

Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

Сайпудинова К. М.¹, Ускач Т. М.^{1,2}, Шария М. А.^{1,3}, Устюжанин Д. В.¹, Терещенко С. Н.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

Москва; ³ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Определить влияние дапаглифлозина на параметры ремоделирования сердца и массы миокарда левого желудочка по результатам магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 60 пациентов с ХСН и ФП, находившихся, как минимум, 3 мес. на 3-компонентной медикаментозной терапии сердечной недостаточности, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (1) был назначен дапаглифлозин, пациенты второй группы (2) составили группу сравнения. В процессе исследования анализировались такие параметры ремоделирования сердца и масса миокарда ЛЖ, измеренные при помощи магнитно-резонансной томографии сердца исходно и через 6 мес.

Результаты. На фоне терапии дапаглифлозином наблюдались статистически значимый прирост ФВ ЛЖ от 29 ± 6 (27-31) до 37 ± 9 (33-40)% $p < 0,001$, и уменьшение объемных и линейных размеров ЛЖ и левого предсердия: конечно-диастолический размер от 70 (64-73) до 63 (60-70) мм ($p < 0,001$), конечно-систолический размер от 55 ± 7 (52-58) до 50 ± 7 (47-52) мм ($p < 0,003$), конечно-диастолический объем от 239 ± 50 (220-258) до 207 ± 43 мл/м² (191-223) ($p < 0,001$), конечно-систолический объем от 170 ± 40 (155-185) до 140 ± 33 мл/м² ($p < 0,001$), левое предсердие от 48 ± 5 (46-49) до 44 ± 6 (42-46) мм ($p < 0,001$), а также снижение массы миокарда ЛЖ от $156,5$ (130-180) до 109 (98-145) г ($p = 0,001$).

Заключение. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП терапия дапаглифлозином способствует процессам обратного ремоделирования миокарда и повышению сократительной способности сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, магнитно-резонансная томография сердца, масса миокарда левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/06-2024

Рецензия получена 27/06-2024

Принята к публикации 05/08-2024



Для цитирования: Сайпудинова К. М., Ускач Т. М., Шария М. А., Устюжанин Д. В., Терещенко С. Н. Обратное ремоделирование миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца на фоне применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(9):4090. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4090. EDN XMDSYQ

Reverse myocardial remodeling according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving dapagliflozin

Saipudinova K. M.¹, Uskach T. M.^{1,2}, Sharia M. A.^{1,3}, Ustyuzhanin D. V.¹, Tereshchenko S. N.¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow;

³Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To determine the effect of dapagliflozin on cardiac remodeling parameters and left ventricular mass according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF) and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 60 patients with HF and AF receiving triple therapy for heart failure for at least 3 months, which were divided into two groups. Patients in the first group (1) were prescribed dapagliflozin, while patients in the second group (2)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: saiputdinova93@mail.ru

[Сайпудинова К. М.* — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-3757-1160, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Шария М. А. — д.м.н., в.н.с. отдела томографии, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-0370-5204, Устюжанин Д. В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: нет, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129].

formed the comparison group. The study analyzed the following cardiac remodeling parameters and left ventricular (LV) mass measured using cardiac magnetic resonance imaging at baseline and after 6 months.

Results. Dapagliflozin led to a significant increase in LVEF from 29 ± 6 (27-31) to 37 ± 9 (33-40)% ($p < 0,001$), and a decrease in the volumetric and linear dimensions of the LV and left atrium as follows: end-diastolic dimension from 70 (64-73) to 63 (60-70) mm ($p < 0,001$), end-systolic dimension from 55 ± 7 (52-58) to 50 ± 7 (47-52) mm ($p < 0,003$), end-diastolic volume from 239 ± 50 (220-258) to 207 ± 43 ml/m² (191-223) ($p < 0,001$), end-systolic volume from 170 ± 40 (155-185) to 140 ± 33 ml/m² ($p < 0,001$), left atrium from 48 ± 5 (46-49) to 44 ± 6 (42-46) mm ($p < 0,001$), and a decrease in LV mass from 156,5 (130-180) to 109 (98-145) g ($p = 0,001$).

