Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence / M. Gupta, S. Rao, G. Manek [et al.] // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2021. – Vol. 17. – P. 823–830.

21. McDonagh T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726.

22. Yancy C. W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 16. – P. 147–239.

23. Kramer D. G. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach / D. G. Kramer, T. A. Trikalinos,

D. M. Kent [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 392–406.

24. Virani S. S. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparici [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol, № 143. – P. 254–743.

25. Фомин И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА–ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 112–115.

26. Бойцов С. А. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина О. В. Зайратьянц [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 10. – С. 13–19.

27. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction / U. Sartipy, U. Dahlström, M. Fu, L. H. Lund // JACC. Heart Failure. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 565–574.

28. Maisel, W. H. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy / W. H. Maisel, L. W. Stevenson // The American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 91, № 6. – P. 2–8.

29. Жиров И. В. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН / И. В. Жиров, Н. В. Сафронова, Ю. Ф. Осмоловская, С. Н. Терещенко // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 1. – С. 44–47.

30. Chiang C.E. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry / C.E. Chiang, L. Naditch-Brule, J. Murin [et al.] // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 632–639.

31. 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.

32. Kotecha D. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes / D. Kotecha, R. Chudasama, D. A. Lane [et al.] // International journal of cardiology. – 2016. – Vol. 203. – P. 660–666.

33. Lane D. A. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care / D. A. Lane, F. Skjøth, G. Y. Lip [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, № 5. – Art. e005155.

34. Carlisle M. A. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury / M. A. Carlisle, M. Fudim, A. D. DeVore [et al.] // JACC Heart Failure. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 447–456.

35. Ling L. H. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure / L. H. Ling, P. M. Kistler, J. M. Kalman [et al.] // Nature reviews. Cardiology. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 131–147.

36. Zafrir B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / B. Zafrir, L. H. Lund, C. Laroche [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 48. – P. 4277–4284.

37. Chatterjee N. A. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation / N. A. Chatterjee, C. U. Chae, E. Kim [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2017. – Vol. 5, № 8. – P. 552–560.

38. Piccini J. P. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke / J. P. Piccini, B. G. Hammill, M. F. Sinner [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 250–256.

39. Liu Meta-analysis of atrial fibrillation and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction / G. Liu, M. Long, X. Hu [et al.] // Heart, lung and circulation. – 2021. – Vol. 30, № 5. – P. 698–706.

40. 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.

41. Hochman, J. S. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study / J. S. Hochman, B. H. Bulkley // Circulation. – 1982. – Vol. 65, № 7. – P. 1446–1450.

42. Pfeffer, M. A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. – 1990. – Vol. 81, № 4. – P. 1161–1172.

43. Cohn, J. N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J. N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 569–582.

44. Konstam M. A. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment / M. A. Konstam, D. G. Kramer, A. R. Patel [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 98–108.

45. Goette A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga [et al.] // Europace. – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 1455–1490.

46. Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 230–246.

47. Thijssen, V. L. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival / V. L. Thijssen, J. Ausma, M. Borgers // Cardiovascular research. – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 14–24.

48. Schotten U. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand / U. Schotten, M. Duytschaever, J. Ausma [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 10. – P. 1433–1439.

49. Todd D. M. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation: time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation / D. M. Todd, S. P. Fynn, A. P. Walden [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 11. – P. 1434–1439.

50. Tops L. F. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation / L. F. Tops, V. Delgado, M. Bertini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, № 3. – P. 324–333.

51. De Bakker, J. M. Three-dimensional anatomic structure as substrate for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation / J. M. T. de Bakker, M. Stein, H. van Rijen // *Heart Rhythm*. – 2005. – Vol. 2, № 7. – P. 777–779.

52. Kazui T. The impact of 6 weeks of atrial fibrillation on left atrial and ventricular structure and function / T. Kazui, M. C. Henn, Y. Watanabe [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 150, № 6. – P. 1602–1608.

