

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный университет»



На правах рукописи

ЦАРЕВА Анастасия Александровна

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА НАТРИЙЗАВИСИМОГО ПЕРЕНОСЧИКА
ГЛЮКОЗЫ 2 ТИПА ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Разин Владимир Александрович

Ульяновск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Динамика развития представлений о лечении хронической сердечной недостаточности	17
1.2 Электрофизиологические механизмы возникновения желудочковых нарушений ритма сердца.....	25
1.3. Изучение биологии рецепторов НГЛТ-2	30
1.4. Открытие флоризина и других ингибиторов НГЛТ-2	33
1.5. Современное представление о механизмах взаимодействия флоризина с рецепторами НГЛТ-2	36
1.6. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на течение сердечной недостаточности и потенциальные механизмы аритмогенеза.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1. Дизайн и этапы исследования	57
2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование	62
2.3. Методы исследования	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	86
3.1. Оценка морфофункциональных характеристик миокарда, биохимических показателей крови, параметров качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от наличия поздних потенциалов желудочков.....	86
3.2. Взаимосвязи между эктопической активностью миокарда и наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.....	94
3.3. Динамика показателей сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения и частоты регистрации поздних потенциалов желудочков на фоне добавления к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой	

фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев.....	99
3.4. Динамика нарушений ритма сердца на фоне включения в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев.....	113
3.5. Клинические примеры	119
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	135
ВЫВОДЫ	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	151
Приложение А. Акты внедрения результатов диссертационной работы.....	180
Приложение Б. Государственная регистрация программы для ЭВМ.....	183

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно отчетным статистическим данным Российской Федерации за период времени с 2012 по 2017 год средняя продолжительность жизни увеличилась и составила 72,7 года, при этом общее число заболеваний системы кровообращения также увеличилось на 20,4% [16]. Несмотря на снижение смертности с 2016 г. по основным группам заболеваний, этого оказалось недостаточно для обеспечения естественного прироста населения. В настоящее время одной из существенных угроз национальной безопасности является высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний. При этом основными целями развития здравоохранения согласно указу Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 до 2024 года обозначаются увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет [17], увеличение общей численности населения, продолжительности жизни к 2025 году до 78 лет, снижение смертности от заболеваний системы кровообращения до 450 случаев на 100 тыс. человек [16]. Естественное старение населения и увеличение продолжительности здоровой жизни диктует создание определенных условий, необходимых для реализации поставленных задач, а именно: совершенствование оказания качества медицинской помощи, своевременная диагностика и модернизация терапии сердечно-сосудистых заболеваний для улучшения прогноза выживаемости и сохранения высокого уровня качества жизни [16]. Увеличение продолжительности жизни населения закономерно приводит к увеличению числа пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [179].

В то же время имеются данные о том, что улучшение течения основных сердечно-сосудистых заболеваний было связано с более низкой частотой возникновения сердечной недостаточности, отчасти из-за более низкой распространенности неблагоприятного ремоделирования сердца [56].

Несмотря на достигнутые высокие результаты в области диагностики и лечения ХСН, заболеваемость и смертность остается на высоком уровне, а прогноз — неблагоприятный. Суждение на современном этапе времени о частоте встречаемости хронической сердечной недостаточности и смертности от ХСН в Российской Федерации складывается на основе анализа данных эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН с 2002 по 2017 год. Согласно данному исследованию распространенность сердечно-сосудистых заболеваний выросла, распространенность ХСН I-IV функционального класса (ФК) увеличилась с 6,1 до 8,2%, а ХСН III-IV ФК – с 1,8 до 3,1%. Прогноз для жизни пациентов неблагоприятен: при ХСН I-II ФК медиана выживаемости составляет 8,4 (95% ДИ: 7,8–9,1) года, а при ХСН III-IV ФК – 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года [12, 13].

Несомненно, самой тяжелой категорией пациентов являются пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), а прогноз для жизни таких пациентов оказался самым неблагоприятным [42, 170]. В основном пациенты с ХСН с низкой фракцией выброса умирают вследствие развития внезапной сердечной смерти (ВСС). В 85–90% случаев в основе развития ВСС лежат желудочковые нарушения ритма сердца (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) [159].

Подобная неблагоприятная статистика диктует поиск путей решения данной проблемы, прежде всего за счет возможной модернизации лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. Самую серьезную доказательную базу в качестве первичной и вторичной профилактики ВСС имеют β -адреноблокаторы (БАБ). Производился поиск информации в базах данных, включая Центральный регистр контролируемых исследований Medline, Embase, Cochrane (CENTRAL) и PubMed, за периоды с мая 1985 года по март 2011 года и с июня 2013 года по август 2015 года, в результате чего было обнаружено внушительное количество исследований. Итогом этих исследований найдены доказательства применения β -адреноблокаторов с позиции снижения частоты внезапной сердечной смерти у

пациентов с сердечной недостаточностью [27].

Профилактика ВСС, ассоциированная с назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка носит уровень доказательности IA. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований с участием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента подтверждают снижение частоты возникновения внезапной сердечной смерти, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [87]. Что касается антагонистов рецепторов ангиотензина, то лишь кандесартан имеет некоторую доказательную базу относительно риска снижения ВСС. Подтверждение этому исследование CHARME, согласно которому кандесартан снизил сердечно-сосудистую смертность и ВСС на 15% [89].

Механизм воздействия блокаторов рецепторов альдостерона в отношении аритмогенеза и возникновения ВСС многогранен. Данный класс способствует поддержанию уровня калия и магния, способствует устранению системного вазоспазма, нормализует работу автономной нервной системы, обладает антифиброзирующим эффектом на миокард желудочков [211]. Согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденным в 2020 г. валсартан/сакубитрил рекомендуется использовать в лечении хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина при сохранении симптомов ХСН, несмотря на оптимальную терапию β -адреноблокаторами + ИАПФ/АРА+ блокаторы рецепторов альдостерона. При применении сакубитрил/валсартана снижение желудочковых нарушений ритма сердца, по-видимому, достигается благодаря двойному механизму действия препарата: поддержание активности системы натрийуретических пептидов путем подавления активности неприлизина и угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет блокады ангиотензина типа I [187]. Как следствие, реализуется процесс, приводящий к снижению риска ВСС, C. de Diego

и соавт. доказано протективное воздействие сакубитрил/валсартана в спектре предупреждения опасной чрезмерной желудочковой эктопической активности у пациентов с ХСН_нФВ [105].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в качестве антиаритмического препарата к применению разрешен лишь амиодарон. Однако позиция применения амиодарона у пациентов с выраженными морфологическими изменениями миокарда далеко не однозначна. Имеются данные исследования SCD-HeFT, согласно которым амиодарон не превзошел плацебо в плане снижения ВСС у больных с ХСН IV ФК [178].

Весь вышеперечисленный арсенал лекарственных препаратов применяется уже длительное время, согласно утвержденным клиническим рекомендациям, однако статистический рост тяжелой сердечной недостаточности, а следовательно, и аритмогенной ВСС обязывает к разработке нового терапевтического вектора. Большим прорывом в научном сообществе явилось создание нового класса препаратов – блокаторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (НГЛТ-2), при создании которых изначально показанием к применению звучало наличие сахарного диабета 2 типа. В 2008 г., когда управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выпустило директиву, обязывающую фармацевтические компании оценивать безопасность новых сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы, такой проверке подвергся новый класс ингибиторов НГЛТ-2. В последующем это привело к настоящей революции в сфере профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности. В 2008 г. выявлены дополнительные эффекты данного класса препаратов: улучшение прогноза у пациентов с II-IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ $\leq$ 40%. Такие состояния, как внеплановое амбулаторное парентеральное введение лекарственных препаратов для лечения ХСН, госпитализация или кардиоваскулярная смерть (события первичной конечной точки), развивались существенно реже в группе принимавших дапаглифлозин по сравнению с группой плацебо (16,3% и 21,2% соответственно).

Антиаритмическая эффективность ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов в настоящее время находится в процессе изучения, в научных сообществах прогнозируется важная роль антиаритмических эффектов препаратов этой группы у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса.

Степень разработанности темы исследования

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), такие как дапаглифлозин и эмпаглифлозин, были разработаны в качестве препаратов с целью контроля уровня гликемии. Недавние крупномасштабные исследования, направленные на доказательство безопасности данного класса препаратов относительно сердечно-сосудистой системы показали, что ингибиторы НГЛТ-2 значительно снижали частоту декомпенсации сердечной недостаточности на 30-40% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. К таким исследованиям относят EMPA-REGOUTCOME, CVD-REAL, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 [130, 157, 47, 91]. Также имеются крупные исследования, демонстрирующие весомые кардиопротективные эффекты блокаторов НГЛТ-2 у пациентов без сахарного диабета 2 типа в виде снижения частоты госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Это предполагает наличие протективных механизмов, не зависящих от улучшения гликемического контроля. К таким исследованиям относятся EMPEROR-Reduced [54] и DAPA-HF [76].

Между тем, получены данные относительно безопасности применения ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов у пациентов с сахарным диабетом и весьма весомые оптимистичные данные относительно более благоприятного течения сердечной недостаточности, уменьшения смертности от кардиоваскулярных событий, снижения внезапной сердечной смерти (ВСС). Все это в совокупности предполагало, что ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов также могут оказывать весьма позитивное влияние на жизнеугрожающую желудочковую эктопическую активность, приводящую к внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. Поскольку до настоящего времени так и не завершены

специальные испытания и клинические исследования, направленные на изучение антиаритмической активности класса ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, в реальной практике мы располагаем только данными метаанализов. Выполнив апостериорный анализ данных исследования DAPA-HF [54], на основе изучения сообщений о нежелательных явлениях, таких как желудочковые аритмии, реанимированные остановки сердца и внезапной смерти, выявлено, что при добавлении к стандартной фармакотерапии ХСН дапаглифлозина снижалась частота наступления комбинированного исхода (желудочковых аритмий, реанимации или внезапной смерти) до 5,9% против 7,4% в группе плацебо [92]. Также было проведено несколько доклинических исследований, которые позволили понять, как именно ингибиторы НГЛТ-2 могут обеспечить защиту от сердечной недостаточности и сердечных аритмий. К возможным антиаритмогенным механизмам относят снижение прайминга и активации инфламماسомы сердечной NLRP3 [153], ингибирование позднего натриевого тока [51] и натрий-водородного обменника, снижение содержания цитозольных Ca^{2+} и Na^{+} и увеличение митохондриального Ca^{2+} в здоровых кардиомиоцитах, поддержание жизнеспособности клеток и содержания АТФ после гипоксии/реоксигенации в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, противовоспалительное действие в кардиофибробластах [85]. Таким образом, в данных исследованиях предпринята попытка доказать прямое воздействие ингибиторов НГЛТ-2 на миокард и тем самым объяснить их антиаритмогенный эффект.

В настоящее время ожидаются результаты текущего клинического плацебо-контролируемого двойного слепого исследования эмпаглифлозина (EMPA) и имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (EMPA-ICD) у пациентов с диабетом 2 типа, которое было разработано для изучения антиаритмических эффектов эмпаглифлозина. Первичной конечной точкой в этом исследовании является количество клинически значимых желудочковых аритмий за 24 недели до и 24 недели после введения исследуемого препарата. Вторичной конечной точкой исследования является изменение концентраций кетонов и катехоламинов

в крови по сравнению с исходным уровнем через 24 недели после лечения препаратом [177].

Однако, несмотря на имеющиеся сведения об эффективности ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с сердечной недостаточностью, остается недостаточно изученным вопрос об их влиянии на электрофизиологию сердца у данной категории пациентов.

Цель исследования

Изучить влияние дапаглифлозина на электрическое ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка в течение 6 месяцев лечения.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязи между морфологическими параметрами миокарда, биохимическими показателями крови, эктопической активностью миокарда (наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии) и наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.
2. Изучить влияние добавления к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев на показатели сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения (QTc, TotalQRS, RMS40, LAS40) и частоту регистрации поздних потенциалов желудочков.
3. Оценить динамику нарушений ритма сердца (наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, эпизоды желудочковой тахикардии) при включении в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев.

Научная новизна

1. Доказано, что включение дапаглифлозина в стандартную терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса положительно влияет на электрофизиологическое ремоделирование миокарда, улучшая показатели сигнал-усредненной ЭКГ, снижая частоту регистрации поздних потенциалов желудочков, частоту желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, частоту неустойчивой желудочковой тахикардии.
2. Установлено, что в совокупности с положительным влиянием на электрофизиологическое ремоделирование происходит прерывание структурного ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса после включения дапаглифлозина в стандартную терапию ХСН в течение 6 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленное улучшение показателей сигнал-усредненной ЭКГ, уменьшение частоты регистрации поздних потенциалов желудочков, уменьшение жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов ХСНнФВ на фоне применения дапаглифлозина в составе комплексной стандартной терапии сердечной недостаточности посредством эффекта торможения процесса ремоделирования миокарда должно эффективно применяться для снижения рисков аритмогенной смерти. Включение дапаглифлозина в комплексную терапию ХСН в качестве нового «антиаритмического средства» для пациентов с ХСНнФВ эффективно решает проблему отсутствия альтернативных вариантов антиаритмической терапии ввиду абсолютных противопоказаний, опасности проаритмогенеза, либо ввиду отсутствия влияния на прогноз заболевания у существующих антиаритмических препаратов. На основании полученных данных создана программа для ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)»

(авторское свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2024685301 от 28.10.2024 г.).

Методология и методы диссертационного исследования

Методология настоящей работы состоит в тщательном изучении литературы, посвященной изучению характера и этиологии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, изучению непосредственных причин смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью, вариантов и перспективных векторов лекарственной терапии. Для реализации идеи исследования было обследовано 112 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка исходно с применением общеклинических методик обследования, лабораторно-инструментальных исследований, направленных на выявление этиологии хронической сердечной недостаточности, степени изменения функции сердца, других внутренних органов. Проведен анализ шкалы здоровья EQ-5D, тест шестиминутной ходьбы, оценена монреальская шкала оценки когнитивных функций для оценки исходного функционального и когнитивного статусов пациентов. Вышеописанные показатели оценивались на входе в исследование и через 6 месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов. Полученные результаты оценивались и анализировались с помощью актуальных методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса наличие поздних потенциалов желудочков ассоциировано с большими размерами конечно-диастолического объема левого желудочка, более низкой фракцией выброса и фракцией укорочения левого желудочка, с нарушением липидного обмена в виде более высоких значений общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, более высоким

уровнем мочевины.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса с зарегистрированными поздними потенциалами желудочков отмечается большая частота желудочковых аритмий, таких как желудочковая экстрасистолия и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии.

3. Добавление к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в дозе 10 мг, через 6 месяцев приводит к значимому снижению частоты регистраций поздних потенциалов левого желудочка, улучшению показателей сигнал-усредненной ЭКГ и снижению показателя QTc, в том числе по сравнению с пациентами без дапаглифлозина в схеме терапии.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность данной диссертационной работы заключается в достаточном объеме выборки пациентов, методах исследования пациентов, использовании актуальных методов статистической обработки данных. Результаты диссертации были доложены на региональных, всероссийских и международных научных мероприятиях в виде устных и постерных докладов. Принималось участие в докладах результатов собственных исследований на Российском национальном конгрессе кардиологов г. Москва (г. Москва, 21-23 сентября 2023 г.), 11-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 21-22 октября 2022г.), Национальном конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 8-9 декабря 2023 г.); 57-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Цифровые технологии на страже здоровья» 12-13 мая 2022г.; 58-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Здоровье в 21 веке – ответственность каждого», 25-26 мая 2023 г. – Ульяновск; 12-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 20-21 октября 2023 г., г. Самара; Всероссийской научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, посвященной

Дню аспиранта «Научные исследования и разработки молодых ученых» (Ульяновск, 19 января 2024 г.); XXVIII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца – 2024» (Нижний Новгород, 21-23 марта 2024 г.), на 59-й Научно-практической конференции в Ульяновской области (23–24 мая 2024 г.), на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции и 65-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России «Кардиология на марше 2025» 4-6 июня 2025 года, Москва.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования используются и внедряются в работу ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (г. Ульяновск), ГУЗ «Областной кардиологический диспансер» (г. Ульяновск), используются в процессе преподавания дисциплины «Факультетская терапия» на базе кафедры факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский Государственный Университет».

Публикации по теме диссертации

Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 17 печатных работах, в том числе 4 публикаций в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов кандидатских диссертаций, программа для ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)» (Номер регистрации (свидетельства): 2024685301, дата регистрации: 28.10.2024).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в разработке идеи создания темы диссертационной работы, изучения массива литературных источников, совместно с научным руководителем профессором, доктором медицинских наук Разиным Владимиром Александровичем создан дизайн исследования с обсуждением возможных критериев включения и исключения. Автором работы самостоятельно проводился отбор пациентов для включения в исследование, необходимые обследования согласно задуманному дизайну, наблюдение и контакт за пациентами весь период наблюдения. Совместно с научным руководителем обсуждался полученный массив статистических данных, обсуждались методы обработки статистических данных, проводился анализ полученных данных с представлением на научных конференциях, в виде тезисных публикаций, статей ВАК. Проводилось формирование заключений и рекомендаций к практическому применению.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20 – «Кардиология», в частности, следующим направлениям исследований: «Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда»; «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией»; «Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Структура и объем работы

Настоящая диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение, главу обзора литературы, главу материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследований, главу обсуждений результатов собственных

исследований, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 12 рисунками и 30 таблицами. Список использованной литературы включает в себя 227 источников, из них российских — 23, зарубежных — 204.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Динамика развития представлений о лечении хронической сердечной недостаточности

Представления о лечении хронической сердечной недостаточности исторически диктовались прежде всего доминирующей парадигмой о механизмах развития сердечной недостаточности в разные временные промежутки. Вплоть до XIII века основными принципами лечения сердечной недостаточности являлось ограничение употребления жидкости, соли и уменьшение физической активности. В период времени с 1950 по 1960 годы доминирующей моделью развития сердечной недостаточности считалась кардиальная модель, согласно которой хроническая сердечная недостаточность развивалась вследствие прогрессирующего снижения сократительной способности миокарда. Основной группой препаратов в это время считались сердечные гликозиды [174]. В 1785 году было опубликовано классическое описание действия наперстянки профессором W. Withering. Хотя W. Withering в значительной степени не знал о сердечном действии препарата, он успешно лечил им многих пациентов с застойной сердечной недостаточностью с отечным синдромом. Профессором так же отмечались различные проявления токсического действия наперстянки [41]. Спустя 12 лет представлены данные рандомизированного двойного слепого клинического исследования с изучением действия препаратов наперстянки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и синусовым ритмом, в котором было показано отсутствие влияния дигоксина на общую смертность, но при этом зарегистрировано четкое уменьшение частоты госпитализаций как по поводу декомпенсаций сердечной недостаточности, так и в целом [5].

С 1960 по 1970 год появляется представление о кардиоренальной модели хронической сердечной недостаточности, согласно которой хроническая сердечная недостаточность является следствием снижения систолической

функции миокарда и нарушения функции почек. На этом этапе к терапии сердечными гликозидами добавили лечение диуретиками. Первым синтезированным тиазидным диуретиком считается хлортиазид в 1956 году, значительно более эффективным мочегонным эффектом обладал гидрохлортиазид, синтезированный в 1958 году, в 1959 году на арене появляется хлорталидон, в 1974 году – индапамид. В Германии в 1961 году были синтезированы петлевые диуретики [5]. Таким образом, начали использовать комбинацию сердечных гликозидов и диуретиков. Однако эффективность такого комбинированного лечения хронической сердечной недостаточности была весьма далека от желаемой. Смертность на фоне заболевания оставалась высокой, отмечалась неуклонная прогрессия хронической сердечной недостаточности. В период времени с 1970 по 1980 год доминирующей выступила циркуляторная модель. Данная модель развития сердечной недостаточности имеет тесную взаимосвязь с основными физиологическими механизмами, возникающими при нарушении сократимости сердечной мышцы. Вследствие развития дисфункции миокарда реализуются различные компенсаторные механизмы, описанные Франком – Старлингом (усиление и ускорение сокращения при растяжении волокна), Боудичем (при увеличении частоты сердечных сокращений увеличивается сила и скорость сокращения), Анрепом (при увеличении постнагрузки происходит усиление сокращения). Все эти компенсаторные механизмы развиваются с целью поддержания ударного объема, поддержания артериального давления при снижении сократимости сердечной мышцы. Но в дальнейшем эти процессы закономерно ухудшают процессы биоэнергетики и биомеханики сердца, приводя к необходимости большего потребления миокардом кислорода, кардиомегалии и нарастанию клапанной дисфункции и в конечном итоге приводя к усугублению сердечной недостаточности [3]. С позиции изменения гемодинамики непосредственной причиной дебюта развития хронической сердечной недостаточности является сочетание снижения сократительной способности миокарда и изменения периферического кровоснабжения в условиях изменения преднагрузки и постнагрузки на миокард

[3]. Согласно этим представлениям началось активное применение препаратов с положительным инотропным эффектом центрального действия, так же начали применение периферических вазодилататоров [3, 6]. Однако последующие клинические исследования не только не показали эффективность таких лечебных методик, более того, в некоторых случаях стало очевидным ухудшение течения заболевания при применении периферических вазодилататоров при выраженном снижении сократительной способности миокарда. Стало понятно, что развитие хронической сердечной недостаточности связано не только с ухудшением сократительной способности миокарда.