Conclusion. In patients with HF with reduced LVEF and AF, dapagliflozin therapy promotes reverse myocardial remodeling processes and increases cardiac contractility.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, cardiac magnetic resonance imaging, left ventricular mass, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Saipudinova K. M.* ORCID: 0000-0002-3757-1160, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Sharia M. A. ORCID: 0000-0002-0370-5204, Ustyuzhanin D. V. ORCID: none, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author: saiputdinova93@mail.ru

Received: 24/06-2024

Revision Received: 27/06-2024

Accepted: 05/08-2024

For citation: Saipudinova K. M., Uskach T. M., Sharia M. A., Ustyuzhanin D. V., Tereshchenko S. N. Reverse myocardial remodeling according to cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving dapagliflozin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4090. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4090. EDN XMDSYQ

АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Ме — медиана, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП) сопровождается значимым ухудшением течения заболевания.
- В настоящее время доказано положительное влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на прогноз пациентов с ХСН.
- Магнитно-резонансная томография является наиболее точным методом оценки структуры и функции сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- В проспективном исследовании получены результаты влияния дапаглифлозина на процессы обратного ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ФП по данным магнитно-резонансной томографии сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- The combination of heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) is accompanied by a significant deterioration in the disease course.
- The positive effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the prognosis of patients with HF has now been proven.
- Magnetic resonance imaging is the most accurate method for assessing the cardiac structure and function.

What might this study add?

- The prospective study assessed the dapagliflozin effect on reverse myocardial remodeling in patients with HF with reduced ejection fraction and AF according to cardiac magnetic resonance imaging.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний в популяции, каждое из которых вносит существенный вклад в смертность, частоту госпитализаций, а также качество жизни пациентов. В свою очередь, при их сосуществовании, риск фатальных исходов значительно увеличивается [1, 2]. Оба заболевания имеют сходные факторы риска и патофизиологическое взаимодействие, что усугубляет, взаимно отягощает их течение и прогноз [3]. При-

менение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 типа (иНГЛТ2) является перспективной терапевтической стратегией при ХСН, поскольку их положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы было подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) дапаглифлозин снижал смертность от сердечно-сосудистых причин на 18% и частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 30% у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); в исследова-

нии EMPEROR-REDUCED (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) было показано, что эмпаглифлозин оказывает аналогичное действие [4, 5].

На основании значимых результатов рандомизированных исследований иНГЛТ2 были включены в клинические рекомендации по лечению сердечной недостаточности во всем мире [6, 7]. Помимо улучшения прогноза иНГЛТ2 оказывают и другие положительные эффекты у пациентов с ХСН. Так, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events — Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) с участием 17160 пациентов с сахарным диабетом (СД) дапаглифлозин снижал риск развития ФП и трепетания предсердий на 19% [8].

К механизмам, которые способствуют снижению неблагоприятных исходов ХСН при применении иНГЛТ2 относятся повышение натрийуреза, снижение преднагрузки и постнагрузки [9]. Однако оказывают ли данные препараты влияние на структуру и функцию сердца, остается важным клиническим вопросом, требующим изучения. 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 [10]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что иНГЛТ2 уменьшает ремоделирование сердца. В исследовании SUGAR-DM-HF (Studies of Empagliflozin and Its Cardiovascular, Renal and Metabolic Effects in Patients With Diabetes Mellitus, or Prediabetes, and Heart Failure), проведенном у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и СД 2 типа, прием иНГЛТ2 был сопряжен со значительным уменьшением объемов ЛЖ по сравнению с плацебо [11]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом диагностической визуализации для оценки структуры и функции заболеваний сердца [12]. Отмечается, что позднее усиление гадолинием по МРТ сердца может отражать фиброз миокарда, а также размеры фиброза [13].

Цель настоящего исследования — оценить влияние дапаглифлозина на процессы ремоделирования по данным МРТ сердца у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП.