53. Wright, G. A. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure / G. A. Wright, A. D. Struthers // *Heart*. – 2006. – Vol. 92, № 2. – P. 149–151.

54. Sackner-Bernstein, J. D. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling / J. D. Sackner-Bernstein // *Current Cardiology Reports*. – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 112–119.

55. Sigusch, H. H. Angiotensin II-induced myocardial fibrosis in rats: role of nitric oxide, prostaglandins and bradykinin / H. H. Sigusch, S. E. Campbell, K. T. Weber // *Cardiovascular research*. – 1996. – Vol. 31, № 4. – P. 546–554.

56. Saraon, T. Reverse remodeling in systolic heart failure / T. Saraon, S. D. Katz // *Cardiology in review*. – 2015. – Vol. 23, № 4. – P. 173–181.

57. Sutton M. S. J. Left Ventricular Reverse Remodeling With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Patients With Atrioventricular Block and Heart Failure in the BLOCK HF Trial / M. S. J. Sutton, T. Plappert, P. B. Adamson [et al.] // *Circulation. Heart failure*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 510–518.

58. Салухов, В. В. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют / В. В.

Салухов , М. Е. Котова // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – №3 (28). -С. 61–74.

59. Zinman B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2117–2128.

60. McMurray J. J. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context / J. J. V McMurray, S. D. Solomon, K. F. Docherty, P. S. Jhund // European heart journal. – 2021. – Vol. 42, № 13. – P. 1199–1202.

61. Neal B. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 644–657.

62. Cannon C. P. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes / C. P. Cannon, R. Pratley, S. Dagogo-Jack [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1425–1435.

63. Peikert A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial / A. Peikert, F. A. Martinez, M. Vaduganathan [et al.] // Circulation. Heart failure. – 2022. – Vol. 15, № 10. – Art. e01008.

64. Kubota Y. Clinical Benefits of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Mechanisms Underlying Their Cardiovascular Effects / Y. Kubota, W. Shimizu // JACC: Asia. – 2022. – Vol. 2, № 3–2. – P. 287–293.

65. Uthman L. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients / L. Uthman, A. Baartscheer, C. A. Schumacher [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – Art. 1575.

66. Wilcox C. S. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects / C. S. Wilcox, W. Shen, D. W. Boulton [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 4. – Art. e007046.

67. Hallow K. M. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis / K. M. Hallow, G. Helmlinger, P. J. Greasley [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 479–487.
68. Chilton R. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes / R. Chilton, I. Tikkanen, C. P. Cannon [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1180–1193.
69. Bay, J. Intracellular Na⁺ and cardiac metabolism / J. Bay, M. Kohlhaas, C. Maack // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – P. 20–27.
70. Lee T.I. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / T.I. Lee, Y.-C. Chen, Y.-K. Lin [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 7. – Art. 1680.
71. Pedersen M. G. Dapagliflozin stimulates glucagon secretion at high glucose: experiments and mathematical simulations of human A-cells / M. G. Pedersen, I. Ahlstedt, M. F. El Hachmane, S. O. Göpel // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – Art. 31214.
72. Моргунов, Л. Ю. Сахарный диабет и нарушения ритма сердца / Л. Ю. Моргунов // *Лечащий Врач*. – 2024. – № 3 (27). – С. 7–15.
73. Гайтон А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл; пер. с англ. О. Г. Зоненко; под ред. В. И. Кобрина. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.
74. Gilbert, R. E. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? / R. E. Gilbert // *Kidney international*. – 2014. – Vol. 86, № 4. – P. 693–700.
75. Sarraf M. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure / M. Sarraf, A. Masoumi, R. W. Schrier // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. 2013–2026.
76. Ather S. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 11. – P. 998–1005.

77. Vaduganathan M. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan trial) / M. Vaduganathan, S. J. Greene, A. P. Ambrosy [et al.] // The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 114, № 11. – P. 1713–1721.