Далее появляется нейрогуморальная модель развития хронической сердечной недостаточности, изучение и развитие которой происходило с 1980 по 1990 год. О роли нейрогуморальных механизмов стало известно еще в 1898 году, когда Robert Tigerstedt и его ученик Gunner Bergman опубликовали работу под названием «Почки и кровообращение». В ней они продемонстрировали прессорную функцию вещества, которое они называли ренин, это вещество было получено из экстрактов коры почек. Eduardo Braun Menéndez вместе со своей командой в ходе многочисленных экспериментов постулировал наличие ферментно-субстратной реакции для формирования гипертензии, где субстрат был назван гипертензиногеном, фермент — ренином, а ферменты — гипертензиназами (ангиотензины), ответственными за расщепление для реализации гипертензии. В 1953 году англичанка российского происхождения Sylvia Agnes Sophia Tait вместе со своей научной командой идентифицировали электрокортин с помощью хроматографии. Позднее гормон был переименован в альдостерон. В 1958 г. Gross сумел объяснить, что ангиотензин стимулирует синтез альдостерона. В дальнейшем Page, K. G. Kohlstaedt и O. M. Helmer, которые составили североамериканскую команду, внедрили понятие ренин-ангиотензин-альдостероновая система и занимались изучением механизмов ее реализации. Были описаны важные эффекты альдостерона, заключающиеся в эффекте задержки жидкости в организме, развитию отечного синдрома как проявлений симптомов хронической сердечной недостаточности. В 1975 году

Miguel Angel Ondetti синтезировал каптоприл, который являлся предшественником эналаприла и продемонстрировал важность контроля ангиотензина в борьбе с гипертензией и сердечной недостаточностью [61].

С 1990 по 2000 год главенствует миокардиальная модель развития хронической сердечной недостаточности. Согласно данной модели в основе хронической сердечной недостаточности лежат нарушения кровообращения, связанные с изменением миокарда, происходящие под влиянием нейрогормонов, вследствие чего развивается систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. И именно в это время основными группами препаратов для лечения сердечной недостаточности выступают ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов и β -блокаторы. Ранее применяемые дигоксин и диуретики рекомендовались как дополнение к этим группам лекарственных средств. Согласно публикации рандомизированного, двойного, многоцентрового, плацебо-контролируемого клинического исследования от ноября 1996 года, в котором изучалось действие рамиприла на прогноз смертности на основе данных о нейрогормонах, установлено, что нейрогормональная активация связана с выраженностью симптомов и тяжестью заболевания при легкой или умеренно тяжелой застойной сердечной недостаточности, а лечение рамиприлом ослабляет нейрогормональную активацию. Установлено также, что этот эффект наиболее выражен у пациентов с наиболее высокими циркулирующими концентрациями нейрогормонов до начала лечения. На основании этих исследований Европейской ассоциацией кардиологов в качестве препарата первой линии в лечении ХСН с низкой фракцией выброса были рекомендованы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [167].

В связи с развивающейся в течение времени концепцией о нейрогуморальных механизмах развития хронической сердечной недостаточности продолжался поиск других нейрогормональных модуляторов, участвующих в возможных механизмах развития хронической сердечной недостаточности. Для подавления чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в дальнейшем были синтезированы антагонисты альдостерона. В 1959 г.

синтезирован спиронолактон. Weber являлся одним из первых исследователей, кто доказал что антагонизм альдостерона приводит к предотвращению периваскулярного воспаления, периваскулярного фиброза и аномального ремоделирования, что существенно защищает сердце от повреждения и развития сердечной недостаточности [221].

Чуть позже в результате исследований появляется информация о существенном вкладе в развитие хронической сердечной недостаточности гиперактивации симпатoadреналовой системы, результатом чего является развитие гипертрофии миокарда, развитие диастолической дисфункции миокарда, склеро-дегенеративных изменений кардиомиоцитов с развитием в конечном итоге некроза клеток сердца и последующей систолической дисфункцией миокарда. Как и многие методы лечения, которые произвели революцию в уходе за кардиальными пациентами и их результатах, идея назначения β -адреноблокаторов с целью подавления гиперактивации симпатoadреналовой системы людям с сердечной недостаточностью считалась смелой, даже рискованной, когда была впервые предложена. У этого шага была своя доля критиков и сомневающихся, но было доказано, что смелый и новаторский шаг изменил жизнь людей, живущих с сердечной недостаточностью. Исследователь Finn Waagstein, профессор кардиологии и старший врач лаборатории Wallenberg в отделении кардиологии Университетской больницы Sahlgrenska, университета Gothenburg в Швеции, инициировал концепцию β -блокации в лечении хронической сердечной недостаточности. Исследовательский интерес, впервые вызванный его докторской степенью, доказал, что β -адреноблокаторы оказывают долгосрочное действие при сердечной недостаточности, демонстрируя влияние на сердечную функцию, и в конечном итоге привел к утверждению β -блокады в качестве широко признанного метода лечения сердечной недостаточности. БАБ были признаны препаратом номер один при сердечной недостаточности, поскольку они более эффективны в отношении ремоделирования, чем ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и уступают только антагонистам альдостерона в снижении риска внезапной смерти. В результате применения β -блокаторов

становились ненужными многие операции по пересадке сердца, часть пациентов, пользующихся вспомогательными устройствами кровообращения, можно было отлучить от насосов после восстановления сердечной функции в результате фармацевтического воздействия [168].

С течением времени появились и были опубликованы результаты различных многоцентровых клинических исследований, в которых β -адреноблокаторы завоевали весьма выигрышные позиции с точки зрения их влияния на смертность и частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Яркий пример исследования с бисопрололом II (CIBIS-II) 1999 года. Исследование CIBIS-II было завершено на ранней стадии в связи с нецелесообразностью его продолжения, так как уже после второго промежуточного анализа бисопролол продемонстрировал статистически значимое снижение смертности. Смертность от всех причин на фоне приема бисопролола была значительно ниже, чем в группе плацебо (11,8% против 17,3% смертей, $p < 0,0001$). Количество пациентов, умерших от внезапных смертей и принимавших бисопролол, зарегистрировано весомо меньше, чем тех пациентов, которые принимали плацебо (3,6% против 6,3% смертей, $p = 0,0011$). При этом результат лечения не зависел ни от тяжести, ни от пусковых факторов сердечной недостаточности [207]. Очень похожими выглядели результаты рандомизированного исследования MERIT-HF с изучением действия метопролола CR/XL у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В течение 1 года наблюдения смертность от всех причин была ниже в группе метопролола CR/XL, чем в группе плацебо (7,2% на пациент-год наблюдения против 11,0% смертей, $p = 0,00009$) [101]. Еще в одном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучалось влияние карведилола на выживаемость при тяжелой хронической сердечной недостаточности, получено 35% снижение риска смерти при приеме карведилола по сравнению с плацебо [90]. С 1990-х годов в клинических рекомендациях Европы и России β -адреноблокаторы выступают как одна из основных групп лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности.

Начиная с 2000 г. по настоящее время развивается современная модель развития хронической сердечной недостаточности, которая, безусловно, объединяет концепции ранее изложенных теорий с многочисленными дополнениями, расширяется парадигма о белковых маркерах хронической сердечной недостаточности, апоптозе функционирующих кардиомиоцитов вследствие генетических дефектов, систолической и диастолической дисфункции миокарда, продолжается поиск перспективных направлений терапии хронической сердечной недостаточности с патофизиологических аспектов. С этого времени используется терапия сердечной недостаточности, состоящей из пяти компонентов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов альдостерона, сердечные гликозиды и диуретики (тиазидные, петлевые диуретики) [8]. Неутешительные статистические данные по смертности и частоте госпитализаций в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности диктует значительную модернизацию возможных терапевтических подходов. Впервые в 2016 г. в Российских клинических рекомендациях по лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью в списке основных препаратов по лечению хронической сердечной недостаточности представлен новый класс препаратов ARNI (сакубитрил/валсартан) (класс рекомендаций IB) [20]. В крупном проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании PARADIGM-HF было показано, что ARNI (валсартан + сакубитрил) превзошел эналаприл по основным показателям оценки течения ХСН. Зарегистрировано значимое уменьшение эпизодов первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) на 20% в группе, получавшей ARNI (сочетание валсартана с ингибитором неприлизина сакубитрилом, LCZ 696 или Юперо). Таким образом, возможность двойного ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и неприлизина привело к изменению парадигмы лечения стабильной хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией [38].

Наука продолжает развиваться, и в настоящее время важнейшим

составляющим компонентом комплексной терапии ХСН с низкой фракцией выброса являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов). Впервые этот класс препаратов появляется в Российских рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности в 2020 г. [21], в рекомендациях ESC по лечению острой и хронической сердечной недостаточности ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов впервые появляются в 2021 году [1]. Важным основанием для включения в терапию ХСН класса ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов явились рандомизированные исследования DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, целью которых было изучение влияния дапаглифлозина и эмпаглифлозина на первичные конечные точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, усугубление ХСН, включающее незапланированную госпитализацию с необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов). Назначение дапаглифлозина привело к уменьшению риска наступления первичной конечной точки на 26% по сравнению с плацебо, назначение эмпаглифлозина показало снижение риска наступления первичной конечной точки на 25% вне зависимости от наличия сахарного диабета [209,99]. Кроме того, был проведен метаанализ этих двух исследований с целью оценки влияния на кардиоваскулярную смертность или смерть от всех причин, или для характеристики эффектов в клинически значимых подгруппах. Первичной конечной точкой было смерть от всех причин, дополнительно проводилась оценка влияния лечения в заранее определенных подгруппах на суммарный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Среди почти 8,5 тысяч пациентов, объединенных в обоих исследованиях, эффект лечения заключался в снижении смертности от всех причин на 13% ($p=0,018$) и снижение сердечно-сосудистой смертности на 14% ($p=0,027$). Блокада рецепторов НГЛТ-2 сопровождалось относительным уменьшением суммарного риска кардиоваскулярной смерти или первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 26% ($p<0,0001$), а также на 25% уменьшилось количество повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или кардиоваскулярной смерти ($p<0,0001$) [196].

1.2 Электрофизиологические механизмы возникновения желудочковых нарушений ритма сердца

В настоящее время имеется достаточно много сведений о том, что у пациентов со значимыми морфологическими изменениями в миокарде и развившейся сердечной недостаточностью имеется значительная морфологическая неоднородность клеток сердца, характеризующаяся чередованием функционально полноценных кардиомиоцитов и морфологически измененных, содержащих большое количество клеток соединительной ткани, что в свою очередь приводит к формированию электрической неомогенности проведения электрических импульсов. Такая электрическая неоднородность может служить субстратом для формирования жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца.

К основным электрофизиологическим механизмам возникновения желудочковых нарушений ритма сердца, как правило, относят re-entry, аномальный автоматизм, возникновение ранних и поздних постдеполяризаций (формирование поздних потенциалов желудочков). Основопологающим механизмом re-entry является физиологическое или патологическое (например, вследствие наличия рубцовой ткани) расщепление путей проведения, которые отличаются между собой скоростью наступления рефрактерных периодов и соответственно скоростью проведения волны возбуждения. Первопричиной замедления проведения является снижение уровня потенциала покоя, в результате чего блокируется часть натриевых каналов и входящий быстрый натриевый ток, соответственно, не наступает деполяризация заинтересованного участка. В результате данных условий электрический импульс блокируется в зоне того проводящего пути, который находится в эффективном рефрактерном периоде, и проводится по другому пути с полностью чувствительными к электрическому возбуждению клетками в антеградном направлении. При достижении данного

проведенного электрического импульса зоны с ранее заблокированным проведением и в случае окончания к этому моменту рефрактерного периода этой зоны такой импульс проводится ретроградно, реализуя, таким образом, механизм *macro-re-entry*. Отличительная особенность *macro-re-entry* — наличие зоны с эффективной рефрактерностью, при этом петля волны превышает длину волны [14].

Таким образом может выглядеть механизм формирования желудочковой экстрасистолии. Существует понятие *micro-re-entry*, для которого характерно отсутствие зоны рубцовой ткани и отсутствие зоны в фазе рефрактерности (или с очень непродолжительной фазой рефрактерности). Имеется описание нескольких вариантов *micro-re-entry* [7]. При первом варианте ввиду отсутствия значимого анатомического препятствия для проведения электрического импульса петля *re-entry* формируется вокруг микроскопических зон соединительной ткани или вокруг цитоплазматической ткани. При втором варианте — в петле *re-entry* движение электрического импульса происходит не только по кругу, но и в виде центростремительного движения с постоянно меняющимся направлением. При таком варианте формируются множество разнонаправленных вихревых потоков, которые обладают крайней неустойчивостью и склонностью либо к быстрому прекращению, либо к формированию неустойчивых желудочковых тахикардий. В основе еще одного описанного варианта *micro-re-entry* лежит микроанизотропическое свойство миокарда, согласно которому электрический импульс может проводиться как в продольном, так и в поперечном направлении. В патологических условиях свойство проведения в поперечном направлении может быть утрачено, в таком случае импульс будет проведен медленнее и в продольном направлении.

Аномальный автоматизм при желудочковой экстрасистолии — способность пейсмекеров желудочков достигать диастолической деполяризации в результате достижения мембранного потенциала уровня пороговых значений. Субстратом для возникновения аномального автоматизма миокарда желудочков, как правило, является наступление ишемии миокарда, ацидоза, наличие каналопатий, и возникновение аномального автоматизма находится в тесной взаимосвязи с

нарушениями быстрых натриевых потоков, пейсмекерных If-каналов и выходящих калиевых потоков [86].

Относительно потоков кальция также было высказано предположение, что высвобождение ионов кальция способствует активации натрий-кальциевых каналов, что в свою очередь способствует спонтанной диастолической деполяризации и возникновению аномального автоматизма. Такой же механизм имеет место при возникновении поздних потенциалов желудочков. Спонтанная диастолическая деполяризация как проявление аномального автоматизма в пейсмекерах желудочков при патологических состояниях возникает при увеличении концентрации внеклеточного калия, что обуславливает величину мембранного потенциала покоя, при уменьшении количества IK1-каналов, при нарушениях функции IK1-каналов в проведении ионов [113, 142].

Выявлена высокая чувствительность IK1-каналов к гипокалиемии, которая приводит к значительному уменьшению входящих ионных токов, спонтанной деполяризации в пейсмекерных клетках желудочков, что является проявлением аномального автоматизма.

В настоящее время имеется достаточно много сведений о том, что у пациентов со значимыми морфологическими изменениями в миокарде имеется значительная морфологическая неоднородность клеток сердца, характеризующаяся чередованием функционально полноценных кардиомиоцитов и морфологически измененных, содержащих большое количество клеток соединительной ткани, что в свою очередь приводит к формированию электрической неомогенности проведения электрических импульсов. Описанные изменения приводят к замедлению проведения импульса между кардиомиоцитами, появлению зон с задержанной желудочковой деполяризацией и регистрацией, так называемых поздних потенциалов желудочков, возникновению феномена re-entry или триггерной активности и последующим развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

В свою очередь поздние потенциалы желудочков могут проявляться ранними постдеполяризациями и поздними постдеполяризациями. При ранних

постдеполяризациях осцилляции появляются в период относительной рефрактерности [2].

Описанные ранние постдеполяризации весьма опасны ввиду развития потенциальной угрозы запуска жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [65].

Поздние постдеполяризации характеризуются возникновением осцилляций после окончания потенциала действия. Основными предпосылками к появлению поздних постдеполяризаций является перегрузка кальцием кардиомиоцитов, состояние гиперполяризации [32, 68, 185].

Зоны с задержанной желудочковой деполяризацией, или так называемые замедленные (фрагментированные) электрические сигналы не выявляются при регистрации стандартной электрокардиограммы в 12 отведениях. Наличие вышеописанных зон становится очевидным при регистрации электрокардиограммы высокого разрешения с применением компьютерной обработки для записи сигналов низкого уровня (методика сигнал-усредненной ЭКГ). Применение методики сигнал-усредненной ЭКГ представляет собой не инвазивную методику получения независимой прогностической информации при выявлении пациентов с риском развития аритмических событий. Описанные регистрируемые электрические сигналы принято называть поздними потенциалами желудочков. Они регистрируются в конце или после комплекса QRS и характеризуются относительно короткой длительностью (40-180 мс), низкой амплитудой (5-20 мкВ) и высокой частотой (25-50 Гц). Эти сигналы являются проявлением нарушения проведения электрического импульса по кардиомиоцитам. Обработка полученных данных предполагает компьютерное усреднение сигнала, фильтрацию верхних частот и выделение сигнала из шума [39].

В 80-х г.г. Simson M.B. было проведено исследование пациентов с наличием в анамнезе инфаркта миокарда и эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии. При этом исследуемые пациенты имели синусовый ритм, они не получали антиаритмическую терапию и не имели блокады ножек пучка Гисса.

Небольшие высокочастотные электрокардиографические сигналы были зарегистрированы с поверхности тела у 39 пациентов с желудочковой тахикардией и у 27 пациентов без нее. С поверхности тела регистрировались биполярные отведения X, Y, Z. При применении компьютерной обработки полученный сигнал усреднялся и обрабатывался двунаправленным цифровым фильтром, который позволял обнаруживать сигналы низкой амплитуды в терминальном комплексе QRS и начальном отделе сегмента ST. Частота фильтра верхних частот составляла 25 Гц. У пациентов с наличием эпизодов желудочковой тахикардии амплитуда высокочастотного сигнала в конечной части комплекса QRS была ниже. За последние 40 мс отфильтрованного комплекса QRS у пациентов с эпизодами желудочковой тахикардии было $14,9 \pm 14,4$ microV высокочастотного сигнала; у пациентов без эпизодов желудочковой тахикардии было $73,8 \pm 47,7$ microV ($p < 0,0001$). У 92% пациентов с эпизодами желудочковой тахикардии имелись сигналы низкой амплитуды в конечной части QRS и начальном отделе ST и характеризовались наличием высокочастотного напряжения менее 25 мкВ, и только у 7% пациентов без эпизодов желудочковой тахикардии в изучаемых отрезках имели сигналы низкой амплитуды с характеристикой высокочастотного напряжения менее 25 мкВ ($p < 0,0001$). У пациентов с эпизодами желудочковой тахикардии продолжительность QRS была больше, чем у пациентов без желудочковой тахикардии (139 ± 26 vs 95 ± 10 мс, $p < 0,0001$). Продолжительность QRS была более 120 мс у 72% пациентов с эпизодами желудочковой тахикардии и ни у одного из пациентов без эпизодов ЖТ продолжительность QRS не превышала 120 мс ($p < 0,0001$). Ни у одного пациента не регистрировались высокочастотные сигналы в сегменте ST [215].

В последующем были предложены диагностические критерии наличия поздних потенциалов желудочков: длительность фильтрованного комплекса QRS после усреднения ($FQRSd > 114$ мс), длительность сигнала малой амплитуды менее 40 мкВ (LAS 40) более 38 мсек, среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мсек комплекса QRS (RMS40) менее 25 мкВ.

Breithardt G. с соавторами (1982) в своей работе об изучении распространенности поздних потенциалов желудочков установили, что у пациентов без эпизодов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков присутствовали поздние потенциалы желудочков в 34% случаев. У пациентов с зарегистрированной желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков выявлялись поздние потенциалы желудочков в 71% процентах случаев. Также отмечена выраженная взаимосвязь между выявлением поздних потенциалов и функцией левого желудочка. Таким образом, поздние потенциалы регистрировались чаще у пациентов с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [43].

1.3. Изучение биологии рецепторов НГЛТ-2

История изучения SGLT рецепторов начинается с 1980-х годов. Изучение осуществлялось в основном зарубежными исследователями. Было установлено, что белки транспорта натрия-глюкозы (SGLT) отвечают за осуществление активного транспорта глюкозы в клетках млекопитающих против градиента концентрации. Энергия, необходимая для того, чтобы сделать эту транспортировку возможной, поступает от ко-транспортера натрия в том же направлении (симпорт). Расположение ко-транспортера натрия ограничено мембраной клеток, образующих эпителиальные ткани, ответственные за абсорбцию и реабсорбцию питательных веществ (тонкий кишечник и проксимальный извитый каналец почки) [34].

Глюкоза — это шестиуглеродный моносахарид, который используется большинством существующих типов клеток для получения энергии посредством метаболических путей окисления. Учитывая его большой размер и в основном гидрофильную природу, он не способен к свободной диффузии через клеточные мембраны. Следовательно, их мобилизация в цитозоль зависит от присутствия

транспортных белков в этих мембранах. Переносчики глюкозы, изученные до сих пор, осуществляют транспорт этого метаболита с помощью пассивных или активных транспортных механизмов. Пассивный перенос отличается от активного тем, что он не требует подачи энергии, так как он происходит в сторону градиента концентрации. Белки, участвующие в пассивном транспорте глюкозы, принадлежат к семейству GLUT-транспортёров с облегченной диффузией и названы в честь английской аббревиатуры термина «транспортёры глюкозы». Белки, которые осуществляют активный транспорт глюкозы, то есть против градиента концентрации, были названы SGLT, то есть «белки транспорта натрия-глюкозы». Последние получают свободную энергию, необходимую для переноса глюкозы против градиента ее концентрации путем ко-транспорта иона натрия. Идентифицировано, по крайней мере, 6 изоформ SGLT, и их расположение, по видимому, ограничено мембранами эпителиальных клеток. Как следует из названия, транспортные белки натрия-глюкозы осуществляют ко-транспорт натрия и глюкозы или натрия и галактозы в цитозоль клетки по типу симпорта [31].

Транспорт натрия против градиента концентрации связан с генерацией свободной энергии, необходимой для мобилизации глюкозы из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией. Белки переносчики являются частью группы белков-носителей и симпортеров натрия и водорода, гены которых не связаны филогенетически. Их расположение ограничено просветной мембраной эпителиальных клеток тканей, участвующих в абсорбции питательных веществ, таких как тонкий кишечник и проксимальные извитые каналы почек.