Материал и методы

В исследовании участвовало 60 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Пациенты включались в исследование в соответствии со следующими критериями:

- 1) наличие ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association), со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$);
- 2) возраст >18 лет;
- 3) наличие ФП пароксизмальной или постоянной формы;
- 4) отсутствие клинических признаков декомпенсации ХСН в течение последних 30 дней до включения;
- 5) прием медикаментозной терапии ХСН, в составе ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторов и антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) в течение, как минимум, 3 мес.;
- 6) подписанное информированное согласие пациента.

В исследование не включали пациентов, имевших абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ сердца с контрастированием (имплантированный кардиостимулятор или другие устройства, металлические клипсы на сосудах мозга, металл внутри черепа, беременность, клаустрофобия, аллергия на гадолиниевые контрастные препараты), а также перенесшие в течение предыдущих 90 дней инфаркт миокарда, или чрескожное коронарное вмешательство, или операцию на сердце, имеющие клинически значимые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <25 мл/мин/1,73 м²). Не включались также пациенты с СД 2 типа.

Все пациенты получали терапию ХСН согласно действующим рекомендациям [6]: иАПФ/АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР в максимально переносимых дозировках, как минимум, в течение 3 мес. В дизайне настоящего исследования использован метод случайной простой выборки, с помощью случайных процедур (таблица случайных чисел) из репрезентативной выборки-основы были составлены две группы пациентов. Первой группе (группа 1) в дополнение к получаемой терапии был назначен дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут. Пациенты второй группы (группа 2), получавшие только тройную терапию ХСН, составили группу сравнения).

Всем больным исходно и через 6 мес. были выполнены следующие исследования: 12-канальная электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, МРТ сердца с контрастированием, определение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тест-6 минутной ходьбы, оценка качества жизни по данным Миннесотского опросника.

МРТ сердца с контрастированием выполнялось на МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл Siemens Magnetom Aera (Германия). Протокол МРТ включал мультифазные последовательности TrueFISP в режиме кино-петли в 2-камерной и 4-камерной проекциях по длинной оси ЛЖ с толщиной среза 6 мм, а также по короткой оси с толщиной среза 8 мм. Количество срезов по короткой оси подбиралось таким образом, чтобы обеспечить охват всей полости ЛЖ.

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 инверсии для достижения наилучшего контраста между миокардом и фиброзом. Постконтрастные про-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	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 (41,02) III ФК — 18 (59,8)	II ФК — 16 (53,2) III ФК — 14 (46,8)	0,622 0,502
Длительность ХСН, мес., Ме [Q25-Q75]	24 [12-36]	24 [12-36]	0,202
Длительность ФП, мес., Ме [Q25-Q75]	32 [12-48]	32 [12-48]	0,155
ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, %, Ме [Q25-Q75]	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
Анамнез АГ, n (%)	43 (73)	47 (77)	0,646
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	6 (9,5)	10 (16,6)	0,229
ЧСС, уд./мин, М (95% ДИ)	72 (62-76)	75 (66-82)	0,115
Курение, n (%)	17 (57)	14 (47)	0,402

Примечание: данные представлены как абсолютные числа (n) и %, медианы (Ме) и интерквартильный размах (Q25-Q75), среднее значение (М) и 95% ДИ. АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

граммы проводились через 10 мин от введения гадолиниевого препарата, содержащего гадолиамид в дозировке 0,3 мл/кг веса пациента.

Конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) и ФВ ЛЖ 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). Объемы левого (ЛП) и правого предсердий определялись методом "площадь-длина" на изображениях 2-камерной и 4-камерной проекций по длинной оси ЛЖ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 26.

Оценка нормальности распределения производилась по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена следующим образом: при нормальном распределении — среднее значение (М), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ), при распределении, отличном от нормального, — медиана (Ме), интерквартильный размах (Q25-Q75).

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 парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального.

Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Проведение клинического исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 282 от 03 октября 2022г.

Результаты

Наблюдение пациентов проводилось амбулаторно на базе ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которой видно, что по исходным данным обе группы были сопоставимы.