78. McDowell K. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF / K. McDowell, P. Welsh, K. F. Docherty [et al.] // European journal of heart failure. – 2022. – Vol. 24, № 6. – P. 1066–1076.

79. Xin Y. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis / Y. Xin, Y. Guo, Y. Li [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 421–426.

80. Puckrin R. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Puckrin, M. P. Saltiel, P. Reynier [et al.] // Acta Diabetologica. – 2018. – Vol. 55, № 5. – P. 503–514.

81. Abdul-Ghani M. A. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus / M. A. Abdul-Ghani, L. Norton, R. A. DeFronzo // Current diabetes reports. – 2012. – Vol. 12, № 3. – P. 230–238.

82. H. Storgaard Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Storgaard, L. L. Gluud, C. Bennett [et al.] // PloS one. – 2016. – Vol. 11, № 11. – Art. e0166125.

83. J. Bolinder Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin / J. Bolinder, Ö. Ljunggren, J. Kullberg [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 1020–1031.

84. А. А. Сафиуллина Сердечная недостаточность и ожирение / А. А. Сафиуллина, Т. М. Ускач, К. М. Сайпудинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 9. – С.1115–1121.

85. Шестакова М.В. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты сетевого метаанализа. / М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян, Б.Б. Квасников [и др.] Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27, № 6. — С. 543-554.

86. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / H. J. L. Heerspink, B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.] // The New England journal of medicine. — 2020. — Vol. 383, № 15. — P. 1436–1446.

87. Kovesdy, C. P. Epidemiology of hyperkalemia: an update / C. P. Kovesdy // Kidney international supplements. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 3–6.

88. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials / B. L. Neuen, M. Oshima, R. Agarwal [et al.] // Circulation. — 2022. — Vol. 145, № 19. — P. 1460–1470.

89. Empagliflozin reduced long-term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial / A. Ceriello, A. P. Ofstad, I. Zwiener [et al.] // Cardiovascular Diabetology. — 2020. — Vol. 19, № 1. — Art. 176.

90. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial / S. E. Inzucchi, B. Zinman, D. Fitchett [et al.] // Diabetes Care. — 2018. — Vol. 41, № 2. — P. 356–363.

91. Tikkanen I. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension / I. Tikkanen, K. Narko, C. Zeller [et al.] // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38, № 3. — P. 420–428.

92. Anker S. D. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.] // The New England journal of medicine. — 2021. — Vol. 385, № 16. — P. 1451–1461.

93. Herrington W. G. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / W. G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner [et al.] // The New England journal of medicine. — 2023. — Vol. 388, № 2. — P. 117–127.

94. Liu J. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Liu, L. Li, S. Li [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – Art. 2824.
95. Bière L. A new look at left ventricular remodeling definition by cardiac imaging / L. Bière, E. Donal, A. Jacquier [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 209. – P. 17–19.
96. Vasquez, M. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance / M. Vasquez, E. Nagel // Heart. – 2019. – Vol. 105, № 22. – P. – 1755–1762.
97. Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.
98. Bulluck H. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions / H. Bulluck, R. Dharmakumar, A. E. Arai [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 18. – P. 1949–1964.
99. Thomson L. E. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation / L. E. Thomson, J. Wei, M. Agarwal [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 8, № 4. – Art. e002481.
100. Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография при воспалительных кардиомиопатиях / С.К. Терновой, М.Б. Белькинд, Т.Н. Веселова // Томография сердца. Руководство для врачей. — 2018. —С. 228-245.
101. Raymond J. Performance of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging With Gadoversetamide Contrast for the Detection and Assessment of Myocardial Infarction / J. Raymond, Kim, Albert, S.E. Timothy [et al.] // An International, Multicenter, Double-Blinded, Randomized Trial. — 2008. — Vol. 117, № 5. — P.629-637.
102. Abdel-Aty H. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches / H.