На сегодняшний день идентифицировано шесть изоформ переносчиков SGLT (SGLT-1, SGLT-2, SGLT-3, SGLT-4, SGLT-5 и SGLT-6). Дифференцирование между изоформами SGLT заключается в доминировании преимущественного транспорта глюкозы или галактозы, а также в степени сродства, которое они имеют к этим сахарам и натрию, и в том факте, что они могут в различной степени ингибироваться флоризином [34]. Другими словами, во всех шести изоформах переносчиков SGLT электрохимический ток,

генерируемый переносом иона натрия, обеспечивает энергию и вызывает конформационные изменения в структуре белка, необходимые для перемещения метаболита на другую сторону мембраны, и все эти изоформы отличаются друг от друга наличием различий в степени их сродства к глюкозе, способности осуществлять транспорт глюкозы, галактозы и аминокислот, степени их ингибирования флоризином и расположением ткани. Функция абсорбции глюкозы в кишечном тракте приписывается SGLT-1, обладающему способностью переносить галактозу в дополнение к глюкозе с очень похожей кинетикой, тогда как НГЛТ-2 переносит только глюкозу. Третий член этого семейства SGLT-3 экспрессируется в мембранах клеток скелетных мышц и нервной системы, где он, по-видимому, действует не как переносчик глюкозы, а скорее как датчик концентрации этого сахара во внеклеточной среде. Функции изоформ SGLT-4, SGLT-5 и SGLT-6 до сих пор не определены [204]. Длина пептидной последовательности белков SGLT составляет от 596 до 681 аминокислотного остатка. Члены семейства SGLT не проявляют уникальной специфичности в отношении глюкозы. Напротив, они способны активно мобилизовать широкий спектр метаболитов, таких как аминокислоты, ионы глюкозы и осмолиты, через мембрану клеток почечных канальцев и эпителий кишечника. Наиболее широко изученной функцией переносчика типа НГЛТ-2 является реабсорбция глюкозы, содержащейся в моче. Процесс реабсорбции включает перемещение молекул из почечных канальцев через клетки канальцевого эпителия в просвет перитубулярных капилляров. НГЛТ-1 и НГЛТ-2 являются членами семейства генов SLC5, подразделения семейства ко-транспортёров натрия. НГЛТ-1 (SLC5A1) в основном обнаружены в тонком кишечнике и в меньшей степени в коре почек, тогда как НГЛТ-2 (SLC5A2) определяются только в коре почек. Гены кодируют почти идентичные белки с приблизительно 670 аминокислотами, организованных в 14 трансмембранных спиралей. Ядро из 10 ТМ спиралей, кодирующих участок связывания глюкозы и натрия, совместно используется с другими переносчиками натрия у бактерий и животных. НГЛТ-2 экспрессируются исключительно в просветной мембране сегментов S1 и S2 проксимального

канальца почки, а НГЛТ-1 - в просветной мембране сегмента S3. В кишечнике НГЛТ-1 ограничен мембраной щеточной каймы зрелых энтероцитов. Основные различия между НГЛТ-1 и НГЛТ-2 заключаются в количестве ионов натрия, необходимых для переноса глюкозы, соотношении Na^+ /глюкозы 2:1 для НГЛТ-1 и 1:1 для НГЛТ-2, а также селективности сахара и ингибитора [222].

1.4. Открытие флоризина и других ингибиторов НГЛТ-2

Вещество флоризин было открыто ученым de Koninck (1836) и выделено из коры яблонь. Вещество обладало горьким вкусом, и это явилось основанием применять его для лечения малярии, полагаясь на аналогичную положительную эффективность других горьких препаратов в лечении этого заболевания. Опыт применения флоризина в этом направлении был весьма коротким. Значительно позднее V. Mering (1885) обнаружил, что флоризин вызывает глюкозурию. Ученым были проведены исследования и наблюдения, которые положили начало применения флоризина при лечении нефрита, саркомы и других заболеваний, а также его использование в качестве теста на определение функции почек у человека, в дополнение к его хорошо известному использованию в исследованиях метаболизма. Согласно сообщению Pietkiewicz (1869) и V. Mering (1889) максимальная доза была определена как 15 граммов в виде вафель. В 1896 году Korte употребил 15 граммов вещества, растворенного в спирте, за сутки. В литературных источниках найдены сведения об опыте парентерального введения флоризина для лечения саркомы. Для этой цели применялось введение 2 граммов вещества в теплом водном растворе подкожно в течение тридцати дней. Benedict и Lewis (1913) вводили 2 грамма флоризина ежедневно в 10 куб. см стерильного оливкового масла подкожно в течение нескольких дней. Во всех случаях подкожного введения отмечались неблагоприятные реакции в виде гнойно-некротических осложнений. Умеренные внутривенные дозы препарата не

вызывали неблагоприятных реакций [59].

Полвека назад De Fronzo и его коллеги обнаружили, что «флоризинизированные» крысы, больные сахарным диабетом, уменьшили свою гипергликемию, и отмечено восстановление чувствительности к инсулину. В дальнейшем выдвинуто предположение, что флоризин может быть использован в качестве терапии сахарного диабета (СД) 2 типа [66]. Поскольку существовавшая на тот период времени форма флоризина не могла полноценно использоваться в связи с гидролизом лактазой кишечника и развитием диареи, вызванной ингибированием кишечного НГЛТ-1, фармацевтическая промышленность принялась за создание перорального ингибитора НГЛТ-2 для лечения сахарного диабета 2 типа после клонирования и изучения характеристик кишечных и почечных SGLT в 1987-1992 [144, 137, 64, 213, 162, 222, 223, 198]. Этому способствовали сообщения о том, что семейная почечная глюкозурия является доброкачественным заболеванием [161]. Одни из первых исследователей Tsujihara в Tanabe Seryaku в Японии [166], которые тестировали пероральные производные флоризина для определения почечной экскреции глюкозы у грызунов, создали пролекарство T-1095 [203]. Разработкой этого пролекарства занимались также аптечные производства в Японии, Соединенных Штатах и Европе [132, 152]. Исследователи пришли к выводу, что глюкозурический эффект достигался за счет подавления как НГЛТ-1, так и НГЛТ-2. Отсутствие селективности вновь созданного вещества серьезно ограничивало его применение у человека. Все же исследователи были взволнованы впечатляющими результатами исследований на крысах. Использование флоризина у крыс с удаленной значительной частью поджелудочной железы вызывало хороший эффект глюкозурии, в результате достигалось снижение уровня глюкозы в крови, снижение резистентности к инсулину, улучшение функции клеток поджелудочной железы [186]. Эти данные явились серьезным основанием для изобретения лекарственной формы с высокой степенью сродства к НГЛТ-2, и в 2013-2014 годах были созданы и одобрены три высокоаффинных препарата НГЛТ-2: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин. Этот класс препаратов иногда называют глифлозинами.

Общими чертами этих препаратов является то, что все они являются арил-С-глюкозиды, которые обладают низким наномолярным сродством к НГЛТ-2 и высокой селективностью по сравнению с НГЛТ-1.

Довольно неожиданно для эндокринологов ингибиторы НГЛТ-2 стали важной группой препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. В качестве фона почки обычно фильтруют 120-180 г глюкозы из плазмы каждые 24 часа, и с мочой выделяется менее половины грамма. В 1933 году Смит и др. сообщили, что реабсорбция отфильтрованной глюкозы полностью ингибируется внутривенным флоретином (флоретин-2'-β-D-глюкопиранозид), естественным растительным глюкозидом [59].

Созданный новый класс препаратов ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов был избавлен от недостатков, связанных с неселективностью флоризина. Это класс препаратов, созданный для лечения сахарного диабета, эффективно управляет гипергликемией, не влияя на уровень инсулина в крови. Уникальным являлся тот факт, что принцип действия данного класса препаратов заключается во взаимодействии с рецепторами НГЛТ-2, находящимися исключительно в ранних проксимальных канальцах почек в организме человека, и поэтому риск развития побочных эффектов минимален, так же отмечен минимальный риск развития гипогликемий. Созданные представители ингибиторов НГЛТ-2 приводят к уменьшению гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и уровня гликированного гемоглобина, а также к нормализации синтеза глюкозы и ее утилизации в печени. Столь оригинальный принцип действия ингибиторов НГЛТ-2 [66, 30], не зависящий от выраженности резистентности к инсулину и недостаточности β-клеток, одинаково эффективен как у пациентов с СД 2 типа с анамнезом диабета менее года, так и у пациентов с СД 2 типа с более чем десятилетним анамнезом заболевания диабета [77]. Все представители класса глифлозинов обладают высоким сродством к НГЛТ-2 [132].

1.5. Современное представление о механизмах взаимодействия флоризина с рецепторами НГЛТ-2

НГЛТ-2 — это транспортировщики молекул глюкозы и ионов натрия, выявляемые на просветной мембране проксимального канальца почек, способные к реабсорбции до 180 г (1 моль) глюкозы из клубочкового фильтрата за сутки. Природный глюкозид флоризин полностью блокирует реабсорбцию глюкозы. Пероральные ингибиторы НГЛТ-2 быстро всасываются в кровоток и циркулируют в кровеносном русле в течение нескольких часов. Во время клубочковой фильтрации они специфически связываются с НГЛТ-2 в просветной мембране раннего проксимального канальца и снижают реабсорбцию глюкозы на 50-60%. В результате экскреции глюкозы ингибиторы НГЛТ-2 снижают уровень глюкозы в плазме крови и уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Со временем в процессе изучения данного класса препаратов стало известно, что они также защищают от сердечной и почечной недостаточности [224]. В настоящее время ингибиторы НГЛТ-2 являются основными препаратами для лечения пациентов с сердечной недостаточностью независимо от статуса сахарного диабета 2 типа. Однако механизмы действия при сердечной недостаточности остаются не вполне изученными.

1.6. Влияние ингибиторов НГЛТ-2 на течение сердечной недостаточности и потенциальные механизмы аритмогенеза

Клинические данные и результаты экспериментальных исследований убедительно подтверждают и расширяют применение ингибиторов НГЛТ-2 при сердечной недостаточности. Различные разнонаправленные механизмы

ингибиторов НГЛТ-2 могут улучшать состояние пациентов при сердечной недостаточности, включая уменьшение воспаления и окислительного стресса, а также влияние на адипокины и аутофагию, регуляцию объема воды в организме, возможный запуск процессов обратного ремоделирования сердца, прямого влияния на сократимость миокарда и электролитный баланс.

Ингибиторы натрий-глюкозо-ко-транспортера-2 увеличивают выделение глюкозы с мочой за счет блокады рецепторов НГЛТ-2 в проксимальных канальцах почек и тем самым снижают уровень глюкозы в крови. Исходно ингибиторы рецепторов НГЛТ-2 исследовались на предмет их сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротической природы, либо с множественными факторами кардиоваскулярного риска. Клинические испытания часто дают неожиданные результаты, и в современную эпоху, несомненно, одним из таких примеров является исследование эмпаглифлозина для лечения сахарного диабета 2 типа (EMPA-REG OUTCOME) [130]. Никто не мог предсказать, что натрий-зависимый ингибитор глюкозозависимого кот-ранспортера-2 (НГЛТ-2), который способствует выведению глюкозы с мочой в качестве основного механизма снижения гипергликемии, приведет к снижению смертности от всех причин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа примерно на 30%. Ингибиторы рецепторов НГЛТ-2 показали положительное влияние на частоту основных нежелательных кардиоваскулярных событий, таких как острые сердечно-сосудистые катастрофы и сердечно-сосудистую смерть, а также и на смертность от всех причин, однако значимый эффект отмечался только у пациентов с атеросклеротическим генезом сердечно-сосудистой патологии [200]. При этом снижение кардиоваскулярных событий было в основном обусловлено предотвращением госпитализаций по поводу декомпенсаций сердечной недостаточности практически на 30%, а не за счет предотвращения атеротромботических осложнений [195]. Более того, благоприятное влияние на смертность и госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности стало очевидным уже через 2-3

месяца от начала лечения, что делает маловероятным влияние данного класса препаратов на факторы риска. В дальнейшем было показано, что ингибиторы НГЛТ-2 улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом независимо от сердечно-сосудистого риска, установленного сердечно-сосудистого заболевания [130, 200, 195]. Таким образом, благоприятные эффекты ингибиторов НГЛТ-2, полученные в этих исследованиях, по-видимому, опосредованы какими-то малоизученными нерасшифрованными механизмами, и совершенно логично возник вопрос об особой пользе этого класса препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью.

За последние годы были предложены различные механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Основываясь на клинических данных о ранних положительных эффектах ингибиторов НГЛТ-2, уменьшение факторов риска, включая улучшение гликемического контроля, снижение артериального давления, потерю веса все же не объясняет прогностическую пользу ингибиторов НГЛТ-2 при сердечной недостаточности [57, 108, 133, 93]. В данном литературном обзоре особое внимание уделено потенциальным сердечным механизмам ингибиторов НГЛТ-2, которые играют благоприятную роль в патофизиологии сердечной недостаточности, способствуя тем самым улучшению клинических исходов.

В исследованиях *in vivo* с моделированием разных заболеваний чрезвычайно важным представляется изучение эффектов ингибиторов НГЛТ-2 в сложных, взаимосвязанных механизмах. Важно, что экспрессия рецепторов НГЛТ-2 в миокарде минимальна [141, 199], в то время как НГЛТ-1 экспрессируется в миокарде в большей степени выраженности [141]. Было показано, что только сотаглифлозин оказывает соответствующее ингибирующее действие на НГЛТ-1, в то время как другие ингибиторы НГЛТ-2 обладают высокой селективностью в отношении НГЛТ-2 [132,81]. Тем не менее, было продемонстрировано прямое воздействие на сердце, что предполагает независимое действие от рецепторов НГЛТ-2 на миокард.

Если рассматривать ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов с позиции системного

воздействия, то, прежде всего, отмечается регуляция объема циркулирующей плазмы, развитие гемоконцентрации и уменьшение преднагрузки. Блокирование рецепторов НГЛТ-2, которые преимущественно экспрессируются в проксимальных канальцах почек, вызывает глюкозурию, натрийурез и осмотический диурез. Было продемонстрировано, что эмпаглифлозин вызывает снижение объема циркулирующей крови через 14 дней в когорте из 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью [123]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 75 пациентов с сахарным диабетом дапаглифлозин привел к снижению артериального давления и объема плазмы [70]. Также было показано, что канаглифлозин временно уменьшает объем плазмы в первых неделях терапии [103]. Однако через 12 недель этот эффект был в значительной степени снижен [103]. Таким образом, был продемонстрирован диуретический эффект ингибиторов НГЛТ-2 с последующим благоприятным воздействием на объем циркулирующей плазмы. Также высказано предположение, что диуретический эффект ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов регулирует объем плазмы без активации симпатической нервной системы или системы ренин-ангиотензин-альдостерон, как это известно для петлевых диуретиков [123]. Это дифференциальное изменение уменьшения интерстициальной жидкости без существенного влияния на внутрисосудистый объем была описана как жидкостная гипотеза [216]. Однако для полной поддержки этой гипотезы требуются серьезные доказательства.

Вероятно, под влиянием диуретического эффекта ингибиторов НГЛТ-2 происходит снижение систолического артериального давления и уменьшение массы тела [70]. Было показано, что при воздействии ингибиторов НГЛТ-2 происходит снижение объема плазмы, также отмечается повышение гематокрита у лиц с сахарным диабетом 2 типа и без него [70, 103], описано влияние на уровни эритропоэтина [225]. Учитывая наличие мочегонного эффекта ингибиторов НГЛТ-2, было предложено, что данный класс препаратов снижает преднагрузку на миокард, что само по себе приводит к улучшению гемодинамических показателей [216]. В соответствии с этим данные магнитно-резонансной

томографии сердца показали снижение конечного диастолического объема у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после лечения эмпаглифлозином [109]. Таким образом, уменьшение количества интерстициальной жидкости благотворно повлияет на застойные явления и отек легких при сердечной недостаточности и может улучшить функцию сердца за счет снижения преднагрузки. Однако о влиянии на объем плазмы сообщалось только на ранних этапах лечения [123, 70, 103] и в дальнейшем было продемонстрировано, что диуретический эффект ингибиторов НГЛТ-2 уменьшается через несколько недель [125]. Следовательно, выявленные диуретические эффекты ингибиторов НГЛТ-2 относительно уменьшения кардиоваскулярной смертности и исходов хронической сердечной недостаточности все еще остаются под вопросом.

Метаанализ исследования EMPEROR с сокращенным сроком лечения доказал отсутствие различий на влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и госпитализацию по поводу декомпенсации сердечной деятельности у пациентов с гиперволемией по сравнению с пациентами с эволемией [124]. Также Trim M. с соавторами не выявили связи изменения гематокрита, индекса массы тела, NT-proBNP и альбумина с соответствующим диуретическим свойствам [124]. В совокупности результаты исследования не подтверждают доминирующую роль усиления диуреза в опосредовании физиологических изменений или клинических преимуществ ингибиторов НГЛТ-2 в отношении течения сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Следовательно, требуется дальнейшая проверка предполагаемого влияния НГЛТ-2 на регуляцию объема и его вклада в сердечно-сосудистые исходы.

Еще одна гипотеза, с помощью которой ингибиторы НГЛТ-2 могут улучшить функцию сердца, — это снижение постнагрузки на сердце [216]. Известно, что при сердечной недостаточности присутствуют эндотелиальные и сосудистые дисфункции [143]. Оптимизация функции эндотелия и, следовательно, жесткости сосудов может улучшить гемодинамику и сердечную функцию за счет снижения постнагрузки. Интересно предположение, что

ингибиторы НГЛТ-2 улучшают функцию сосудов. В ходе специального анализа пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией эмпаглифлозин снижал артериальное давление и улучшал показатели артериальной жесткости и сосудистого сопротивления [107]. Соответственно, небольшое исследование, в котором приняли участие 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа показало, что дапаглифлозин улучшал функцию эндотелия и жесткость сосудов независимо от изменений артериального давления [71]. В ходе молекулярных экспериментальных микробиологических исследований препаратов группы ингибиторов НГЛТ-2 для лечения патологии аорты у животных было показано, что дапаглифлозин оказывает сосудорасширяющее действие через протеинкиназу G и K-каналы [206].

Ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов вызывали умеренные антигипертензивные эффекты в различных исследованиях [206]. Эффекты ингибиторов НГЛТ-2 на регуляцию объема плазмы, жесткость артерий, натрийурез и потерю веса могут лежать в основе снижения артериального давления.

В связи с тем, что перспективное достижение нормотензии позволит снизить сердечно-сосудистый риск лишь в отдаленном периоде, выглядит весьма сомнительно, что применение ингибиторов НГЛТ-2 с развитием небольшого снижения артериального давления объясняет столь значимое снижение сердечно – сосудистой смертности и частоты регистрации декомпенсации сердечной недостаточности [189]. Более того, можно было бы ожидать снижения частоты атеротромботических осложнений за счет снижения артериального давления, но на риск инсульта ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов не повлияли [194]. Так же следует отметить, что метаанализ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов, не выявил взаимосвязи между снижением артериального давления и сердечно-сосудистыми событиями [206]. Таким образом, влияние ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на артериальное давление вряд ли объясняет благоприятные результаты применения препаратов у пациентов с сердечной недостаточностью. Потенциальные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на сосудистую функцию в отношении малого круга

кровообращения, требуют дальнейшего изучения.

Существуют некоторые потенциальные механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, связанные с сердечной недостаточностью, на кардиоренальный континуум, поскольку они четко влияют на уровень смертности при сердечной недостаточности. Уже длительное время изучается влияние хронической болезни почек на сердечно-сосудистые исходы [53]. При этом отсутствовала достаточно длительное время единая терапевтическая стратегия у пациентов с сочетанием хронической болезни почек и сердечно-сосудистого заболевания. Терапия ингибиторами НГЛТ-2 рецепторов может заполнить здесь важный пробел. Исследование DAPA с позиции лечения хронической болезни почек можно рассматривать как совершенно новое направление [75]. В данном исследовании участвовали пациенты, страдающие хронической болезнью почек 2-4 стадии. Часть пациентов имела сахарный диабет, значительная часть пациентов получала терапию ингибиторами АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина [208]. Результатом данного исследования явилось то, что на фоне приема ингибиторов НГЛТ-2 выявлены факты регистрации торможения снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, торможения достижения терминальной стадии хронической болезни почек, а также факты снижения совокупного риска смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 29%. Доказано снижение смертности от всех причин на 31%.

Конечно, полученные результаты определяют вектор органопротективной и жизнесохраняющей терапии, еще раз указывают на тесную связь между возможными общими патофизиологическими механизмами сердечной и почечной недостаточности. Возможные кардиоренальные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов будут рассмотрены далее. Как упоминалось ранее, эффекты глюкозурии посредством контроля гликемии и снижения веса вряд ли будут способствовать клиническим исходам у пациентов с сердечной недостаточностью без сахарного диабета 2 типа. Однако, помимо глюкозурии, ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов вызывают натрийуретический эффект в

почках. Было показано, что ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов за счет усиления натрийуреза увеличивают количество ионов Na^+ , обнаруживаемых юктагломерулярным аппаратом в дистальных отделах почечных канальцев и вызывают вазоконстрикцию афферентного артериолярного сосуда. В результате транспортировка Na^+ к юктагломерулярному аппарату снижается за счет рецепторов НГЛТ-2 [184]. Таким образом, ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов восстанавливают нарушенный тубулогломерулярный механизм обратной связи. [184]. Последовательно сниженный кровоток афферентного артериолярного сосуда стимулирует высвобождение эритропоэтина [95]. Возможно, что ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов дополнительно повышают уровень эритропоэтина также за счет факторов, индуцируемых гипоксией и утилизацией кетоновых тел [95]. Опосредованное ингибиторами НГЛТ-2 рецепторов повышение уровня эритропоэтина приводит к увеличению массы эритроцитов и гематокрита [70, 49], что потенциально связано со снижением нагрузки на почки, а также симпатической гиперактивности [188].

При анализе потенциальных объяснений снижения сердечно-сосудистой смертности в исследовании EMPA-REG OUTCOME авторы предположили, что изменения гематокрита и гемоглобина, возможно, связанные с изменением объема крови, опосредуют снижение риска сердечно-сосудистой смерти [145]. Учитывая повышение гематокрита, может быть улучшено снабжение сердца кислородом [95], что теоретически может усилить сократительную способность миокарда пациента, страдающего сердечной недостаточностью. Следует отметить, что различные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на почки были всесторонне рассмотрены в других источниках [227].