Медикаментозная терапия на момент включения в исследование представлена в таблице 2, из которой следует, что по составу медикаментозной терапии при включении в исследование различий между исследуемыми группами не было.

По основным изучаемым параметрам МРТ сердца пациенты обеих групп исходно были сопоставимы (таблица 3), статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$ для всех).

В исследуемой когорте за период наблюдения продолжительностью 6 мес. из 60 человек скончался 1 (3%) пациент из группы 2 (группа сравнения). Установленная причина — внезапная сердечная смерть. Частота госпитализаций в исследовании была низкой и составила 6,6% (1 госпитализация в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, и 3 — в группе сравнения). На фоне приема дапаглифлозина отмечался единичный случай инфекции мочевыводящих путей, которая была купирована приемом фосфомицина и не потребовала отмены препарата. Случаев развития острой почечной недостаточности и снижения скорости клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м² не зарегистрировано. В одном случае в группе приема дапаглифлозина зарегистрирован случай симптомной гипотонии, разрешившийся после снижения дозы диуретиков.

Таблица 2

Частота назначения и дозы лекарственных препаратов, n (%)			
Препарат	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	p
иАПФ			
Периндоприл	7 (23,3)	6 (20)	1
Эналаприл	4 (13,3)	5 (16,7)	1
АРНИ			
Сакубитрил/валсартан	20 (66,7)	18 (60)	0,592
β-адреноблокаторы			
Бисопролол	25 (84)	26 (87)	1
Метопролол	5 (16)	4 (13)	
АМКР			
Спиронолактон	22 (73,3)	20 (66,7)	0,779
Эплеренон	8 (26,7)	10 (33,3)	0,558
Диуретики			
Торасемид	12 (40)	11 (36,7)	0,791
Фуросемид	14 (46,7)	16 (53,3)	0,606
Антикоагулянты			
Ривароксабан	16 (53,3)	16 (53,3)	1
Дабигатран	4 (13,3)	5 (16,7)	1
Апиксабан	10 (33,3)	9 (30)	1
Дигоксин	8 (26,7)	8 (26,7)	1

Примечание: данные представлены как абсолютные числа (%). АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

Параметры по данным МРТ сердца при включении пациентов в исследование			
Показатель, M±SD (95% ДИ)	Группа 1	Группа 2	p
ФВ ЛЖ, %	29±6 (27-31)	29±6 (27-31)	0,893
КДР, мм	70 (64-73)	68 (64-72)	0,463
КСР, мм	55±7 (52-58)	56±7 (53-58)	0,567
ЛП, мм	48±5 (46-49)	48±6 (46-50)	1
КДО, мл	239±50 (220-258)	221±44 (205-238)	0,149
КСО, мл	170±40 (155-185)	154±36 (140-167)	0,095

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, M±SD — среднее ± стандартное отклонение (95% ДИ).

В течение наблюдения в группе 1 отмечена положительная динамика клинического состояния пациентов: количество пациентов III ФК снизилось с 18 до 15, II ФК увеличилось с 12 до 15, $p=0,001$. В группе 2 значимого изменения ФК ХСН

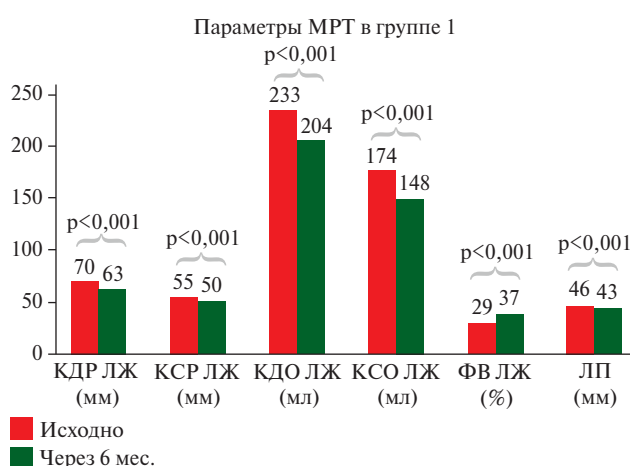


Рис. 1 Динамика показателей МРТ сердца в группе 1.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