Abdel-Aty, P. Boyé, A. Zagrosek [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45, № 11. – P. 1815–1822.

103. Abdel-Aty, H. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging / H. Abdel-Aty, O. Simonetti, M. G. Friedrich // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2007. – Vol. 26. – P. 452–459.

104. Abdel-Aty H. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction / H. Abdel-Aty, A. Zagrosek, J. Schulz-Menger [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 20. – P. 2411–2416.

105. Kim P. K. Myocardial T1 and T2 mapping: techniques and clinical applications / P. K. Kim, Y. J. Hong, D. J. Im [et al.] // Korean journal of radiology. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 113–131.

106. Piechnik S. K. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI / S. K. Piechnik, V. M. Ferreira, A. J. Lewandowski [et al.] // Journal of cardiovascular magnetic resonance. – 2013. – Vol. 15, № 1. – Art. 13.

107. Jerosch-Herold, M. Cardiac T(1) imaging / M. Jerosch-Herold, R. Y. Kwong // Topics in magnetic resonance imaging. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 3–11.

108. Ezhumalai B. The contemporary role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) and angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) in the management of heart failure: State-of-the-art review / B. Ezhumalai, R. Modi, M. Panchanatham, D. Kaliyamoorthy // Indian Heart Journal. – 2024. – Vol. 76, № 4. – P. 229–239

109. Dhingra N. K. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials / N. K. Dhingra, N. Mistry, P. Puar [et al.] // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 4693–4700.

110. Singh J. S. S. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial / J. S. S. Singh, I. R. Mordi, K. Vickneson [et al.] // Diabetes care. – 2020. – Vol. 43, № 6. – P. 1356–1359.

111. Lee M. M. Y. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF) / M. M. Y. Lee, K. J. M. Brooksbank, K. Wetherall [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, № 6. – P. 516–525.

112. Ezhumalai B. The contemporary role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) and angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) in the management of heart failure: State-of-the-art review / B. Ezhumalai, R. Modi, M. Panchanatham, D. Kaliyamoorthy // *Indian Heart Journal*. – 2024. – Vol. 76, № 4. – P. 229–239.

113. Requena-Ibáñez J. A. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study / J. A. Requena-Ibáñez, C. G. Santos-Gallego, A. Rodriguez-Cordero [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 578–589.

114. Mosenzon O. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial / O. Mosenzon, S. D. Wiviott, A. Cahn [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 606–617.

115. Kishima H. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on outcomes after catheter ablation for atrial fibrillation / H. Kishima, T. Mine, E. Fukuhara [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2022. – Vol. 8, № 11. – P. 1393–404.

116. Effect of Dapagliflozin on the Outcome of Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation / F. Luo, L. Sun, Z. Wang [et al.] // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 2024. – Vol. 38, № 1. – P. 91–98

117. Engström A. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment and Risk of Atrial Fibrillation: Scandinavian Cohort Study / A. Engström, V. Wintzell, M. Melbye [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 2. – P. 351–360.

118. Pandey. A. K. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A. K. Pandey, I. Okaj, H. Kaur [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 17. – Art. e022222.

119. Verma S. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial / S. Verma, C. D. Mazer, A. T. Yan [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, № 21. – P. 1693–1702.

120. Brown A. J. M. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial / A. J. M. Brown, S. Gandy, R. McCrimmon [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 36. – P. 3421–3432.

121. Omar M. Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial / M. Omar, J. Jensen, M. Ali [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 836–840.

122. Pascual-Figal D. A. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: The DAPA-MODA study / D. A. Pascual-Figal, J. L. Zamorano, M. Domingo [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2023. – Vol. 25, № 8. – P. 1352–1360.

123. Fichadiya A. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and arrhythmic outcomes in patients with diabetes and pre-existing atrial fibrillation / A. Fichadiya, A. Quinn, F. Au [et al.] // *Europace*. – 2024. – Vol. 26, № 3. – Art. euae054.