Обмен мочевой кислоты, которая является продуктом распада пуриновых нуклеотидов связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями [37, 138]. Как известно, мочевая кислота связана с повышенным уровнем воспаления и окислительного стресса, а также со сниженной биодоступностью оксида азота и, следовательно, с эндотелиальной дисфункцией [158]. Было показано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система активируется мочевой кислотой [158].

Применение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов доказало относительно надежное снижение уровня мочевой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что имеет отражение в мета-анализе 62 рандомизированных контролируемых исследований [111]. Ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов уменьшают уровень мочевой кислоты в плазме крови за счет повышения уровня глюкозы в моче, которые, как сообщается, подавляют реабсорбцию уратов через SLC2A9 [111]. Указанные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов могут иметь потенциальную пользу для сердца, хотя необходимы дополнительные причинно-следственные и клинические данные относительно снижения уровня мочевой кислоты.

Поскольку контроль гликемии не оказывает существенного влияния на прогностические эффекты ингибиторов НГЛТ-2, по крайней мере согласно данным исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, маловероятно, что метаболические изменения, связанные с гипергликемией, в значительной степени способствуют улучшению исходов сердечной недостаточности. Однако были предложены различные метаболические эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, которые сами по себе могут влиять на сердечную функцию независимо от статуса СД 2 типа. Поскольку доступность глюкозы снижается при применении ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, в исследованиях у животных и пациентов с сахарным диабетом 2 типа было показано ускорение липолиза и кетогенеза [220, 160]. После лечения дапаглифлозином доказано уменьшение показателя висцерального жира у исследуемых с сахарным диабетом 2 типа [29]. Более того, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа может быть продемонстрирован переход от использования углеводов к преимущественному метаболизму липидов кардиомиоцитами [160], сопровождающийся повышением уровня циркулирующих кетонов, таких как β -гидроксибутират [104, 74]. Поскольку кетоновые тела вырабатывают больше АТФ на каждый потребляемый атом кислорода по сравнению с глюкозой или свободными жирными кислотами, энергетическая эффективность кардиомиоцитов сердца выше при использовании кетоновых тел [139, 163]. Таким образом, было постулировано, что повышение

метаболизма кетоновых тел при лечении ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов может способствовать улучшению метаболического состояния сердца и, таким образом, улучшать энергетику [163]. Интересно, что у пациентов с сердечной недостаточностью терминальной стадии утилизация кетонов также повышена [136]. В интересном небольшом рандомизированном исследовании применение 3-гидроксibuтирата кетоновых тел вызывало увеличение фракции выброса у исследуемых с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [55]. Также в еще одном исследовании с группой из 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями сообщалось, что эмпаглифлозин влияет на регуляцию метаболизма аминокислот с разветвленной цепью, которая изменяется при сердечной недостаточности [58, 100]. При создании модели ишемии у свиней без диабета (окклюзия левой коронарной артерии) с последующим развитием сердечной недостаточности эмпаглифлозин увеличивал использование аминокислот, свободных жирных кислот и кетоновых тел, что было связано с уменьшением ремоделирования сердца и улучшением функции левого желудочка [114]. Следовательно, стимулирование сердца с помощью высокоэнергетических субстратов при воздействии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов может улучшить работу сердца. Однако полное влияние ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на утилизацию кетоновых тел, их влияние на другие потенциально неблагоприятные механизмы развития ХСН и, наконец, их значимость для миокарда и пользы для сердечно-сосудистой системы все еще остаются на стадии изучения [155, 175, 46]. Недавно также была выдвинута гипотеза, что ингибиторы НГЛТ-2 скорее активируют «энергосберегающую программу покоя», чем программу «подпитывания» сердца [36].

При дальнейшем изучении литературы с описанием непосредственных эффектов на миокард, прежде всего, обращают внимание сообщения о влиянии на ремоделирование желудочков и воздействие на фиброз, воздействие на процессы сокращения и расслабления миокарда, влияние на ионный гомеостаз, процессы окислительного стресса и воспаления, процессы аутофагии и адипокины. Действительно, различные сообщения указывают, что ингибиторы НГЛТ-2

рецепторов могут участвовать в ремоделировании левого желудочка. В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании EMPA-HEART с участием 97 пациентов с СД 2 типа, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сохраненной фракцией выброса сообщалось о снижении индекса массы левого желудочка, полученного с помощью МРТ сердца, после 6 месяцев лечения эмпаглифлозином [97]. Интересно, что в дополнительных исследовательских анализах изменения массы левого желудочка не были связаны с изменениями артериального давления [97].

Аналогичным образом в небольшом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса было описано снижение массы левого желудочка и улучшение диастолической функции на фоне применения эмпаглифлозина [96]. Более того, дапаглифлозин значительно снижал массу левого желудочка у пациентов с СД 2 типа [29]. В ретроспективном исследовании пациентов с сахарным диабетом с сердечной недостаточностью применение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов привело к улучшению конечно-диастолического размера левого желудочка (КДО ЛЖ) [83]. Также у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса описано позитивное влияние на систоло-диастолическую функцию левого желудочка по данным эхокардиоскопии [83]. При этом очень противоречиво выглядят данные рандомизированного исследования с участием 56 пациентов с сахарным диабетом с уже зарегистрированным ранее снижением сократительной функции миокарда, дапаглифлозин не оказывал влияния на конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ или индекс массы ЛЖ, полученные с помощью МРТ сердца через 1 год [78]. Разъяснением такого противоречия могло выступить то, что обследована сравнительно небольшая выборка пациентов с нетяжелой хронической сердечной недостаточностью [78]. В эксперименте у мышей с сердечной недостаточностью, индуцированной повышенным давлением, Shi L. и соавторы [72] доказали, что дапаглифлозин способствовал снижению гипертрофии миокарда, снижал апоптоз и фиброз, улучшал фракцию выброса левого желудочка.

Таким образом, большинство приведенных исследований указывают на то, что ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов положительно влияют на ремоделирование левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью, что может быть центральным механизмом благоприятного воздействия данного класса препаратов на сердце. Однако необходимы дополнительные данные о потенциальных дифференциальных эффектах при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и умеренно сниженной фракцией выброса и о лежащих в их основе механизмах.

Фиброз играет центральную роль в процессах структурного ремоделирования сердца и последующего развития сердечной недостаточности. Интересно, что дапаглифлозин проявлял антифибротические свойства на модели инфаркта миокарда у крыс за счет снижения активных форм азота и кислорода, тем самым регулируя инфильтрацию миофиibroбластов и макрофагов [79]. Ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов также снижали фиброз сердца на экспериментальных моделях животных с развитием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа [192]. В противовес этим исследованиям имеются данные другого исследования с участием 35 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, когда лечение эмпаглифлозином в течение 6 месяцев не привело к изменению показателей фиброза, оцениваемого с помощью МРТ сердца. Однако согласно модели исследования функция левого желудочка у этих пациентов исходно была нормальной, и, вероятно, с этим связано отсутствие положительного влияния эмпаглифлозина [94]. Ремоделирование левого желудочка представляет собой конечный общий путь развития различных сердечных заболеваний. Вызванное ингибиторами НГЛТ-2 рецепторов ослабление патологического ремоделирования при сердечной недостаточности проливает свет на важные эффекты при сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако механизмы, лежащие в их основе, все еще нуждаются в выяснении.

В последние годы часто обсуждаемое утверждение заключается в том, что улучшение расслабления миокарда является потенциальным прогностическим механизмом ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов. Действительно, в некоторых

исследованиях *in vivo* описано влияние ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на функцию диастолы. В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и верифицированным сердечно-сосудистым заболеванием эмпаглифлозин улучшал диастолическую функцию по данным эхокардиографии [96]. В проспективном обсервационном исследовании после 3 месяцев лечения канаглифлозин аналогичным образом улучшил эхокардиографическую диастолическую функцию сердца у 38 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [88]. Более того, в проспективном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стабильной сердечной недостаточностью независимо от фракции выброса левого желудочка было выявлено, что дапаглифлозин улучшал показатели диастолы после 6 месяцев лечения [148, 181]. Исследования с применением МРТ-методик показали уменьшение конечно-диастолического объема левого желудочка при лечении эмпаглифлозином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса с сахарным диабетом 2 типа и без него, в то время как влияние на систолические параметры противоречиво [109, 180, 98].

В дополнение к этому доклинические данные подтверждают выводы об улучшении диастолической функции *in vivo*. У крыс с ожирением и сахарным диабетом, у которых выявлялось увеличение времени изоволюметрической релаксации левого желудочка, лечение эмпаглифлозином смягчало диастолическую дисфункцию, не оказывая влияния на систолическую функцию левого желудочка [116]. На модели мышей с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса было продемонстрировано, что эмпаглифлозин улучшает диастолическую функцию без изменения систолической силы, и это было связано с улучшением гемодинамики [119]. Более того, на моделях мышей с сахарным диабетом 2 типа, получавших лечение эмпаглифлозином, отмечено благотворное влияние на диастолические параметры левого желудочка, измеряемые с помощью эхокардиографии [197, 121] или с помощью катетера высокого давления [122].

Имеются также и другие противоречивые данные другого исследования на

животных, в котором сообщается о восстановлении систолической функции левого желудочка после лечения эмпаглифлозином у мышей с сердечной недостаточностью, вызванной перегрузкой давлением, без проявления влияния на диастолическую функцию [129]. При этом встает вопрос о возможных механизмах, лежащих в основе улучшения диастолической функции левого желудочка при применении ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов. В ранее изложенном материале, в данных некоторых исследований указывалось, что улучшение диастолической функции было связано с гемодинамическими, метаболическими или структурными изменениями. Но мы также видим при анализе различных исследований, что результаты их могут быть весьма противоречивыми. Так, например, недавнее исследование у пациентов с сахарным диабетом действительно показало, что эмпаглифлозин улучшает эхокардиографические параметры диастолической функции левого желудочка, не влияя на параметры гемодинамики [117]. Данные *in vitro* (которые исключают системные факторы, такие как регуляция объема плазмы или артериального давления) о прямых эффектах, связанных с применением ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, на сократительную способность, имеют важное значение для дальнейшего прояснения основных сердечных механизмов.

Представлены первые доказательства воздействия, опосредованные применением ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на сократительную способность миокарда в трабекулах желудочков человека у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, независимо от статуса сахарного диабета 2 типа [116]. Применение эмпаглифлозина приводило к регистрации выраженного снижения исходно высокого диастолического напряжения в трабекулах сердца без изменения систолического сокращения левого желудочка [116].

Выяснено, что основные механизмы улучшения диастолической функции левого желудочка заключаются в том, что эмпаглифлозин напрямую снижал пассивную жесткость миофиламентов в миокарде пациента с сердечной недостаточностью. Эти эффекты были опосредованы усиленным

фосфорилированием титина и других регуляторных белков миофиламентов за счет улучшения работы сигнального пути растворимой в оксиде азота (NO) гуанилилциклазы (sGC)-ЦГМФ-зависимой протеинкиназы (PKG) под действием эмпаглифлозина [116, 120]. Эти изменения были связаны с измененными окислительными и воспалительными путями в миокарде человека и грызунов с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка, как описано ниже [120]. Кроме того, в исследованиях на мышах с сахарным диабетом эмпаглифлозин благотворно влиял на сердечную функцию по пути NO-sGC-PKG после 8 недель лечения [128]. Поскольку измененная передача сигналов NO-sGC-PKG является ключевым механизмом диастолической дисфункции и ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка [80, 116], последующее изучение точек приложения ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов при ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка является достаточно обнадеживающим [171]. Более того, уменьшение степени фиброза при применении ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов и изменения электролитного гомеостаза кардиомиоцитов также могут положительно влиять на течение ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Обмен Ca^{2+} и Na^{+} в кардиомиоцитах фундаментально отражает регулирование взаимодействия возбуждение-сокращение мышечных волокон сердца и, следовательно, сократительную способность сердца [40]. Нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} и Na^{2+} обычно присутствует при сердечной недостаточности и способствует сократительной дисфункции и аритмиям [218, 140]. Интересно, что сообщалось о прямом сердечном воздействии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на гомеостаз ионов в кардиомиоцитах. Отмечено, что в кардиомиоцитах здоровых кроликов и крыс эмпаглифлозин резко снижает цитозольный уровень Ca^{2+} и Na^{+} за счет ингибирования $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ обменника 1 (NHE1) в условиях повышенного содержания глюкозы [115]. Интересно, что экспрессия NHE1 повышена в миокарде человека с сердечной недостаточностью [149]. Подавляющий эффект ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на NHE1 был также продемонстрирован в ткани предсердий человека [126] и миокарде мыши [126,

63]. Нарушенный клеточный гомеостаз Ca^{2+} и Na^+ при сердечной недостаточности, проявляющийся в снижении уровня Ca^{2+} в цитозоле кардиомиоцита в систолу и повышении уровней Ca^{2+} и Na^+ в цитозоле в диастолу, отрицательно влияет на систолическую и диастолическую сократительную функцию [182, 82, 151], ухудшает функцию митохондрий [50], запускает проаритмическую активность и индуцирует электрофизиологические нарушения, способствующие пагубному влиянию на кардиомиоциты [140]. Следовательно, за счет снижения уровня цитозольного Na^+ (и последовательно цитозольного Ca^{2+}) ингибирование NHE1 может благоприятно влиять на функцию кардиомиоцитов.

О влиянии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на гомеостаз Na^+ кардиомиоцитов также недавно было продемонстрировано в исследовании об ингибирующем действии класса ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на поздний ток Na^+ в HF-кардиомиоцитах мыши [51]. Поздний ток Na^+ представляет собой постоянный приток Na^+ по всему потенциалу действия и способствует неблагоприятному электрическому ремоделированию при сердечной недостаточности [84, 182]. Моделирование молекулярного докинга показало, что эмпаглифлозин связывается в изоформе главного сердечного Na^+ канала $\text{Na}_v1.5$ и, таким образом, снижает поздний ток Na^+ при незначительном влиянии на пиковый ток Na^+ [170]. Снижение позднего тока Na^+ может уменьшить перегрузку Ca^{2+} и, таким образом, может уменьшить проаритмические триггеры и сократительную дисфункцию [182]. Следовательно, ингибирование этого механизма может быть многообещающей мишенью при сердечной недостаточности.

Другой способ, которым эмпаглифлозин может противодействовать нарушенному обмену Ca^{2+} при сердечной недостаточности, был предложен при воспроизведении поражения кардиомиоцитов желудочков мыши и человека. Лечение эмпаглифлозином в течение 24 часов снижало активность Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II δ (CaMKII δ) [131], которая играет центральную роль в неблагоприятном ремоделировании миокарда при заболеваниях сердца и способствует возникновению аритмий [69, 164, 156]. В

исследовании Mustroph J. и соавторов [164] снижение CaMKII уменьшало диастолическую утечку Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [131], что способствует снижению насосной функции и провоцирует аритмогенез. Хотя снижение активности CaMKII может быть вторичным эффектом эмпаглифлозина в (культивируемых) клетках, этот механизм, по крайней мере, может блокировать порочный круг потери Ca^{2+} , зависящий от уменьшения активации CaMKII и, таким образом, может смягчать неблагоприятное электрическое ремоделирование при сердечной недостаточности. Однако в других исследованиях о влиянии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на гомеостаз Ca^{2+} кардиомиоцитов были получены противоположные данные. В ходе этих исследований при воздействии эмпаглифлозином не происходило транзитное изменение систолического Ca^{2+} или диастолического цитозольного Ca^{2+} в изолированных кардиомиоцитах человека с сердечной недостаточностью [116]. Эти данные могут быть объяснены различными экспериментальными протоколами, такими как время медикаментозного лечения и тип кардиомиоцитов. В слепом исследовании с использованием кардиомиоцитов из плюрипотентных стволовых клеток, индуцированных здоровым человеком, длительное лечение в течение 2 месяцев также не повлияло на гомеостаз Ca^{2+} и связывающие белки [154].

Важная ремарка, это единственное уникальное исследование с длительностью лечения согласно развитию клинических эффектов около двух месяцев. Если рассматривать вопрос подавления активности NHE1, то относительно недавнее небольшое исследование показало, что воздействие эмпаглифлозином не влияло на функцию NHE1 или гомеостаз Na^+ в изолированных кардиомиоцитах здоровых крыс [169]. Мы видим диаметрально противоположные данные двух исследований. Отсутствие согласованных результатов можно объяснить различными дизайнами проводимых исследований. При изучении роли ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на ионные обмены, конечно же, имеет значение первоначальная сердечно-сосудистая патология, вид сердечной недостаточности. Также необходимо учитывать тесную взаимосвязь Ca^{2+} и Na^+ обменов с иными сигнальными каскадами (например, окислительный

стресс, функция митохондрий), также возможны вторичные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на ионный гомеостаз.

Такие процессы, как воспаление и окислительный стресс, играют основную роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Вышеописанные процессы связаны с такими сопутствующими состояниями, как метаболический синдром и хроническая болезнь почек [214]. Было показано, что воспаление и окислительный стресс, особенно при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, вызывают структурную и функциональную диастолическую дисфункцию [165, 214]. Интересно, что в миокарде человека с ХСН с сохранной фракцией выброса, обработанном эмпаглифлозином *in vitro*, наблюдалось снижение маркеров этих процессов [154]. Действительно, в нескольких исследованиях ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов продемонстрировали противовоспалительные и антиоксидантные свойства [202]. Так, дапаглифлозин снижал активность инфламмасомы и уменьшал фиброз в экспериментах на мышах с сахарным диабетом 2 типа [191] и инфарктом миокарда [79], эмпаглифлозин приводил к снижению уровня воспалительных медиаторов и уменьшению окислительного стресса у мышей с сахарным диабетом [112, 110], снижал выраженность окислительного стресса (обусловленного метаболическими сдвигами) у мышей после инфаркта миокарда [201].

В исследовании М. Хие и соавторов эмпаглифлозин улучшал насосную функцию сердца у мышей с сахарным диабетом за счет улучшения PKG, снижения окислительного стресса и апоптоза [128], так как воспаление и окислительный стресс снижают фосфорилирование сократительных органелл и, следовательно, ухудшают диастолическую функцию, продолжение воспаления и окислительного стресса может служить объяснением усиленного пути NO-sGC-PKG после применения блокаторов НГЛТ-2 рецепторов, приводящего к уменьшению диастолической жесткости левого желудочка при ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка. В соответствии с этим, более того, при совместном культивировании эндотелиальных клеток микрососудов сердца с

кардиомиоцитами эмпаглифлозин устранял опосредованную TNF α микрососудистую дисфункцию, приводящую к повышенной доступности NO [52].

В настоящее время воздействие на процессы аутофагии при применении ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов может являться логичным объяснением уменьшения процессов воспаления в миокарде. [175]. Эта гипотеза была подтверждена в экспериментальных исследованиях, в них была получена демонстрация восстановления аутофагии в различных клетках и тканях, что в конечном итоге снижало окислительный стресс и воспаление [127, 48]. Некоторые исследователи, полагают, что улучшение аутофагии происходит за счет аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), сиртуина-1 и факторов, индуцируемых гипоксией [173]. Была предположена связь активации каскада этих биологически активных веществ с имеющимися противовоспалительными эффектами ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов у мышей с сахарным диабетом [191]. Все же необходимы более веские доказательства влияния ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на процессы аутофагии и особенно это касается процессов метаболизма миокарда. Вектор вероятного воздействия на адипокины и лептин выглядит перспективным в попытке объяснить способ воздействия ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на воспаление и окислительный стресс [172]. Активная выработка адипокинов осуществляется из жировой ткани эпикарда, доказано, что этот процесс является одним из ведущих в процессе ремоделирования миокарда при сочетании ожирения и кардиоваскулярных заболеваний [33, 134, 190]. Воздействие ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов благотворно сказывается на уровне эпикардального жира и лептина, в результате чего снижалась интенсивность воспаления и окислительного стресса [106, 210]. Также предположено позитивное влияние на уровень эритропоэтина с последующим опосредованным благоприятным влиянием на окислительный стресс и воспаление при метаболическом синдроме [95, 135].

Имеются данные крупного многоцентрового исследования DAPA-MODA, в котором проводились оценка и анализ влияния дапаглифлозина на

морфологические параметры сердца в течение 6 месяцев. Всего обследовано было 162 пациента со стабильной хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка более 40%, все пациенты получали стандартную терапию хронической сердечной недостаточности кроме любого ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. Проводился анализ данных эхокардиографии исходно, после чего к лечению добавлялся дапаглифлозин и проводилась оценка данных эхокардиографии через 30 и 180 дней. Особое внимание было уделено параметрам максимального индекса объема левого желудочка. Исходное среднее значение индекса объема левого желудочка наблюдалось в пределах $48,1 \pm 22,6$ мл/м². Этот показатель значительно снизился через 6 месяцев лечения на 6,6% ($p=0,008$) прежде всего за счет уменьшения объема левого желудочка на 13,8% ($p=0,007$). Также через 6 месяцев отмечено значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 13,9% ($p < 0,001$). В целом отмечено значительное улучшение показателей геометрии левого желудочка в виде уменьшения КДО ЛЖ на 8,0% ($p < 0,001$) и КСО ЛЖ на 11,9% ($p < 0,001$) через 6 месяцев лечения [136].

На фоне течения ХСН медикаментозная терапия выступает важной составляющей для достижения показателей лучшего качества жизни и выживаемости. Применение стандартной терапии ХСН, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов отлично влияют на прогноз течения сердечной недостаточности, но оказывают сравнительное малое влияние на симптомы заболевания. Появление ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа позволило зарегистрировать параметры отличного влияния на симптомы сердечной недостаточности. На сегодняшний день мы располагаем достаточным списком статей, а также рандомизированных клинических исследований, размещенных в PubMed, EMBASE, CENTRAL, Scopus, Web of Science. Используя метаанализ данных этих исследований описано воздействие ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа на показатели здоровья, связанные с сердечной

недостаточностью, и функцию сердца [60]. В частности, в исследованиях EMPEROR-Preserved [44], EMBRACE-HF [118] показано улучшение качества жизни пациентов с ХСН принимающих ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа.