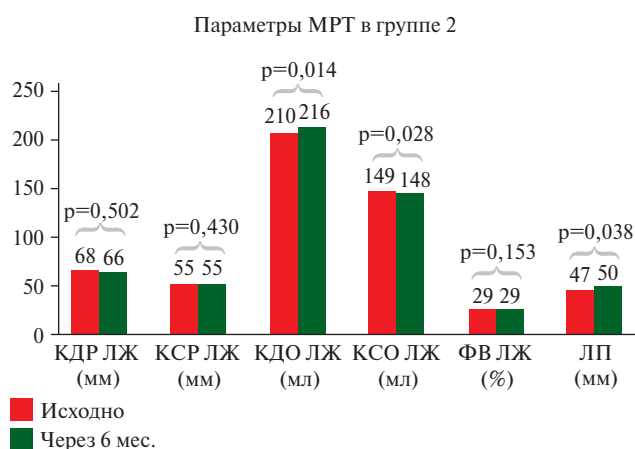


Рис. 2 Динамика показателей МРТ сердца в группе 2.

Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

не произошло: количество пациентов II ФК снизилось с 16 до 13, III ФК — с 14 до 16 ($p>0,05$).

В динамике уровень NT-proBNP в группе дапаглифлозина (группа 1) снизился с 1733,5 [1156-2405] до 633 [240-1122] пг/мл ($p=0,001$), в группе сравнения (группа 2) с 1737 [783-2091] до 1607 [469-2011] пг/мл ($p=0,07$). При сравнении показателей в группах через 6 мес. получены статистически значимые различия ($p=0,002$).

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 (рисунок 1).

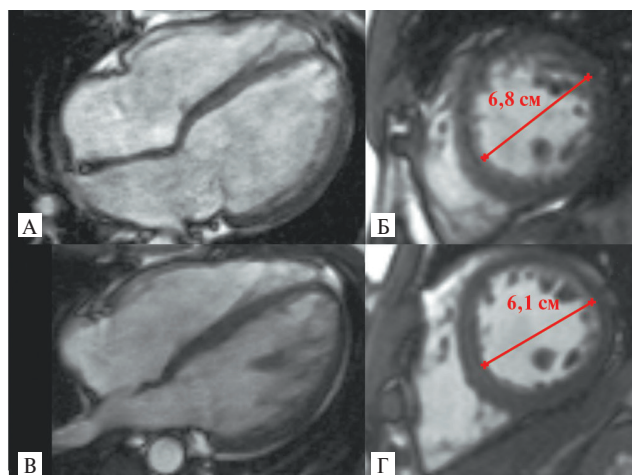


Рис. 3 МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP), диастола. 4-камерное сечение (А, В), срезы по короткой оси ЛЖ (Б, Г). Сравнение размеров камер сердца между исходной точкой (А, Б) и контрольным исследованием через 6 мес. лечения (В, Г). Пациент из группы 1: наблюдается положительная динамика в виде увеличения ФВ с 31 до 50%, уменьшение левых камер сердца (переднезадний размер ЛП исходно 4,8 см, после лечения 4,2 см, КДО ЛЖ 210 и 160 мл, КДР ЛЖ 6,8 и 6,1 см, соответственно).
Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса.