Таким образом, было предложено множество разнонаправленных механизмов действия ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, которые могут лежать в основе благоприятных исходов течения хронической сердечной недостаточности. Хотя улучшение вторичных факторов риска вряд ли объясняет заметную пользу этих препаратов в отношении конечных точек сердечной недостаточности, сообщается о некоторых новых механизмах ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, включая уменьшение воспаления и окислительного стресса, влияние на аутофагию и адипокины, регуляцию объема крови, торможение ремоделирования сердца, прямое воздействие на сократимость миокарда и электролитный гомеостаз. Важно отметить, что различия в тяжести хронической сердечной недостаточности и патологии, приведшей к ней, протоколах исследования, лечения и многих других методологических нюансах немного затрудняют экстраполяцию механизмов ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов. На данный момент данные скорее указывают на многофакторные эффекты, связанные со снижением системного воспаления миокарда, а также окислительного стресса, приводящего к улучшению функций сердца. Тем не менее, хотя было выдвинуто множество теорий о благоприятных механизмах ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов при сердечной недостаточности, дальнейшие экспериментальные исследования явно оправданны. Трансляционные исследования, проводимые с участием людей, могли бы помочь лучше прояснить механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов при сердечной недостаточности. В любом случае, ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов лучше называть глифлозинами, по крайней мере, с точки зрения значимого воздействия на сердечно-сосудистую систему и учитывая факт отсутствия экспрессии SGLT в миокарде и, следовательно, этот класс препаратов, по-видимому, обладает множеством дополнительных эффектов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и этапы исследования

Исследование выполнено на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» и в условиях реальной клинической практики на базе ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (ГУЗ «УОКБ») в период с 2021 по 2024 г. Проведено клиническое обсервационное проспективное когортное исследование методом сплошной выборки 112 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса вне зависимости от статуса диабета. Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 9,9$ лет, мужчины составили 74,1% ($n=83$), женщины 25,8% ($n=29$). Критериями включения в исследование являлись: наличие симптоматической сердечной недостаточности, несмотря на стандартную терапию хронической сердечной недостаточности в течение 6 предшествующих месяцев до включения в исследование (иАПФ/АРА, β -адреноблокаторы, АМР), фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл. Критерии исключения из исследования: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73м², наличие сахарного диабета 1 типа, необходимость и последующее направление пациента после дообследования на хирургические методы лечения, отсутствие согласия на исследование.

Исследование включало следующие последовательные действия: осмотр пациентов и анализ медицинской документации в режиме реальной клинической практики с последующим отбором пациентов на госпитализацию согласно критериям включения в исследование и исключения из исследования. Показаниями для госпитализации являлось состояние декомпенсации хронической сердечной недостаточности или наличие хронической сердечной недостаточности в состоянии компенсации и необходимости верификации

этиологии хронической сердечной недостаточности. Госпитализация осуществлялась в кардиологическое отделение Ульяновской областной клинической больницы. При госпитализации проводился сбор жалоб и анамнеза, осмотр, выставлялся клинический диагноз. Согласно установленному диагнозу и оценке клинического статуса пациента оптимизировалась стандартная, ранее назначенная терапия хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. У пациентов с признаками декомпенсации хронической сердечной недостаточности включение в терапию ингибитора НГЛТ-2 (дапаглифлозин 10 мг) производилось при достижении компенсации сердечной недостаточности и критериях стабильной гемодинамики в среднем на 9 день госпитализации. У пациентов без признаков декомпенсации хронической сердечной недостаточности дапаглифлозин 10 мг был назначен с первых суток пребывания в стационаре. На фоне терапии проводились лабораторно-инструментальные исследования, включающие общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БхАК), определение NT-proBNP, электрокардиографию, суточное двенадцатиканальное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, доплерэхокардиоскопию, по показаниям проводилась коронароангиография. У всех пациентов перед выпиской из стационара на фоне оптимальной квадротерапии хронической сердечной недостаточности проводилось исследование показателей сигнал-усредненной электрокардиографии. Также, у всех пациентов перед выпиской из стационара проводился тест шестиминутной ходьбы, оценивались когнитивные функции пациента согласно Монреальской шкале оценки когнитивных функций, применялся опросник по здоровью EQ-5D (версия на русском языке для России). При достижении компенсации сердечной недостаточности на фоне лечения пациенты выписывались домой для продолжения амбулаторного наблюдения и лечения на 6 месяцев (иАПФ/АРА, β -адреноблокаторы, АМР, ингибитор НГЛТ-2). Контакт с пациентами осуществлялся не реже одного раза в месяц при помощи телекоммуникационных связей или во время личного визита пациента в лечебное учреждение. При каждом контакте с пациентом оценивались жалобы, степень регресса симптомов заболевания, проводился контроль приверженности пациента

к терапии. При необходимости проводилась коррекция ранее назначенных доз препаратов без существенных изменений ранее назначенных представителей групп лекарственных средств. Все наблюдаемые пациенты оценены с высокой степенью приверженности к лечению. За время амбулаторного наблюдения по показаниям повторно проводились электрокардиография, контроль общего анализа крови, биохимических показателей крови. Через 6 месяцев пациенты повторно амбулаторно были обследованы по ранее изложенной программе, а именно: проводился сбор жалоб и анамнеза, осмотр, лабораторно-инструментальные исследования, такие как общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение NT-proBNP, электрокардиография, проведение сигнал-усредненной электрокардиографии, суточное двенадцатиканальное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, доплерэхокардиоскопия, проводился тест шестиминутной ходьбы, повторно оценивались когнитивные функции пациента согласно Монреальской шкале оценки когнитивных функций, повторно применялся опросник по здоровью EQ-5D (версия на русском языке для России).

Группа сравнения была ретроспективной (обследование проведено в период 2020-20021 гг.), обладала сопоставимыми параметрами с основной исследуемой группой по возрасту, полу, этиологии развития хронической сердечной недостаточности, стадии хронической болезни почек, получаемой терапии. Пациенты группы сравнения представлены в количестве 39 человек. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 10,1$ лет, мужчины составили 71,8% (n=28), женщины 28,2% (n=11). Все пациенты группы сравнения имели симптоматическую сердечную недостаточность, несмотря на стандартную терапию хронической сердечной недостаточности в течение 6 предшествующих месяцев до включения в исследование (иАПФ/АРА, β -блокаторы, АМР), фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Критериями исключения являлись: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73м², наличие сахарного диабета 1 типа, перенесенные хирургические методы лечения. Все пациенты контрольной группы были госпитализированы в кардиологическое отделение в

2020 году по причине наличия декомпенсации хронической сердечной недостаточности или в состоянии компенсации для уточнения причины развития хронической сердечной недостаточности. Проводилась оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности, а именно: назначение необходимых, ранее не назначенных лекарственных средств или титрация ранее назначенной терапии, по показаниям назначалась внутривенная диуретическая терапия. На фоне терапии проводились лабораторно-инструментальные исследования, включающие общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиографию, суточное двенадцатиканальное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, доплерэхокардиоскопию, по показаниям проводилась коронароангиография. В сентябре 2021 года пациенты активно вызваны на амбулаторный прием, проводились оценка жалоб, объективного статуса, оценка параметров общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БхАК), электрокардиографии, суточного двенадцатиканального мониторирования электрокардиограммы по Холтеру, доплерэхокардиоскопии.

Важным критерием сохранения статуса пациента группы сравнения в исследовании являлась высокая приверженность к ранее назначенной терапии. Оценка приверженности терапии производилась в ходе личной беседы. Основной причиной выбора контрольной группы со статусом ретроспективности являлся факт того, что на момент проведения исследования дапаглифлозин включен в клинические рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и рекомендован к обязательному применению и несоблюдение клинических рекомендаций могло повлечь усугубление симптомов сердечной недостаточности, значимо ухудшить прогноз течения заболевания и прогноз выживаемости пациентов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования», правилам надлежащей клинической практики (утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [16], одобрено этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», получено информированное добровольное согласие пациентов на включение в исследование.

2.2.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

После проведения обследования пациентов в кардиологическом отделении ГУЗ УОКБ, включенных в исследование, установлены основные этиологические причины развития ХСНнФВ, а именно: ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, наличие тахиаритмии (персистирующая или постоянная фибрилляция/трепетание предсердий). Наличие гипертонической болезни, хроническая обструктивная болезнь легких расценивались как сопутствующие заболевания.

Социальный статус пациентов и основные физикальные данные пациентов на входе в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Социальный статус пациентов и основные физикальные данные пациентов при включении в исследование

Параметры	Основная группа n=112	Группа сравнения n=39	p
Возраст (M±SD, годы)	60,6±9,9	60,7±10,1	0,95
Мужчины, n (%)	83 (74,1%)	28 (71,8%)	0,78
Женщины, n (%)	29 (25,9%)	11 (28,2%)	0,78
Работающие, n (%)	28 (25%)	9 (23%)	0,81
Жители города, n (%)	65 (58%)	25 (64%)	0,51
Жители села, n (%)	47 (42%)	14 (46%)	0,51
Инвалидность II группы, n (%)	22 (20%)	9 (23,1%)	0,64
Инвалидность III группы, n (%)	24 (22%)	9 (23,1%)	0,83

Продолжение таблицы 1

Параметры	Основная группа n=112	Группа сравнения n=39	p
Индекс массы тела (Me[Q1;Q3]), кг/м ²)	30,5 (25,3;33,5)	30,1 (24,7; 32,9)	0,88
ЧДД (M±SD, в мин)	18,7±2,1	19,1±3,0	0,36
ЧСС (M±SD, уд/мин)	88,3±15,1	87,2±14,2	0,69
Систолическое АД (M±SD, мм рт.ст.)	130,7±18,2	129,4±18,7	0,70
Диастолическое АД (M±SD, мм рт.ст.)	89,2±11,6	90,0±10,5	0,70
Примечания: ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений			

Основные этиологические факторы развития ХСНнФВ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные этиологические факторы ХСНнФВ в группах

Этиология ХСН	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39
ДКМП	54 (48,2%)	21 (53,9%)
ИБС	29 (25,9%)	10 (25,6%)
ФП/ТП	26 (23,2%)	8 (20,5%)
Миокардит	3 (2,7%)	0
Примечания: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий Число степеней = 3; Значение критерия $\chi^2 = 1,324$ Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 7,815 Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$; уровень значимости $p = 0,724$		

Оценка клинических признаков, симптомов и выставление диагноза хронической сердечной недостаточности проводились согласно российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденным в 2020 году [20].

Согласно действующим клиническим рекомендация «Хроническая

сердечная недостаточность», утвержденным в 2020 году, пациентам при достижении стабильного состояния проводился тест 6-минутной ходьбы, в результате каждому пациенту был присвоен функциональный класс сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA (New York Heart Association). Ко II ФК были отнесены 43 пациента (38,4%), к III ФК отнесены 46 пациентов (41,1%), к IV ФК отнесены 23 пациента (20,5%).

Выставленный диагноз «хроническая сердечная недостаточность» у пациентов, включенных в исследование согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденным в 2020 г., был классифицирован по стадиям классификации Стражеско — Василенко. Результаты представлены в таблице 3.

Пациентам, включенным в исследование проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [28].

Таблица 3 – Распределение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса по стадиям хронической сердечной недостаточности по классификации Стражеско — Василенко

Стадия ХСН	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39
II А	53 (47%)	16 (41%)
II Б	47 (42%)	18 (46%)
III	12 (11%)	5 (13%)
Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность Число степеней свободы = 2; Значение критерия $\chi^2 = 0,483$; Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$ составляет 5,991; Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0,05$; уровень значимости $p = 0,786$		

Стадия хронической болезни почек оценивалась согласно клиническим рекомендациям «Хроническая болезнь почек (ХБП)» от 17.06.2021 г. [19]. Хроническая болезнь почек наблюдалась в 78% случаев (87 человек), пациенты с

нормальной или повышенной СКФ составили 22% (25 пациентов). Начальное снижение функции почек отмечалось в 60% случаев (67 пациентов), ХБП 3а стадия диагностирована в 36% случаев (41 пациентов), ХБП 3б стадия диагностирована в 4% случаев (4 пациента).

В таблице 4 представлены данные общего анализа крови пациентов до включения в исследование.

Таблица 4 – Показатели общего анализа крови у пациентов с ХСНнФВ

Показатель, М±SD	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39	p
Гемоглобин, г/л	151,0 ± 19,1	146,4 ± 20,2	0,36
Эритроциты *10 ¹² /л	4,5 ± 0,5	4,3 ± 0,7	0,056
Лейкоциты *10 ⁹ /л	4,8 ± 1,2	5,1 ± 1,3	0,19
Тромбоциты *10 ⁹ /л	232,5 ± 74,2	251,7 ± 82,4	0,18

При вступлении в исследование исходно определялся уровень NT-proBNP, средний уровень составил 1669,5±1245,2 пг/мл.

Пациенты с синусовым ритмом составили 58% (65 пациентов), пациенты с фибрилляцией/трепетанием предсердий составили 22% (47 пациентов).

В таблице 5 представлены данные биохимического анализа крови пациентов до включения в исследование.

В таблице 6 представлены структурно-функциональные параметры сердца по данным эхокардиографии пациентов до включения в исследование.

С целью уточнения этиологического фактора развития хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка пациентам была проведена коронароангиография: интактные коронарные артерии диагностированы у 52% (58 пациентов), гемодинамически незначимое стенозирование коронарных артерий диагностировано у 32% (36 пациентов), многососудистое стенооокклюзирующее поражение коронарных артерий диагностировано в 16% случаев (18 пациентов).

Таблица 5 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов с ХСНнФВ

Показатель, М±SD	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39	p
Креатинин, мкмоль/л	101,9±26,5	110,7±31,3	0,09
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	73,5±12,1	69,7±14,3	0,11
АЛТ, у/л	36,8±9,3	39,4±10,2	0,14
АСТ, у/л	45,6±10,1	44,4±12,5	0,55
Общий холестерин, ммоль/л	6,7±1,7	6,5±1,5	0,52
ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,2	4,3±1,4	0,39
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,2±0,3	0,08
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,3	1,8±0,4	0,99
Общий билирубин, мкмоль/л	26,8±5,2	24,9±6,6	0,07
К ⁺ , ммоль/л	4,9±0,4	4,8±0,5	0,21
Na ⁺ , ммоль/л	140,0±4,2	141,4±4,7	0,08
Cl ⁻ , М, ммоль/л	101,5±4,5	102,7±4,8	0,16
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,0	5,4±1,1	0,60

Таблица 6 – Параметры исходных данных Д-ЭХО-КС у исследуемых пациентов

Параметры (единицы измерения)	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39	p
Размер правого желудочка (мм)	27,7±5,7	28,4±6,2	0,52
Среднее давление в ЛА (мм рт. ст.)	21,3± 9,9	20,5± 10,1	0,67
Размер аортального клапана (мм)	16,0±1,4	15,8±1,6	0,46
Объем левого предсердия (мл)	100,0±15,5	97,4±17,3	0,38
Конечно-диастолический размер ЛЖ (мм)	64,4±14,9	62,7±13,8	0,53
Конечно-диастолический объем ЛЖ (мл)	338,5±139,3	321,3±124,1	0,49
Фракция выброса ЛЖ (%)	30,5 ± 13,4	32,2 ± 10,7	0,48
Толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ (мм)	7,5 ± 2,1	8,0 ± 1,9	0,19
Толщина задней стенки ЛЖ (мм)	8,0 ± 2,8	8,2 ± 2,5	0,69
Нижняя полая вена (мм)	16,5 ± 0,7	16,2 ± 1,1	0,051

Все пациенты с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на протяжении не менее 6 месяцев до

включения в исследование получали стандартную терапию ХСН, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (60% пациентов) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (40% пациентов), β -адреноблокаторы (98% пациентов), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (100% пациентов), 97% пациентов получали петлевые диуретики. За время госпитализации пациентов проводилась коррекция ранее назначенной терапии, допустимая титрация доз принимаемых препаратов. У пациентов с признаками декомпенсации хронической сердечной недостаточности (56 пациентов) включение в терапию ингибитора НГЛТ-2 рецепторов (дапаглифлозин 10 мг) производилось при достижении компенсации сердечной недостаточности и критериях стабильной гемодинамики в среднем на 9 день госпитализации. У пациентов без признаков декомпенсации хронической сердечной недостаточности дапаглифлозин 10 мг был включен с первых суток пребывания в стационаре. Сравнение назначенных препаратов в основной и контрольной группе представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Принимаемые препараты в основной и контрольной группах пациентов при включении в исследование

Название препарата	Основная группа, n=112	Группа сравнения, n=39	p
Карведилол	42 (37,5%)	14 (35,8%)	0,86
Бисопролол	53 (47,3%)	21 (53,8%)	0,48
Метопролол	14 (12,5%)	4 (10,2%)	0,71
Верошпирон	53 (47,3%)	21 (53,8%)	0,48
Эплеренон	59 (52,6%)	18 (46,2%)	0,48
Периндоприл	30 (26,8%)	12 (30,8%)	0,63
Рамиприл	37 (33%)	13 (33,3%)	0,26
Валсартан	45 (40,2%)	14 (35,9%)	0,64
Торасемид	59 (52,6%)	28 (71,7%)	0,001*
Фуросемид, парентерально	56 (50%)	7 (17,9%)	0,005*
Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)			

По основным классам препаратов (ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II, β -адреноблокаторы и блокаторы минералокортикоидных рецепторов) исследуемые группы пациентов были сопоставимы. В основной группе реже был назначен торасемид, но чаще фуросемид.

В таблице 8 представлены средние дозы принимаемых препаратов и их динамика в течение 6 месяцев в основной исследуемой группе пациентов.

Таблица 8 – Характеристика принимаемых препаратов основной исследуемой группы пациентов при включении в исследование и через 6 месяцев терапии ХСН с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг

Название препарата	Терапия при включении в исследование, n= 112		Через 6 месяцев терапии, n = 93	
	Количество пациентов	Средняя доза препарата, мг	Количество пациентов	Средняя доза препарата, мг
Карведилол	42 (37,5%)	19,1	41 (44%)	20,5
Бисопролол	53 (47,3%)	3,9	39 (41,9%)	4,1
Метопролол	14 (12,5%)	33,9	13 (13,9%)	51,9
Верошпирон	53 (47,3%)	39,2	44 (47,3%)	42,04
Эплеренон	59 (52,6%)	31,5	47 (50,5%)	39,2
Периндоприл	30 (26,8%)	2,3	41 (44%)	3,65
Рамиприл	37 (33%)	5	25 (26,8%)	4,2
Валсартан	45 (40,2%)	90,9	13 (13,9%)	137,1
Торасемид	59 (52,6%)	7,02	11 (11,8%)	4,5
Дапаглифлозин	112 (100%)	10	93 (100%)	10
Фуросемид (парентеральное введение)	56 (50 %)	40,8	0	0

Пациенты контрольной группы представлены в количестве 39 человек. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 10,1$ лет, мужчины составили 71,7% (n= 28), женщины 23,3% (n=11). Все пациенты контрольной группы имели симптоматическую сердечную недостаточность, несмотря на стандартную

терапию хронической сердечной недостаточности в течение 6 предшествующих месяцев до включения в исследование (иАПФ/АРА, β -блокаторы, АМР), фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Критериями исключения являлись: расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73м², наличие сахарного диабета 1 типа, перенесенные хирургические методы лечения. Все пациенты контрольной группы были госпитализированы в кардиологическое отделение в 2020 году по причине наличия декомпенсации хронической сердечной недостаточности (7 пациентов, 17,9%) или в состоянии компенсации для уточнения причины развития хронической сердечной недостаточности (32 пациента, 82,1%).

После проведения обследования пациентов в кардиологическом отделении ГУЗ УОКБ, включенных в исследование, установлены основные этиологические причины развития ХСНнФВ, а именно: ишемическая болезнь сердца (10 пациентов, 26%), дилатационная кардиомиопатия (21 пациент, 54%), персистирующая или постоянная фибрилляция/трепетание предсердий (8 пациентов, 20%). Всем пациентам контрольной группы при достижении стабильного состояния проводился тест 6-минутной ходьбы, в результате каждому пациенту был присвоен функциональный класс сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA (New York Heart Association). Ко II ФК были отнесены 15 пациентов (39%), к III ФК отнесены 16 пациентов (40%), к IV ФК отнесены 8 пациентов (21%). Распределение пациентов по стадиям ХСН согласно классификации Стражеско —Василенко выглядело следующим образом. ХСН II а стадию имели 16 пациентов (41%), II б стадию имели 18 пациентов (46%) и III стадию ХСН имели 5 пациентов (13%).

Хроническая болезнь почек наблюдалась в 79% случаев (30 пациентов), пациенты с нормальной или повышенной СКФ составили 21% (9 пациентов). Начальное снижение функции почек отмечалось в 54% случаев (21 пациент), ХБП 3а стадия диагностирована в 38% случаев (15 пациентов), ХБП 3б стадия диагностирована в 8% случаев (3 пациента).

Всем пациентам группы сравнения проводилась оптимизация терапии

хронической сердечной недостаточности, а именно назначение необходимых, ранее не назначенных групп препаратов или титрация назначенной терапии, по показаниям назначалась внутривенная диуретическая терапия. Подробно терапия пациентов контрольной группы отражена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика принимаемых препаратов пациентов группы сравнения при включении в исследование и через 6 месяцев терапии хронической сердечной недостаточности, на фоне оптимизации доз ранее назначенных препаратов

Название препарата	Начало исследования, N=39		Через 6 месяцев терапии, N=38	
	Количество пациентов	Средняя доза препарата, мг	Количество пациентов	Средняя доза препарата, мг
Карведилол	14 (35,8%)	20,5	14(36,8%)	33,9
Бисопролол	21 (53,8%)	3,86	20 (52,6%)	5,3
Метопролол	4 (10,2%)	43,75	4(10,5%)	75
Верошпирон	21(53,8%)	34,5	21 (55,2%)	41,6
Эплеренон	18 (46,2%)	30,5	18(47,3%)	44,4
Периндоприл	12 (30,8%)	2,6	11(28,9%)	4
Рамиприл	13 (33,3%)	5,6	15(39,4%)	6,6
Валсартан	14 (35,9%)	58,5	14 (36,8%)	98,5
Торасемид	28 (71,7%)	8,09	26(68,4%)	6,9
Фуросемид (парентеральное введение)	7 (17,9 %)	34,2	4 (10,5 %)	35

На фоне терапии проводились лабораторно-инструментальные исследования, включающие общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиографию, суточное 12-канальное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, доплерэхокардиоскопию. В сентябре 2021 года пациенты активно вызваны на амбулаторный прием, проводилась оценка жалоб, объективного статуса, оценка параметров общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БхАК), электрокардиографии, суточного 12-

канального мониторингирования ЭКГ по Холтеру, доплерэхокардиоскопии. Важным критерием сохранения статуса пациента группы сравнения в исследовании являлась высокая приверженность к ранее назначенной терапии. Оценка приверженности к терапии производилась в ходе личной беседы.

Проводя сравнительную оценку применяемой терапии хронической сердечной недостаточности пациентов группы сравнения выявлено, что средние дозы назначенных препаратов из групп β -блокаторов, ингибиторов АПФ/АРА при включении в исследование и через 6 месяцев терапии не претерпевали существенных изменений и так и оставались на уровне средних доз. Лишь дозы АМР приближались к оптимальным. Обращает внимание сохраняющийся большой процент пациентов группы сравнения с необходимостью продолжения приема петлевых диуретиков (71,7% пациентов, получающих торасемид и 17,9% пациентов с необходимостью внутривенного введения фуросемида исходно и 68,4% пациентов, получающих торасемид и 10,5 % пациентов с необходимостью возобновления внутривенного введения фуросемида через 6 месяцев терапии). Обращает внимание положительная тенденция относительно значительного уменьшения доли пациентов, которые нуждались в дальнейшем приеме торасемида через 6 месяцев терапии (52,6% пациентов исходно и 11,8% пациентов через 6 месяцев терапии). Кроме того, через 6 месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг среди 93 пациентов, обследованных повторно, не было выявлено пациентов, нуждающихся в возобновлении внутривенной диуретической терапии. Особо хотелось бы отметить, что ни в основной, ни в группе сравнения антиаритмические препараты не применялись.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Оценка социально-демографических характеристик и клинического статуса пациентов

Оценка жалоб, анамнеза, социального статуса пациента, выяснение места жительства, сведения о семье, уровне образования проводилась при помощи методики анкетирования и интервьюирования. Клинический статус пациента оценивался в ходе осмотра пациента, рекомендованной курсом пропедевтики внутренних болезней. Проводились физикальный осмотр кожных покровов, оценка наличия или отсутствия отека ног, оценка антропометрических данных (рост, масса тела) с расчетом индекса массы тела по формуле Д. Гэрроу: $\text{масса тела (кг)} \div \text{квадрат роста в метрах}$. Применялись методики перкуссии легких, границ сердца, границ печени, пальпации области сердца (определение верхушечного толчка), пальпации живота с целью определения нижней границы печени, аускультации легких и сердца по стандартной методике. Артериальное давление измерялось на обеих руках по методике Н.С. Короткова (1905 г.).

2.3.2. Диагностика ХСН и основных этиологических причин ее развития

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», утвержденным в 2020 году, постановка диагноза «хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка» производилось при выявлении следующих диагностических критериев: наличие характерных симптомов и признаков, сочетание которых позволило предположить наличие хронической сердечной недостаточности (одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к

физическим нагрузкам, слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки, увеличение в объеме лодыжек, ночной кашель, прибавка в весе более 2 кг в неделю, потеря веса, депрессия, сердцебиение, гепатоюгулярный рефлюкс, ритм галопа, смещение верхушечного толчка влево, периферические отеки, влажные хрипы в легких, шумы в сердце, тахикардия, нерегулярный пульс, тахипноэ, гептомегалия, асцит, кахексия), повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл, доказанное снижение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиоскопии менее 40% по Симпсону [21].

Установление форм ишемической болезни сердца как одной из этиологических причин хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», утвержденными в 2020 году [15]. Согласно данным рекомендациям диагноз ишемической болезни сердца выставлялся при наличии следующих критериев: совокупность жалоб пациента (клиника стенокардии), анамнестических данных (наличие факторов сердечно – сосудистого риска), выявление стенозирующего коронароангиосклероза по данным коронароангиографии. Для диагностики стенокардии оценивалось сочетание типичной боли в груди (боль или дискомфорт в области грудины, возможно с иррадиацией в нижнюю часть, левую руку, спину, продолжительностью от 2 до 5 минут, менее 20 минут), возникновение которой связано с физической нагрузкой или выраженным психо-эмоциональным напряжением, купирующаяся через 1-3 минуты после прекращения нагрузки или после приема нитроглицерина.

При оценке анамнестических данных оценивались временные промежутки появления клиники стенокардии, зафиксированные эпизоды обращения за медицинской помощью в связи с приступами стенокардии, оценивались анамнестические данные архива электрокардиограмм с целью выявления очаговой патологии миокарда, оценивалась связь с наличием сопутствующих заболеваний как возможных факторов риска ишемической болезни сердца. Далее

определялась предтестовая вероятность ишемической болезни сердца, которая основывается на оценке характера боли в грудной клетке, возраста и пола пациента. У пациентов с расчетной предтестовой вероятностью наличия ишемической болезни сердца более 15% проводилось дальнейшее дообследование, коронароангиография, в результате чего выявлялись признаки стенозирующего коронароангиосклероза и в конечном итоге выставлялся диагноз ишемической болезни сердца.

У значительной части пациентов, включенных в исследование, была диагностирована дилатационная кардиомиопатия, явившаяся основной причиной хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. Диагноз выставлялся в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, утвержденными в 2021 году [23], и Европейскими рекомендациями по управлению кардиомиопатиями от 2023 года [26]. Данный диагноз выставлялся при отсутствии явных причин развития выраженной дилатации полостей сердца и при отсутствии патологических условий, которые могли бы привести к выраженной перегрузке сердца с последующей дилатацией камер сердца и развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (неуправляемая, плохо контролируемая артериальная гипертензия, патология клапанного аппарата сердца, ишемическая болезнь сердца). При постановке диагноза дилатационной кардиомиопатии проводился тщательный диагностический поиск других наиболее вероятных этиологических причин дилатации полостей сердца (болезни накопления, тиреоидная дисфункция, анемию). Для успешной постановки диагноза проводился тщательный сбор анамнеза, включая вопросы о возможных системных наследственных патологиях, возможных токсических воздействиях, таких как алкоголь, наркотические вещества, возможное химиотерапевтическое воздействие, уточнялся семейный анамнез внезапной сердечной смерти у членов семьи в молодом возрасте. Кроме общеклинических исследований лабораторное исследование включало определение маркеров повреждения мышечной ткани

(КФК, КФК–МВ, тропонин I, T), проводился подсчет эозинофильных лейкоцитов, определялся уровень концевой фрагмента натрийуретического пептида, по показаниям оценивались маркеры аутоиммунных заболеваний (высокочувствительный С-реактивный белок, определение антиядерных антител). Генетическое тестирование и эндомиокардиальная биопсия в условиях реальной клинической практики в кардиологическом отделении ГУЗ УОКБ недоступно и оценено с категорией низкой целесообразности ввиду отсутствия влияния на дальнейшую тактику ведения пациента. Для выявления наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма проводилось 24-часовое 12-канальное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Пациентам, имеющим основной клинический диагноз «длительная персистирующая или постоянная форма фибрилляции предсердий/трепетания предсердий с развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка» клинический диагноз выставлялся в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Фибрилляция и трепетание предсердий», утвержденными в 2020 г. [18]. Подробно оценивались жалобы пациентов, которые отмечали наличие приступов учащенного неритмичного сердцебиения или постоянное ощущение тахикардии, также пациенты отмечали наличие одышки при физической активности, нарушения сна, усиления слабости. Проводился сбор анамнеза с целью выявления возможных факторов риска фибрилляции предсердий, семейной предрасположенности к данному нарушению ритма. При регистрации фибрилляции предсердий регистрировались типичные признаки электрокардиограммы или при суточном мониторировании электрокардиограммы по Холтеру (нерегулярные интервалы RR, отсутствие зубцов Р на ЭКГ, волны F, отражающие возбуждение предсердий). При регистрации трепетания предсердий характерными ЭКГ признаками являлись: регулярный предсердный ритм с циклом менее 240 мсек при равных или изменяющихся RR. Трепетание предсердий I типа диагностировалось при регистрации волн F, имеющих образ «пилообразной» кривой, которые наиболее четко выявляются обычно в

отведениях II, III, AVF.

2.3.3. Диагностика экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии

При обследовании пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка проводился контроль наличия и частоты наджелудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии и эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии.

Для диагностики наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ) применялось холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ). Диагностическими критериями являлись следующие: преждевременный комплекс QRS, зубец Р имеет деформированный вид, после наджелудочковой экстрасистолы следует неполная компенсаторная пауза. Критерием патологии считалось наличие более 30 НЖЭ в час. Умеренно частой считалась НЖЭ в количестве от 2000 до 5000/сутки, частая НЖЭ диагностировалась от 5000 до 10000 и более/сутки [10].

Диагностика желудочковой экстрасистолии проводилась в ходе анализа показателей холтеровского мониторирования, при этом выявлялись признаки преждевременной электрической активации сердца, индуцированной импульсом с источником в ножках или разветвлениях пучка Гиса, в волокнах Пуркинье или в миокарде желудочков. Желудочковый комплекс на ЭКГ выглядит уширенным и деформированным (более 120 мсек), сегмент ST и зубец Т имеет обычно противоположную направленность преимущественному отклонению комплекса QRS. После желудочковой экстрасистолы обычно следует полная компенсаторная пауза. Три и более подряд желудочковые экстрасистолы (с частотой сердечных сокращений более 100 в минуту) расценивались как эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Критерием частой желудочковой экстрасистолии считалось наличие 1000 и более /сутки желудочковых экстрасистол у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка [211].

2.3.4. Оценка функционального статуса пациентов

Функциональный статус пациента с хронической сердечной недостаточностью оценивался согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» 2020 года при проведении теста 6-минутной ходьбы, который включает в себя предложение пациенту пройти максимально возможное расстояние за заданный интервал в 6 минут по пешеходному маршруту (коридору), длиной 30 метров. До начала теста и после проведения теста пациенту измерялось артериальное давление, частота сердечных сокращений, число дыханий, SpO₂. Критериями немедленного прекращения пробы являлись следующие: боль в грудной клетке, невыносимая одышка, судороги в ногах, нарушение устойчивости, головокружение, резкая бледность, снижение насыщения крови кислородом до 86%. Пациенту разъяснялось, что он может в любой момент остановиться или замедлить ход, а затем возобновить ходьбу, в зависимости от степени утомления. Время остановок входит в интервал времени 6 минут. При проведении теста оформлялась регистрационная карта, в которой до начала теста и после проведения теста отслеживались такие параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, скорость ходьбы, изменение SpO₂ (измеряется с помощью портативного пульсоксиметра). Также отмечалось количество раз, когда пациенту приходилось останавливаться во время теста. В результате отмечалось расстояние, пройденное за 6 минут. Этот параметр, обычно принимаемый во внимание в клинической практике, оказался наиболее полезным почти во всех клинических исследованиях [205]. Дистанцию, пройденную в течение 6 минут (6MWD), измеряли в метрах. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью результаты пробы 6-минутной ходьбы сопоставляются с функциональным классом по NYHA. Согласно пройденной

дистанции определялся функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Функциональный класс 0 определяется при прохождении более 551 метра, I функциональный класс определяется при прохождении расстояния от 426 до 550 метров, II функциональный класс определяется при прохождении расстояния от 301 до 425 метров, III функциональный класс выставлялся при прохождении от 151 до 300 метров, IV функциональный класс определялся при прохождении менее 150 метров.

Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем пациентов, применялся Европейский опросник оценки качества жизни EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire), версия на русском языке для России, рекомендованный для научных исследований [227]. Главной концепцией данного опросника явилось формирование комплексного взгляда на физическое, психологическое и функциональное состояние исследуемого человека. Заполнение данного опросника производилось или в ходе интервьюирования пациента, или самостоятельно непосредственно пациентом. Опросник EQ-5D представляет собой два листа формата А4, на которых изложены два основных раздела опроса. Первый раздел отражает уровень физического и психологического состояния здоровья пациента, который пациент оценивает самостоятельно с применением субъективного метода оценки. Данный раздел имеет 5 основных критериев (подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия), каждый из которых пациент оценивает одним из трех возможных вариантов, таких как: 1 — отсутствие трудностей по данному критерию, 2 — имеющиеся некоторые умеренные трудности по данному критерию, 3 — невозможность выполнения данного критерия/ крайняя выраженность данного критерия. В результате данной оценки состояние здоровья каждого пациента имеет уникальный пятизначный код, полученный при сопоставлении цифры возможного варианта ответа с каждым из пяти критериев. Например, код 11222 означает, что пациент не испытывает трудностей при ходьбе, не испытывает трудностей при уходе за собой, испытывает некоторые трудности в его привычной повседневной деятельности и

испытывает умеренную тревогу или депрессию. Второй раздел представлен визуальной шкалой EQ-VAS, согласно которой пациент оценивает состояние своего здоровья на сегодняшний день. Данная шкала представлена в виде вертикальной линии, на которой нанесены деления от 0 до 100, где 0 — наихудшее состояние здоровья, которое пациент может себе представить, 100 — наилучшее состояние здоровья, которое он может себе представить. На данной шкале пациенту предлагается поставить крестик в том месте, которое, по мнению пациента, соответствует состоянию его здоровья на сегодняшний день, затем пациент вписывает отмеченное им число в приведенный ниже квадрат.

Для оценки нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка применялась одна из основных шкал, рекомендованных в клинической практике, а именно: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). В данной шкале оценивались зрительно-конструктивные/исполнительные навыки, внимание, уровень концентрации, память, речь и ее беглость, абстрактное мышление, счет, ориентация в месте и времени. В результате оценки данных параметров каждому пациенту присваивались баллы. Наибольшее количество баллов согласно данной шкале — 30. Пациента с сохранными когнитивными функциями относили при общей сумме баллов от 26 до 30.

2.3.5. Лабораторные и инструментальные исследования

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня NT-proBNP. Общий анализ крови проводился на анализаторе SysmexXP-300 Automated Hematology Analyzer, 2014 г., Япония. На данном анализаторе оценивали количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови проводится на анализаторе Beckman Coulter

AU 480. В ходе анализа оценивали концентрацию креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, уровень билирубина, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, концентрацию калия, натрия, хлора, уровень глюкозы.

Определение NT-proBNP было необходимо для выявления пациентов с хронической сердечной недостаточностью, оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности. ProBNP состоит из 108 аминокислот, секретируемых в основном левым желудочком сердца, которые затем расщепляются на физиологически активные BNP (77-108) и N-терминальный фрагмент NT-proBNP (1-76). Набор реагентов, используемый для количественного определения *in vitro* N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида электрохемилюминесцентным методом в сыворотке или плазме крови, имеет название N-terminalproB-typeNatriureticPeptideSTAT (eCLIA), Hamburg, Germany. Определение NT-proBNP проводилось на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе LitotronicCL8000 (KHP). В анализаторе используется прямая электрохемилюминесценция на основе терпиридина рутения. При электрохемилюминесцентном иммуноанализаторе антитело и тестируемое вещество образуют иммунный комплекс на поверхности магнитных микросфер, который затем переносится в измерительную ячейку с помощью буферного раствора. Иммунные комплексы, образованные на поверхности магнитных микросфер, прилипают к поверхности электрода под действием магнитных сфер под измерительной ячейкой. Иммунные комплексы, которые не могут связаться с магнитными микросферами, не смогут прилипнуть к поверхности электрода и непосредственно смываются буферным раствором. При подаче напряжения возбуждения терпиридин рутения в возбужденном состоянии высвобождает фотоны с длиной волны 620 нм. Интенсивность светового сигнала, регистрируемого фотоэлектронным умножителем над измерительной ячейкой, коррелируется с количеством измеряемого вещества, захваченного на поверхности магнитной микросферы, что позволяет определять количество и анализировать измеряемое вещество. Для калибровки прибора при анализе NT-

proBNP используется количественный метод. В качестве количественной калибровки используется двухточечная калибровка, при которой корректируется калибровочная кривая набора реагентов для получения рабочей кривой, а затем посредством вычислений значение сигнала теста образца преобразуется в значение концентрации. Принцип определения NT-proBNP с применением данной тест системы: сэндвич-метод. Во время первой инкубации используется образец крови, реагент RB (моноклональное антитело-1 к NT-proBNP, меченное биотином, выполняющее функцию захвата) и реагент RA (моноклональное антитело-2 к NT-proBNP, меченное комплексом рутения, выполняющее функцию обнаружения) при смешивании образуют сэндвич-комплекс путем иммунореакции. Далее происходит этап второй инкубации, во время которой после добавления реагента MB (магнитных микрочастиц, покрытых стрептавидином) сэндвич-комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида. Далее реакционная смесь извлекается из кюветы и помещается в измерительную ячейку, в которой магнитные микрочастицы связываются с поверхностью электрода. Затем несвязанные вещества удаляются буфером. При подаче напряжения на электрод развивается хемилюминесценция, которая измеряется фотоумножителем. Интенсивность оптических сигналов, регистрируемых фотоумножителем, коррелирует с количеством антигенов, связанных на поверхности магнитных микрочастиц, таким образом осуществляется количественный анализ тестируемого образца. Результаты определяются с помощью калибровки, а эталонная кривая предоставляется с помощью RFID-метки на кассете с реагентами.

Всем проведено ЭКГ в 12 отведениях со скоростью записи ленты 25 мм/сек при поступлении, по показаниям в процессе наблюдения проводились повторные записи ЭКГ, также ЭКГ записывали после шестимесячного наблюдения. Запись ЭКГ производилась на электрокардиографе «FukudaFCP -7101 carpmax», Япония.

После проведения ЭКГ оценивались основной водитель ритма сердца, частота сердечных сокращений, оценивалась длительность зубцов Р и интервала PQ при синусовом ритме, оценивалась продолжительность комплекса QRS,

длительность интервала QT, QTс. При проведении анализа ЭКГ оценивалось наличие или отсутствие очаговых изменений, нарушений внутрижелудочковой проводимости, блокады проведения (блокада ножки пучка Гисса, АВ блокада).

Всем пациентам, включенным в исследование, проведена запись сигнал-усредненной ЭКГ на аппарате Поли–Спектр–8/ЕХ. Данный аппарат представляет собой портативный прибор и набор электродов для крепления на конечности и грудную клетку, собранные в мобильной, легко перемещаемой сумке. В данном исследовании применялась программа для регистрации и анализа поздних потенциалов желудочков с целью оценки преддикторов жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Данный аппарат функционирует под управление персонального компьютера, оснащенного программой WINDOWS, программного обеспечения Полиспектр для обработки данных, полученных при регистрации ЭКГ. Связь с компьютером осуществляется с помощью Bluetooth. Регистрация сигнал-усредненной ЭКГ производится с помощью кабеля длиной 130 см, наложение электродов осуществлялось по методике Франка. При проведении данного обследования получают следующие показатели: ЧСС уд/мин, TotalQRS мс, RMS40 мкВ, LAS40 мс, StdQRS мс, R-Rmax мс, R-Rmin мс, R-R ср мс, QRS мс, QT мс, QTс мс, QTd мс, QTcd мс, QT cdn мс.

Всем пациентам проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы на аппарате Холтер-монитор ЭКГ (КТ-07-3/12) компании Инкарт 2020 и 2023 гг. Механизм работы суточного монитора ЭКГ аналогичен аппарату ЭКГ. На теле пациента крепятся датчики с помощью самоклеящихся электродов в стандартных для ЭКГ 12 позициях, с помощью которых производится непрерывная в течение суток запись ЭКГ. После суточной записи показателей ЭКГ данные передаются по электронному кабелю или по беспроводной системе WiFi на анализирующую часть прибора, который представлен компьютером с операционной системой Windows и программным обеспечением, необходимым для анализа суточных показателей ЭКГ

(«Кардиотехника–07» Обработка данных, версия: 3.248.33128). Оценка результатов холтеровского мониторингирования производилась в соответствии с национальными Российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторингирования в клинической практике, утвержденными в 2013 году [9]. В результате оценивались следующие показатели: источник ритма, количество НЖЭс/сутки, количество ЖЭс/сутки, количество эпизодов ЖТ/сутки, количество эпизодов НЖТ/сутки.

Для оценки структуры миокарда, оценки клапанного аппарата сердца, функции желудочков, определения фракции выброса левого желудочка, давления в легочной артерии проводилась трансторакальная эхокардиоскопия (ЭХО–КС). Исследование выполнялось на аппарате VividE 95 с применением режима автоматической недоплеровской количественной оценки глобальной сократительной функции ЛЖ по методу дисков (Simpson). Применялся датчик M5S-D. Исследование пациентов производилось в положении лежа на левом боку с положением левой руки под головой. Изображение результатов на экране прибора на фоне синусового ритма происходило в основном при использовании одного сердечного цикла, при наличии у пациента фибрилляции предсердий/трепетания предсердий измерения проводились в пределах нескольких кардиоциклов. Исследование проводилось в М- и В-режимах по стандартной методике. Для измерения объема левого желудочка использовался биплановый метод дисков в В-режиме. Согласно данной методике, объем левого желудочка рассчитывается методом суммации объемов дисков эллиптической формы [67, 146]. Оценка параметров, полученных при проведении доплерэхокардиоскопии, проводилась согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке камер сердца с помощью эхокардиографии у взрослых [183].