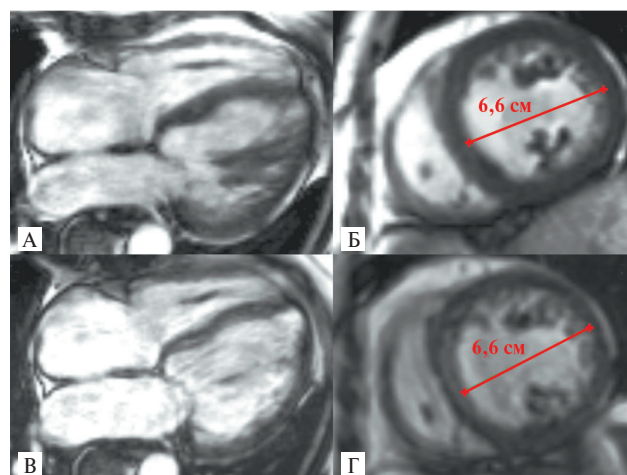


Рис. 4 МРТ сердца, кино-МРТ (импульсная последовательность True FISP), диастола. 4-камерное сечение (А, В), срезы по короткой оси ЛЖ (Б, Г). Сравнение размеров камер сердца между исходной точкой (А, Б) и контрольным исследованием через 6 мес. лечения (В, Г). Пациент из группы 2: наблюдается отрицательная динамика в виде снижения ФВ с 34 до 24% и увеличения левых камер сердца (переднезадний размер ЛП исходно 4,1 см, после лечения — 4,4 см, КДО ЛЖ — 184 и 207 мл, КДР — ЛЖ 6,6 и 6,6 см, соответственно).
Примечание: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ФВ — фракция выброса.

В группе сравнения через 6 мес. статистически значительно увеличились показатели КДО и КСО ($p < 0,05$), ФВ ЛЖ и объем ЛП значительно не изменились (рисунок 2).

Исходно и через 6 мес. наблюдения группы значительно различались по ФВ ЛЖ (показатель был выше в группе 1), а также по конечно-систолическому размеру и ЛП (показатель был ниже в группе 1) ($p < 0,05$ для всех), по остальным показателям (конечно-диастолический размер, КСО, КДО) различий между группами не было.

Наглядные различия в динамике ремоделирования миокарда у пациентов на фоне приема дапаглифлозина и в группе сравнения представлены на рисунках 3 и 4.

В ходе исследования был проведен анализ массы миокарда ЛЖ у пациентов обеих групп. Масса миокарда на момент поступления в группе 1: 156,5 (130-180) г, в группе 2: 172 (148-184) г (различий между группами не было — $p = 0,277$). Масса миокарда через 6 мес. в группе 1: 109 (98-145) г, в группе 2: 170 (150-184) г (статистически значимые различия между группами — $p < 0,001$). В группе 1 различия исходно и через 6 мес. были статистически значимы ($p < 0,001$), тогда как в группе 2 статистически значимые различия отсутствовали ($p = 0,632$).

Повышение ФВ ЛЖ по данным МРТ на фоне применения дапаглифлозина было сопряжено со снижением уровня NT-proBNP, наблюдалась об-

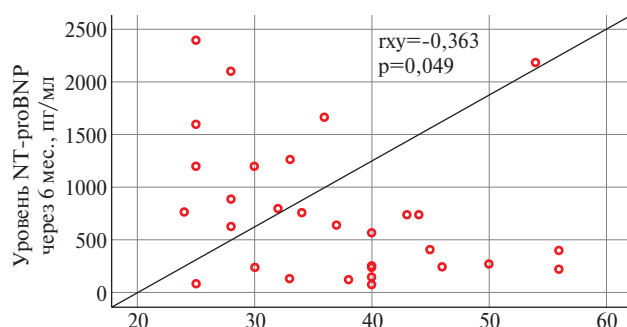


Рис. 5 Корреляционная зависимость ФВ ЛЖ и уровня NT-proBNP. Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ратная значимая корреляция: $r = -0,363$ ($p = 0,049$) (рисунок 5).

Обсуждение

Сочетание ХСН и ФП имеет широкую распространенность и неблагоприятный прогноз. Возникновение и прогрессирование ХСН у пациентов с ФП, также, как и развитие ФП у пациентов с ХСН тесно связаны с изменением структуры и геометрии ЛЖ. Ремоделирование является результатом повреждения миоцитов, гибели клеток и фиброза [14]. Таким образом, процессы обратного ремоделирования сердца могут служить ключом к прерыванию порочного круга прогрессирования ХСН и ФП. МРТ сердца является эталонным исследова-

нием для оценки объемов желудочков и сократительной способности миокарда [12].