Коронароангиография проводилась на аппарате Philips Azurion 7M12, 2020г. С-дуга марки Philips Medical systems Nederland B.V. Исследование проводилось в рентгенооперационной интервенционным хирургом в присутствии

реанимационно-анестезиологической бригады, кардиолога. С помощью данного метода исследования производилась визуализация коронарных артерий, оценивалась анатомия коронарных артерий, наличие или отсутствие стенозирующего коронароангиосклероза, степень обструкции коронарного русла. Перед проведением манипуляции пациентом заполнялось информированное согласие на проведение коронароангиографии и на осмотр и оказание помощи анестезиолога. Далее пациента укладывают на операционный стол, пациента фиксируют с целью исключения возможности неконтролируемых движений конечностей и, как следствие неуправляемых движений коронарных катетеров и проводников. При проведении исследования используется местная анестезия новокаином/лидокаином. При проведении коронарографии ведется мониторингирование ЭКГ и АД в непрерывном режиме. Далее проводится пункция правой лучевой артерии или правой бедренной артерии, вводится в сосудистое русло катетер и коронарные проводники, с помощью которых селективно катетеризируют устья правой и левой коронарных артерий. Затем во время селективной катетеризации коронарных артерий вводится ретнгенконтрастное вещество «Омнипак» в объеме от 30 до 100 мл в зависимости от уровня технической сложности проведения диагностической манипуляции. В момент исследования над пациентом в различных плоскостях перемещается рентгеновская трубка и детектор. Установка необходимой позиции данных элементов достигается с помощью стойки двухпроекционной системы. Исследование проводят в стандартных проекциях для LCA: AP или $5-10^{\circ}$ RAO, $30-45^{\circ}$ LAO и $20-30^{\circ}$ cranial, $30-40^{\circ}$ RAO и $20-30^{\circ}$ caudal, $5-30^{\circ}$ RAO и $20-45^{\circ}$ cranial, $50-60^{\circ}$ LAO и $10-20^{\circ}$ caudal, Lateral (дополнительно). Для RCA: $30-45^{\circ}$ LAO и $15-20^{\circ}$ cranial, $30-45^{\circ}$ RAO, Lateral (дополнительно). На протяжении нескольких минут выполняется рентгенологическая съемка и получается серия рентгенологических видеозаписей коронарных артерий, окрашенных контрастным веществом. Полученные изображения выводятся на окна сенсорных экранов (окно для получения изображения и окно просмотра). После получения изображений инструменты удаляются из коронарных артерий и на область

пункции артерии накладывается на сутки давящая повязка.

2.3.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ для компьютеров с ОС Windows STATISTICA 10 (StatSoft, Inc, США) и Microsoft Excel. Тип распределения оценивался с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от результата данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, при распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные выражались медианой (Me) и 25, 75 перцентилями ($Me[Q1;Q3]$).

Для сравнения групп применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна Уитни. Анализ категории данных проводился с использованием критерия ХИ-квадрата и точного критерия Фишера (при малой выборке). Применялся корреляционный анализ Спирмена для параметрических данных, для непараметрических применялся корреляционный анализ Kendall Tau.

Модель логистической регрессии применялась при разработке программы для ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)» (авторское свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2024685301 от 28.10.2024 г.).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка морфо-функциональных характеристик миокарда, биохимических показателей крови, параметров качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от наличия поздних потенциалов желудочков

В ходе настоящей диссертационной работы исходно обследовано 112 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, находящихся на протяжении не менее 6-и месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности. Через 6 месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг обследовано 93 пациента. Мужчины составили 83,8% (n=78), женщины 16,1% (n=15). 19 пациентов выбыли из исследования в связи со следующими причинами: 3 пациента умерли (1 пациент умер, не дождавшись трансплантации донорского сердца, 2 пациентов, имевших многососудистое стенооокклюзирующее поражение коронарных артерий, получивших отказ в оперативном лечении ввиду высокого периоперационного риска, умерли дома внезапно), 1 пациенту проведена ортотопическая трансплантация сердца, 9 пациентам выполнено аорто-коронарное шунтирование с благоприятным исходом, 6 пациентам выполнено стентирование коронарных артерий.

Исходно группа пациентов, включенная в исследование, была разделена по принципу наличия и отсутствия поздних потенциалов желудочков. Весьма заманчиво выглядел поиск возможных корреляций между параметрами общего и биохимического анализов крови, электролитного состава крови и наличием поздних потенциалов желудочков. В таблице 10 представлены данные параметров

биохимического анализа крови в зависимости от разделения на подгруппы с наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков.

Таблица 10 – Сравнение показателей общего и биохимического анализа крови у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Параметр, Ме[Q1;Q3]	ППЖ «+» n=79	ППЖ «-» n=33	p
Креатинин, мкмоль/л	95,4 (87; 107)	89,0 (80, 103)	U = 1117,0 p = 0,235
СКФ мл/мин/1,73кв.м	70,0 (64; 84)	83,0 (68; 90)	U = 1035,0 p = 0,087
АЛТ, У/л	23,0 (16; 34)	20,0 (19,8; 36)	U = 1211,0 p = 0,557
АСТ, У/л	22,0 (18,2; 32)	28,2 (19,8; 37)	U = 1201,0 p = 0,515
Общий ХС, ммоль/л	4,18 (3,33; 4,75)	3,1 (2,93; 4,7)	U = 979,0 p = 0,0387*
ЛПНП, ммоль/л	2,73 (2,05; 3,2)	2,35 (1,69; 3,1)	U = 912,0 p = 0,0126*
ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,99; 1,25)	1,02 (0,94; 1,1)	U = 1016,0 p = 0,066
Триглицериды, ммоль/л	1,00 (0,86; 1,95)	1,06 (0,98; 1,12)	U = 1201,0 p = 0,515
Коэффициент атерогенности	2,55 (2,12; 3,2)	2,3 (2,2; 3,06)	U = 958,0 p = 0,281
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 (13,2; 27,0)	20,4 (15,3; 24,7)	U = 1191,5 p = 0,476
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,2; 4,7)	4,5 (4,1; 4,7)	U = 1270,5 p = 0,997
Na ⁺ , ммоль/л	142,0 (138; 143)	142,0 (141; 143)	U = 1108,0 p = 0,213
Cl ⁻ , ммоль/л	103,8 (102; 105)	103,0 (102; 104)	U = 1227,5 p = 0,629
Глюкоза, ммоль/л	5,72 (5,06; 6,17)	5,46 (5,1; 6,8)	U = 1299,0 p = 0,979
КФК-МВ, У/л	13,0 (9,6; 15,35)	13,0 (9; 14)	U = 685,0 p = 0,732
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)			

После проведения анализа полученных данных выявлены следующие особенности. У пациентов с наличием признака ППЖ «+» отмечались более высокие показатели общего холестерина = 4,18 (3,33; 4,75) ммоль/л, что явилось статистически значимым различием относительно группы ППЖ «-» ($p=0,039$). У пациентов с зарегистрированными ППЖ отмечались более высокие показатели ЛПНП = 2,73 (2,05; 3,2) ммоль/л, что явилось статистически значимым различием относительно группы ППЖ «-» ($p=0,0126$).

В исходной группе пациентов проведен анализ зависимости (Kendall Tau Correlations) между концентрациями электролитов плазмы крови, показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT, в результате чего выявлена корреляция между уровнем сывороточного K^+ и такими показателями, как QTd ($p=0,0287$), QTcd ($p=0,0295$), QTcdn ($p=0,0143$). Однако уровень этих корреляций слабый. Корреляций между уровнем сывороточного K^+ и показателями QT и QTc не выявлено. Оценивая влияние уровня сывороточного Na на показатели СУ-ЭКГ и параметры QT, выявлена слабая корреляция между уровнем сывороточного Na^+ и показателем RMS40 ($p=0,0022$) и LAS40 ($p=0,0206$). Корреляций между концентрацией сывороточного Cl^- , показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса не выявлено. Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Связь (Kendall Tau Correlations) концентраций электролитов в плазме с показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Показатели	Kendall Tau Correlations	Z	p-value
K^+ ммоль/л & QT, мс	-0,0749	-1,1591	0,2464
K^+ ммоль/л & QTc, мс	0,0656	1,0161	0,3096
K^+ ммоль/л & QTd, мс	0,1413	2,1878	0,0287*
K^+ ммоль/л & QTcd, мс	0,1405	2,1764	0,0295*
K^+ ммоль/л & QTcdn, у.е.	0,1581	2,4487	0,0143*

Продолжение таблицы 11

Показатели	Kendall Tau Correlations	Z	p-value
K ⁺ ммоль/л & Total QRS, мс	-0,0580	-0,8989	0,3687
K ⁺ ммоль/л & RMS40, мкВ	0,0714	1,1063	0,2686
K ⁺ ммоль/л & LAS40, мс	-0,0248	-0,3845	0,7006
Na ⁺ ммоль/л & QT, мс	0,0566	0,8840	0,3767
Na ⁺ ммоль/л & QTc, мс	0,0024	0,0374	0,9702
Na ⁺ ммоль/л & QTd, мс	-0,0233	-0,3638	0,7160
Na ⁺ ммоль/л & QTcd, мс	-0,0256	-0,4002	0,6890
Na ⁺ ммоль/л & QTcdn, у.е.	-0,0552	-0,8626	0,3884
Na ⁺ ммоль/л & T Total QRS, мс	0,0098	0,1524	0,8789
Na ⁺ ммоль/л & RMS40, мкВ	-0,1960	-3,0636	0,0022*
Na ⁺ ммоль/л & LAS40, мс	-0,1481	-2,3154	0,0206*
Cl ⁻ ммоль/л & QT, мс	0,0596	0,9320	0,3513
Cl ⁻ ммоль/л & QTc, мс	0,0098	0,1536	0,8779
Cl ⁻ ммоль/л & QTd, мс	-0,1141	-1,7835	0,0745
Cl ⁻ ммоль/л & QTcd, мс	-0,1018	-1,5905	0,1117
Cl ⁻ ммоль/л & QTcdn, у.е.	-0,1160	-1,8132	0,0698
Cl ⁻ ммоль/л & Total QRS, мс	0,0255	0,3992	0,6898
Cl ⁻ ммоль/л & RMS40, мкВ	-0,0785	-1,2277	0,2196
Cl ⁻ ммоль/л & LAS40, мс	0,0665	1,0389	0,2988
Примечание: * - корреляция статистически значима (p<0,05)			

Далее предпринимались попытки выявления возможной взаимосвязи наличия или отсутствия поздних потенциалов желудочков с параметрами СУ-ЭКГ высокого разрешения, стандартной ЭКГ в 12 отведениях у исходной группы пациентов. Результаты представлены в таблице 12.

При анализе между показателями стандартной ЭКГ в 12 отведениях и наличием или отсутствием ППЖ выявлено, что у пациентов с ППЖ «+» отмечается более низкая ЧСС=72,0 (62; 84) уд/мин, что явилось статистически значимым различием относительно группы ППЖ «-» (p < 0,00001). У пациентов с ППЖ «+» отмечается более высокий показатель R-R min = 574,0 (454; 895) мс, что

явилось статистически значимым различием в сравнении с пациентами с отсутствием ППЖ ($p = 0,033$). Также у пациентов с зарегистрированными ППЖ отмечаются более высокие показатели R-R $\text{cp} = 839,0$ (711; 963) мс, различие было статистически значимо относительно группы ППЖ «-» ($p=0,00034$). У пациентов с ППЖ «+» отмечаются большие значения QT = 441,0 (387; 476) мс, что статистически значимо относительно группы пациентов с незарегистрированными поздними потенциалами желудочков ($p = 0,00029$).

Таблица 12 – Сравнение показателей сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения и стандартной ЭКГ в 12 отведениях у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Параметр	ППЖ «+» n=79	ППЖ «-» n=33	p
Total QRS, мс	142,0 (132; 184)	119,0 (108; 131)	U = 341,0 $p < 0,00001^*$
RMS40, мкВ	6,0 (1; 11)	23,0 (23; 33)	U = 330,000 $p < 0,00001^*$
LAS40, мс	44,0 (4; 57)	34,0 (18; 35)	U = 896,0 $p = 0,0094^*$
ЧСС, уд/мин	72,0 (62; 84)	88,0 (80; 118)	U = 609,0 $p < 0,00001^*$
R-R max , мс	998,0 (899; 1199)	980,0 (799; 1234)	U = 1145,0 $p = 0,31$
R-R min , мс	574,0 (454; 895)	566,0 (370; 764)	U = 969,0 $p = 0,033^*$
R-R cp , мс	839,0 (711; 963)	747,0 (507; 846)	U = 700,0 $p = 0,00034^*$
QRS, мс	114,0 (102; 145)	102,0 (95; 107)	U = 642,5 $p = 0,00003^*$
QT, мс	441,0 (387; 476)	388,0 (353; 413)	U = 735,0 $p = 0,00029^*$
QTc, мс	478,0 (458; 491)	480,0 (469; 492)	U = 1247,5 $p = 0,723$
QTd, мс	33,0 (21; 63)	46,0 (10; 64)	U = 1287,0 $p = 0,919$
QTcd, мс	40,0 (23; 72)	47,0 (15; 72)	U = 1261,0 $p = 0,788$
QTcdn, y.e.	25,0 (13; 44)	29,0 (9; 45)	U = 1247,0 $p = 0,721$
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)			

Затем был проведен анализ значений структурно-функциональных показателей сердца у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью, разделенной на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия признака ППЖ. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Сравнение структурно-функциональных показателей сердца у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Параметр, единицы измерения	ППЖ «+» n=79	ППЖ «-» n=33	p
ПЖ, мм	26,0 (23; 29)	30,0 (26; 33)	U = 694,5 p = 0,0001*
СредДЛА, мм рт.ст.	17,8 (14,7; 20,3)	20,3 (19; 29)	U = 697,0 p = 0,0001*
Объем ЛП, мл	98,0 (73; 108)	95,0 (75; 143)	U = 1148,0 p = 0,322
КДР ЛЖ, мм	65,0 (58; 68)	61,0 (57; 66)	U = 997,5 p = 0,051
КДО ЛЖ, мл	212,0 (166; 251)	184,0 (159; 224)	U = 942,0 p = 0,021*
ФВ, %	35,0 (32; 39)	36,0 (35; 40)	U = 902,5 p = 0,011*
ТМЖПд, мм	8,0 (7; 10)	9,0 (8; 10)	U = 1098,5 p = 0,404
ТЗСЛЖд, мм	8,0 (7; 10)	9,0 (8; 11)	U = 941,5 p = 0,061
ФУ, %	17,0 (15; 20)	18,0 (17; 20)	U = 968,5 p = 0,049*
НПВ, мм	19,0 (15; 20)	17,0 (16; 20)	U = 1062,5 p = 0,979
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)			

В ходе анализа получены следующие результаты. У пациентов, у которых на СУ-ЭКГ были зарегистрированы ППЖ, отмечаются меньшие размеры ПЖ 26,0 (23; 29) мм, (различие статистически значимо по сравнению с группой ППЖ «-»). Среднее давление в легочной артерии у пациентов с зафиксированными ППЖ было значимо ниже (17,8 (14,7; 20,3) мм рт.ст.), чем у пациентов без ППЖ. При

этом отмечено, что КДО ЛЖ был значимо ($p=0,021$) больше у пациентов с наличием ППЖ (212,0 (166; 251) мл), по сравнению с пациентами с ХСН без ППЖ. Также отмечалось, что пациенты с ХСНнФВ с зарегистрированными ППЖ имели более низкую фракцию выброса левого желудочка 35,0 (32; 39) % ($p=0,011$) и фракцию укорочения левого желудочка 17,0 (15;20) % ($p=0,049$). При сравнении размеров левого предсердия, толщины стенок левого желудочка, диаметра нижней полой вены статистически значимых различий между группами пациентов с ХСНнФВ с зарегистрированными ППЖ и с отсутствием ППЖ не выявлено.

Весьма интересной выглядела перспектива сравнения показателей качества жизни, пройденной дистанции, согласно теста 6-минутной ходьбы, уровня NT-proBNP у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью, разделенной на подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия признака ППЖ. Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Сравнение показателей качества жизни, расстояния по тесту 6-минутной ходьбы и концентрации NT-proBNP у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Параметр	ППЖ «+» n=79	ППЖ «-» n=33	p
EQ-5D, %	50,0 (48; 70)	50,0 (45, 65)	U = 1298,0 p = 0,975
Тест 6-мин. ходьбы, метры	280,0 (160; 360)	280,0 (200; 350)	U = 1153,0 p = 0,338
NT-proBNP, пг/мл	1956,0 (1182; 3256)	1893,0 (1236; 2702)	U = 1296,0 p = 0,964
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)			

При сравнении показателей качества жизни, расстояния по тесту 6-минутной ходьбы и концентрации NT-proBNP у исходной группы пациентов с

сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и наличием или отсутствием признака ППЖ выявлены следующие тенденции. Качество жизни по опроснику EQ-5D не зависело от наличия у пациентов поздних потенциалов желудочков. Аналогично выглядела картина при оценке пройденной дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы и при оценке уровня NT-proBNP, статистически значимых различий данных показателей в подгруппах пациентов ППЖ «+» и ППЖ «-» не получено.

Резюме

Проводя поиск возможных корреляций у исходной группы пациентов с ХСНнФВ, разделенной на подгруппы по наличию или отсутствию поздних потенциалов желудочков выявлено, что у пациентов с наличием поздних потенциалов желудочков регистрировались более высокие показатели общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. Анализ зависимости (Kendall Tau Correlations) между концентрациями электролитов плазмы крови, показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT показал слабый уровень корреляции между уровнем сывороточного К и такими показателями как QTd ($p=0,0287$), QTcd ($p=0,0295$), QTcdn ($p=0,0143$), так же выявлена слабая корреляция уровня сывороточного Na^+ и показателями RMS40 ($p=0,0022$) и LAS40 ($p=0,0206$). Корреляций между концентрацией сывороточного Cl^- , показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса не выявлено. Статистически значимым отличием в группе наличия поздних потенциалов желудочков явилась более низкая ЧСС=72,0 (62; 84) уд/мин ($p<0,0001$), более высокий показатель R-R min = 574,0 (454; 895) мс ($p=0,033$), более высокие показатели R-R ср = 839,0 (711; 963) мс ($p=0,00034$), большие значения QT = 441,0 (387; 476) мс ($p=0,00029$). Также в группе пациентов с выявленными поздними потенциалами желудочков статистически значимо регистрировались меньшие размеры ПЖ 26,0 (23; 29) мм, более низкие показатели среднего давления в легочной артерии (17,8 (14,7; 20,3) мм рт. ст.), при этом КДО ЛЖ был значимо ($p= 0,021$) больше (212,0 (166; 251) мл). Также в группе

пациентов с зарегистрированными ППЖ отмечалась более низкая фракция выброса ЛЖ 35,0 (32; 39)% ($p=0,011$) и фракция укорочения 17,0 (15;20)% ($p=0,049$). По остальным параметрам доплерэхокардиоскопии сердца статистически значимых различий между группами пациентов с зарегистрированными ППЖ и отсутствующими ППЖ не выявлено. Между тем, показатели качества жизни не зависели от наличия или отсутствия у пациентов поздних потенциалов желудочков.

3.2. Взаимосвязи между эктопической активностью миокарда и наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Проводя анализ в исходной группе пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса возможной зависимости между показателем частоты эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки и наличием или отсутствием признака ППЖ, выявлено, что у пациентов с наличием признака ППЖ «+» чаще регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ/сутки = 2,114 против группы пациентов отсутствием поздних потенциалов желудочков частота эпизодов ЖТ/сутки = 0,667. Однако это различие оказалось статистически незначимым ($p=0,936$, $Z = 0,079$, $U= 1290,0$). Результат представлен на Рисунке 2.

Ожидаемо, что у пациентов с наличием ППЖ выявлена большая частота желудочковой экстрасистолии за сутки 676,0 (136; 2523) по сравнению с группой без ППЖ, в которой желудочковая экстрасистолия составляла 246,0 (23; 905). Однако статистически значимого различия эти показатели не достигли, что вероятно связано с более сложными корреляционными связями и не учтенными в данном статистическом анализе эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии. Результаты представлены в Таблице 15.