В проведенном нами исследовании изучено влияние применения дапаглифлозина на процессы обратного ремоделирования у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП. В результате получено значительное увеличение ФВ ЛЖ, а также снижение линейных и объемных параметров камер сердца по сравнению с показателями в группе, получавшей терапию ХСН без иНГЛТ2.

В исследовании REFORM (Research Into the Effect of SGLT2 Inhibition on Left Ventricular Remodeling in Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus) использовали МРТ сердца для оценки влияния дапаглифлозина на ремоделирование ЛЖ у пациентов с СД 2 типа [15]. 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 <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 фиброобразования 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.

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) [11].

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 (Are the "Cardiac Benefits" of Empagliflozin Independent of Its Hypoglycemic Activity?), куда включались пациенты со сниженной ФВ ЛЖ без СД 2 типа [16]. 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 настоящем исследовании зарегистрировано статистически значимое снижение объема ЛП (от 48 до 44 мм, p=0,001) при применении дапаглифлозина в динамике и по отношению к группе сравнения при 6-мес. наблюдении. 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 [8]. Однако можно предположить, что снижение риска возникновения ФП на фоне приема иНГЛТ2 может быть связано с изменением объема ЛП.

Масса миокарда ЛЖ является одним из ключевых параметров для оценки заболеваний сердца, а также одним из важных показателей ремоделирования желудочка. В исследовании EMPA-HEART CardioLink-6 (Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients With Type 2 Diabetes) по данным МРТ сердца было подтверждено значительное снижение массы миокарда ЛЖ, которое не было связано с изменениями артериального давления (2,6 vs 0,01 г/м²; 95% ДИ: от -5,9 до -0,81 г/м²; p=0,01) [17], в нашем исследовании были получены аналогичные результаты на фоне применения дапаглифлозина: от 156,5 (130-180) до 109 (98-145) г (p=0,001) у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, независимо от наличия СД. Снижение массы миокарда также может быть одним из механизмов, посредством которого иНГЛТ2 снижают риск сердечно-сосудистой смерти и частоту госпитализаций по поводу ХСН.

В нашем исследовании отмечены как увеличение ФВ ЛЖ, так и статистически значимое снижение уровня NT-proBNP. Результаты метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований с участием 23953 пациентов показывают, что лечение иНГЛТ2 снижает уровень NT-proBNP на 136,03 пг/мл и улучшает ФВ ЛЖ на 2,79% в общей популяции [18]. Также в исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ снижение маркера наблюдалось на протяжении многих месяцев, что, по предположению авторов, связано с обратным ремоделированием ЛЖ [5].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании принимали участие пациенты с диагностической ФП. Открытый дизайн исследования.

Заключение

Применение иНГЛТ2 является важнейшей составляющей оптимальной медикаментозной терапии ХСН. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ

ЛЖ и ФП терапия дапаглифлозином способствует процессам обратного ремоделирования миокарда и повышению сократительной способности сердца.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Karnik AA, Gopal DKO, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiology Clinics*. 2019;37(2):119-29. doi:10.1016/j.ccl.2019.01.001.
2. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *J Am Coll Cardiol: Heart Fail*. 2019;6:447-56. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.005.
3. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, et al. Atrial fibrillation and heart failure: cause or effect? *Heart Lung Circ*. 2017;26:967-74. doi:10.1016/j.hlc.2017.05.117.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New Engl J Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
6. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
7. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. doi:10.1016/j.jacc.2023.12.024.
8. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183.
9. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
10. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, et al. Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):782-94. doi:10.1016/j.jchf.2019.06.004.
11. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. 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). *Circulation*. 2021;143(6):516-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
12. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance — 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. doi:10.1186/s12968-020-00610-6.
13. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
14. Matusik PS, Bryll A, Matusik PT, et al. Electrocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the detection of left ventricular hypertrophy: the impact of indexing methods. *Kardiol Pol*. 2020;78(9):889-98. doi:10.33963/KP.15464.
15. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1356-9. doi:10.2337/dc19-2187.
16. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243-55. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.008.
17. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. 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. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
18. Chen J, Jiang C, Guo M, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):2. doi:10.1186/s12933-023-02042-9.