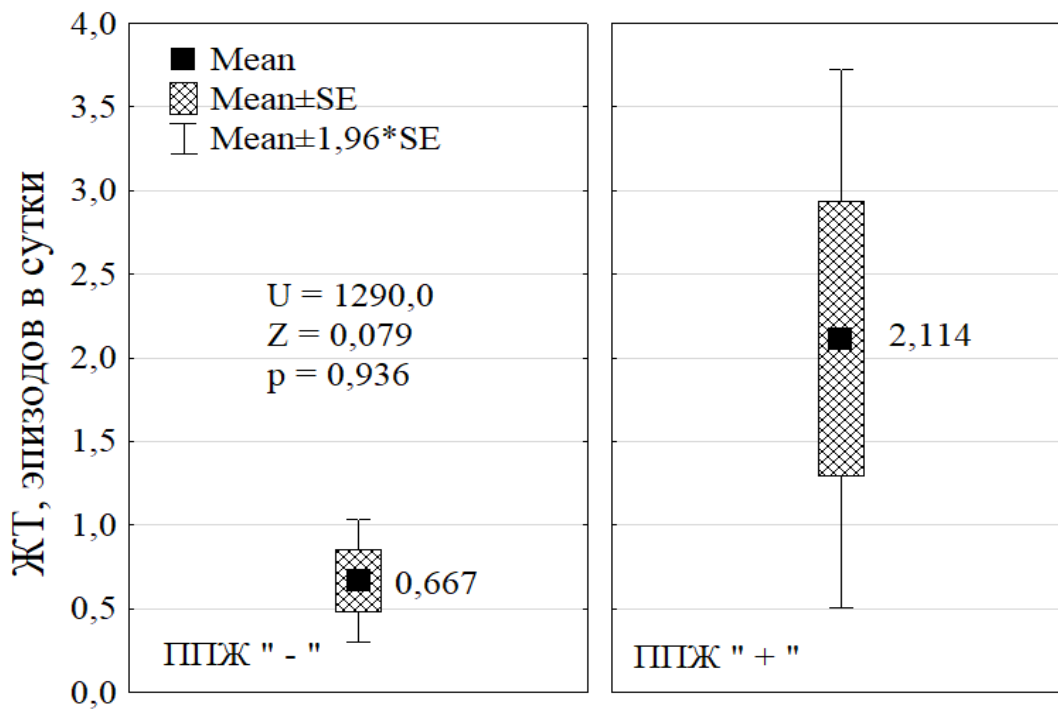


Рисунок 2 - Частота эпизодов желудочковой тахикардии в сутки у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Примечания: ППЖ - – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков;
 ППЖ+ – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков

Таблица 15 – Частота наджелудочковых и желудочковых экстрасистол у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

Параметр	ППЖ «+» n=79	ППЖ «-» n=33	p
Наджелудочковые экстрасистолы, ед/сут	98,0 (26; 879)	980,0 (245; 1780)	U = 751,0 p = 0,0004*
Желудочковые экстрасистолы, ед/сут	676,0 (136; 2523)	246,0 (23; 905)	U = 1091,0 p = 0,249
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)			

Проведена оценка связи (Kendall Tau Correlations) — корреляция для

непараметрических критериев показателей СУ-ЭКГ с нарушениями ритма у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, в результате чего выявлена связь между Total QRS, мс и количеством ЖТ/сутки ($p=0,019$), определена связь между LAS40, мс и количеством ЖЭс/сутки ($p=0,050$), между LAS40, мс и количеством НЖТ/сутки ($p=0,018$). Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Связь (Kendall Tau Correlations) показателей СУ-ЭКГ с нарушениями ритма у пациентов исходной группы с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

	Kendall Tau Correlations	Z	p-value
Total QRS, мс & ЖЭс	-0,093	-1,440	0,150
Total QRS, мс & ЖТ	0,31	3,353	0,019*
Total QRS, мс & НЖТ	0,083	1,289	0,197
RMS40, мкВ & ЖЭс	0,010	0,148	0,882
RMS40, мкВ & ЖТ	0,008	0,125	0,900
RMS40, мкВ & НЖТ	-0,009	-0,144	0,885
LAS40, мс & ЖЭс	-0,127	-1,960	0,050*
LAS40, мс & ЖТ	-0,083	-1,298	0,194
LAS40, мс & НЖТ	-0,153	-2,376	0,018*
Примечание: * - корреляция статистически значима ($p<0,05$)			

Также выявлена корреляция концентрации NT-proBNP (Kendall Tau = 0,32, $Z = 4,59$, $p<0,0001$), ФВ ЛЖ (Kendall Tau = - 0,29, $Z = -4,43$, $p<0,0001$), QTс (Kendall Tau = 0,36, $Z = 4,09$, $p<0,0001$), с частотой регистрации желудочковой тахикардии.

На основании полученных данных разработана программа для ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)». Программа может применяться для предсказания вероятности

возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ менее 40%).

Программа проводит анализ медицинских данных и оценивает риск возникновения желудочковых тахикардий (ЖТ). В основе лежит модель логистической регрессии, которая обучается на данных и предсказывает риск на основе введенных значений. В строки программы вводятся следующие показатели: возраст, фракция выброса, уровень NT-proBNP, QT-интервал, суммарное время QRS, показатели LAS40 и RMS40, количество эпизодов ЖТ. Программа создает модель логистической регрессии, обучается на данных, используя обучающую выборку. Во время обучения модель подбирает коэффициенты для каждого признака, чтобы минимизировать ошибку при предсказании риска. После обучения программа принимает новые данные для предсказания (возраст, ФВ и другие показатели). Для предсказания используется метод `predict_proba`, который возвращает вероятность высокого риска ЖТ для заданных данных. Результат — вероятность риска ЖТ. Если она выше порога (обычно 0,5), программа считает риск высоким, иначе — низким. Программа рассчитывает вероятность возникновения ЖТ для конкретного пациента. Вычисленная вероятность интерпретируется как вероятность «да» или «нет» на основе предсказания. Результат выводится с вероятностью, например: «Высокий риск ЖТ (вероятность: 0.85)». На основании предсказанной вероятности и ее порогового значения программа выводит результат: низкий или высокий риск ЖТ.

Пользователь (врач) видит результат как бинарное предсказание (высокий/низкий риск), так и вероятностное предсказание (например, вероятность 0,85 или 85%).

Резюме

Проводя анализ в исходной группе пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса возможной зависимости между показателями нарушений ритма сердца и наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков, выявлены следующие особенности. У пациентов с поздними потенциалами желудочков отмечена тенденция к более частой встречаемости эпизодов неустойчивой ЖТ/сутки = 2,114 против группы пациентов отсутствием поздних потенциалов желудочков частота эпизодов ЖТ/сутки = 0,667, отмечена тенденция к более частой встречаемости желудочковой экстрасистолии за сутки 676,0 (136; 2523) по сравнению с группой без ППЖ, в которой желудочковая экстрасистолия составляла 246,0 (23; 905). Однако статистически значимого различия эти показатели не достигли, что вероятно связано с более сложными корреляционными связями. Статистически значимым различием ($p=0,0004$) явилась более редкая наджелудочковая экстрасистолия в группе с наличием поздних потенциалов желудочков в сравнении с пациентами без ППЖ. При проведении оценки связи (Kendall Tau Correlations) между показателями СУ-ЭКГ и нарушениями ритма выявлена связь между Total QRS, мс и количеством ЖТ/сутки ($p=0,019$), определена связь между LAS40, мс и количеством ЖЭс/сутки ($p=0,050$), между LAS40, мс и количеством НЖТ/сутки ($p=0,018$). Также выявлена связь концентрации NT-proBNP и количеством ЖТ/сутки ($p<0,0001$), ФВ ЛЖ и количеством ЖТ/сутки ($p<0,0001$) и QTс и количеством ЖТ/сутки ($p<0,0001$).

3.3. Динамика показателей сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения и частоты регистрации поздних потенциалов желудочков на фоне добавления к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев

У исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, находящихся на стандартной терапии хронической сердечной недостаточности, а также у группы тех же пациентов с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов проведена динамическая оценка показателей сигнал-усредненной ЭКГ. Результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Динамическая оценка показателей сигнал-усредненной ЭКГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, находящихся на стандартной терапии хронической сердечной недостаточности, а также у группы тех же пациентов с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов.

Показатели	Стандартная терапия (n=39)		Терапия с иНГЛТ-2 (n=112)		p
	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Исходно	Через 6 месяцев лечения	
	1	2	3	4	
QTc, мс	498,8±49,1	476,0±42,5	493,8±51,3	453,0±51,7	p1-2=0,031 p1-3=0,597 p2-4=0,014* p3-4=0,001*
Total QRS, мс	146,4±29,3	139,2±24,7	147,5±33,9	134,1±28,5	p1-2=0,244 p1-3=0,878 p2-4=0,322 p3-4=0,049*

Продолжение Таблицы 17

Показатели	Стандартная терапия (n=39)		Терапия с иНГЛТ-2 (n=112)		p
	Исходно	Через 6 месяцев лечения	Исходно	Через 6 месяцев лечения	
	1	2	3	4	
RMS40, мкВ	20,2±9,6	21,4±12,2	19,2±10,4	22,6±13,4	p1-2=0,630 p1-3=0,599 p2-4=0,623 p3-4=0,035*
LAS40, мс	27,1±11,6	27,7±12,1	29,3±17,3	28,3±11,4	p1-2=0,820 p1-3=0,462 p2-4=0,781 p3-4=0,610
p1-2 - различие групп исходно и через 6 месяцев лечения на Стандартной терапии p1-3 - различие групп исходно Стандартная терапия и Терапия с иНГЛТ p2-4 - различие групп через 6 месяцев лечения Стандартная терапия и Терапия с иНГЛТ p3-4 - различие групп исходно и через 6 месяцев лечения на Терапии с иНГЛТ Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)					

При анализе показателей сигнал-усредненной ЭКГ, таких как QTc, TotalQRS, RMS40, LAS40 у исследуемых групп пациентов, принимающих дапаглифлозин 10мг, выявлена положительная тенденция в виде улучшения данных показателей. Для QTc уменьшение в среднем на 40,8 мс (8,2%), для TotalQRS уменьшение на 13,4 мс (9,1%), для RMS40 увеличение на 3,4 мкВ (15,1 %), для LAS40 уменьшение на 1 мс (3,4%). Однако статистически значимое снижение отмечено только по показателям QTc (p=0,001), TotalQRS (p=0,049) и RMS40 (p=0,035). У группы пациентов, получавших терапию ХСН без дапаглифлозина 10 мг, хотя и отмечается улучшение сигнал-усредненной ЭКГ, однако оно было статистически не значимо (p>0,05). Также следует отметить, что через полгода терапии в сравниваемых группах в группе, которая принимала дапаглифлозин показатели QTc и TotalQRS были ниже, причем различие по

параметру QTc было статистически значимо ($p=0,014$) (Таблица 17).

Исходно проводился анализ частоты выявления ППЖ у группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (на фоне стандартной терапии ХСН), а также через 6 месяцев стандартной терапии ХСН (без добавления к терапии дапаглифлозина), в результате чего отмечено уменьшение частоты встречаемости признака ППЖ с отметки 78,0% до 68,4%. Однако такое снижение оказалось статистически незначимым ($\chi^2=1,26$, $p=0,26$). Также проведен анализ частоты выявления ППЖ у группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса исходно (на фоне стандартной терапии ХСН), а также через 6 месяцев стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг, в результате чего отмечено статистически значимое уменьшение частоты встречаемости признака ППЖ«+» с отметки 70,5% до 55,9% ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). Результаты представлены на Рисунке 5.

Таким образом, стандартная терапия ХСН без дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев не привела к значимому снижению частоты регистрации ППЖ пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. При этом у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса включение в терапию дапаглифлозина 10 мг привело к статистически значимому снижению частоты регистрации поздних потенциалов желудочков через 6 месяцев терапии (Рисунок 3).

Учитывая доказанное положительное влияние на электрофизиологическое ремоделирование миокарда, предположено закономерное прерывание структурного ремоделирования миокарда и улучшение качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса после включения дапаглифлозина 10 мг в стандартную терапию ХСН в течение 6 месяцев.

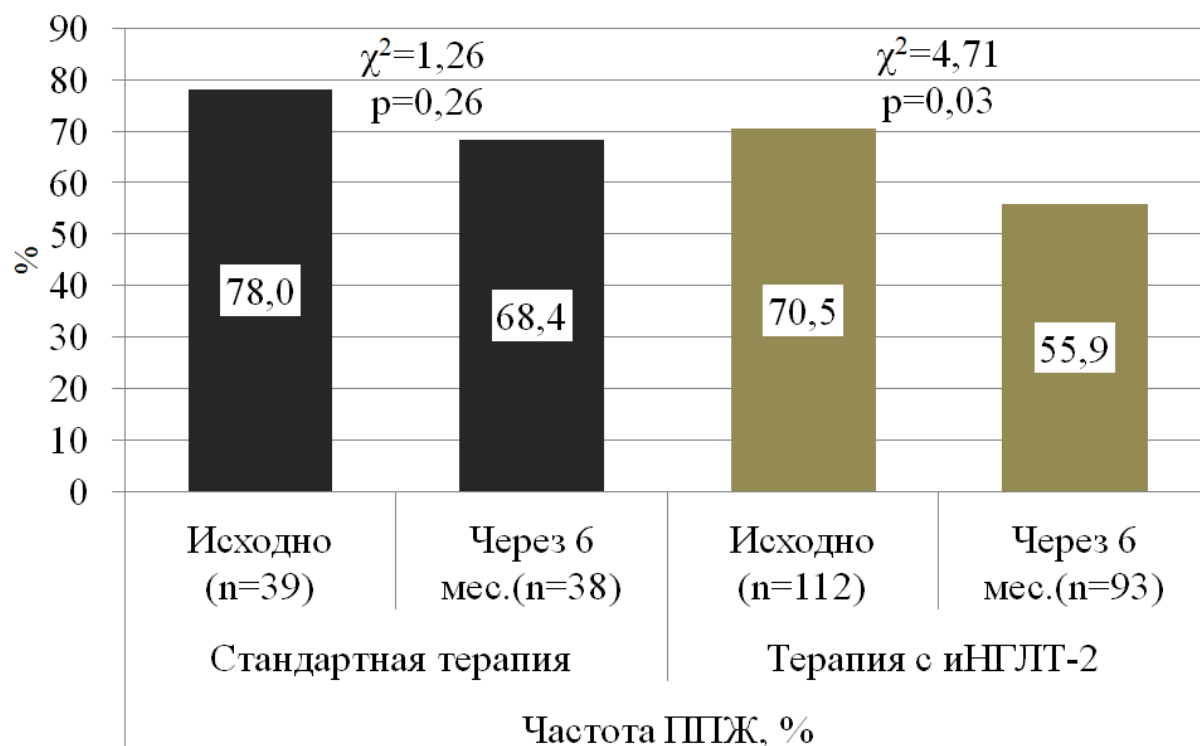


Рисунок 3 – Сравнение частоты регистрации ППЖ у пациентов с ХСНнФВ находящихся на стандартной терапии хронической сердечной недостаточности в течение 6 месяцев, а также у группы пациентов с ХСНнФВ с включением в лечение иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев

С целью доказательства этой позиции проведена оценка динамики изменения функционального класса ХСН на фоне стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев. Результаты представлены в Таблицах 18 и 19.

Таким образом, на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев доказан функциональный прогресс хронической сердечной недостаточности. В результате анализа данных статистически значимо увеличилась доля пациентов, имеющих II функциональный класс по NYHA на 19% ($\chi^2=16,2$, $p=0,0001$) и соответственно снизилась доля пациентов, имеющих III функциональный класс по NYHA, на 20% ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$). Доля пациентов, имеющих IV функциональный класс по NYHA, статистически значимо

уменьшилась на 18% ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$).

Таблица 18 – Изменения функционального класса хронической сердечной недостаточности на фоне стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев

Функциональный класс ХСН	Исходно n=112	Через 6 месяцев лечения n=93
II	43 пациент (38,4%)	62 пациента (66,7%)
III	46 пациентов (41,1%)	26 пациентов (27,9%)
IV	23 пациентов (20,5%)	5 пациентов (5,4%)
Примечание: Число степеней свободы =2; $\chi^2 = 18,967$; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0,01$ составляет 9,21; связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p<0,01$; уровень значимости $p<0,001$		

Таблица 19 – Изменения функционального класса хронической сердечной недостаточности на фоне стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев

Функциональный класс ХСН	Исходно n=112	Через 6 месяцев лечения n=93	χ^2 , p
II	43 пациент (38,4%)	62 пациента (66,7%)	$\chi^2=16,2$ $p=0,0001^*$
III — IV	69 пациентов (61,6%)	31 пациентов (33,3%)	$\chi^2=3,8$ $p=0,05$
Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)			

Исходная исследуемая группа пациентов была разделена на 3 подгруппы в зависимости от выставленного функционального класса ХСН на подгруппы со II, III и IV ф.к. по NYHA. Принято решение дополнительного деления пациентов в каждой подгруппе ХСН в зависимости от наличия или отсутствия поздних потенциалов желудочков. Результаты представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Функциональный класс ХСН у исходной группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков

ФК ХСН	ППЖ «+», n=79	ППЖ «-», n=33	χ^2 , p
II	27 (34,2%)	16 (48,4%)	$\chi^2=2,01$, p=0,16
III	34 (43,0%)	12 (36,5%)	$\chi^2=0,43$, p=0,51
IV	18 (22,8%)	5 (15,1%)	$\chi^2=0,83$, p=0,36
Примечание: ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; * - различие статистически значимо (p<0,05)			

Установлено, что поздние потенциалы желудочков чаще регистрировались, нежели отсутствовали, при всех функциональных классах выявленной ХСН. Однако различия в количестве пациентов относительно наличия или отсутствия признака ППЖ в исследуемых подгруппах пациентов со II, III или IV функциональным классом оказались статистически не значимыми.

Затем логичным было проведение оценки возможной зависимости изменения функционального класса ХСН в зависимости от признака ППЖ в подгруппах пациентов с различными функциональными классами ХСН по NYHA на фоне стандартной терапии ХСН с включением в лечение иНГЛТ-2 рецепторов в течение 6 месяцев. Результаты представлены в Таблице 21. При сравнении динамики изменения функционального класса по NYHA подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от наличия или отсутствия признака ППЖ, выявлено, что статистически значимое улучшение отмечено лишь для II функционального

класса ХСН по NYHA в подгруппе с отсутствием поздних потенциалов желудочков. То есть в группе с ППЖ «-» более значимо увеличилась доля пациентов со II функциональным классом, против группы пациентов с признаком ППЖ «+» ($\chi^2=4,27$, $p=0,038$). Количество пациентов, относящихся к подгруппам III и IV функционального класса ХСН по NYHA и отсутствием признака ППЖ в целом более выражено уменьшилось, против подгрупп пациентов с наличием признака ППЖ. Однако сравнение выраженности динамического снижения долей пациентов соответствующих подгрупп функциональных классов ХСН в зависимости от наличия или отсутствия признака ППЖ статистической значимости не показало.

Таблица 21 – Функциональный класс ХСН у группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от регистрации поздних потенциалов желудочков с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг через 6 месяцев

ФК ХСН	ППЖ «+» n=52	ППЖ «-» n=41	χ^2 , p
II	30 (57,7%)	32 (78,1%)	$\chi^2=4,27$, $p=0,038^*$
III	18 (34,6%)	8 (19,5%)	$\chi^2=2,6$, $p=0,107$
IV	4 (7,7%)	1 (2,4%)	$\chi^2=1,24$, $p=0,26$
ППЖ «-» – пациенты с отсутствием признака поздних потенциалов желудочков; ППЖ «+» – пациенты с наличием признака поздних потенциалов желудочков; Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)			

Интересным оказалось проведение динамического анализа трансформации функционального класса ХСН у пациентов с зарегистрированными поздними потенциалами желудочков пациентов, находящихся на стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг в течение 6 месяцев. Результат представлен в Таблице 22.

Анализируя полученные данные, выявлено, что через 6 месяцев лечения доля вышеописанных пациентов, имеющих II ф.к., увеличилась на 23,5%, что

явилось статистически значимым увеличением ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$). Доля пациентов, имеющих исходно IV ф.к., снизилась на 15,1 %, что также явилось статистически значимым улучшением ($\chi^2=5,11$, $p=0,024$). Пациенты, имеющие исходно III ф.к. также имели положительную динамику течения сердечной недостаточности на фоне терапии в виде снижения доли этой подгруппы на 8,4%, однако согласно проведенному статистическому анализу такое снижение не достигло статистической значимости.

Таблица 22 – Функциональный класс ХСН у группы пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса с зарегистрированными поздними потенциалами желудочков с включением в лечение иНГЛТ-2 рецепторов в течение 6 месяцев

ФК ХСН	Исходно n=79	Через 6 месяцев лечения, n=52	χ^2 , p
II	27 (34,2%)	30 (57,7%)	$\chi^2=7,05$, $p=0,008^*$
III	34 (43,0%)	18 (34,6%)	$\chi^2=0,93$, $p=0,33$
IV	18 (22,8%)	4 (7,7%)	$\chi^2=5,11$, $p=0,024^*$
Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)			

Параллельно с оценкой электрофизиологического ремоделирования миокарда оценивалось и динамическое ремоделирование морфологических параметров сердца при проведении доплерэхокардиоскопии. Исходно у пациентов среднее давление в легочной артерии составило $21,3 \pm 9,8$ мм рт.ст. Через 6 месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов средний уровень давления в легочной артерии составил $17,3 \pm 2,3$ мм рт.ст.. Таким образом, получено статистически значимое снижение среднего давления в легочной артерии на 3,98 мм рт.ст., $p=0,0002$.

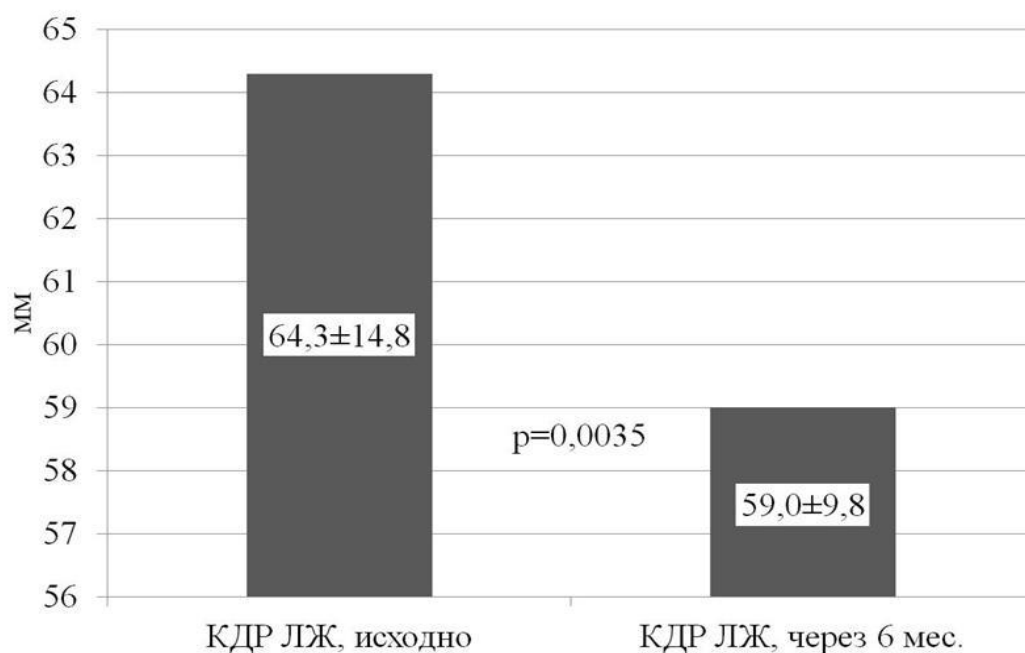


Рисунок 4 – Динамика конечно-диастолического размера левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев

Примечания:

КДР ЛЖ, исходно — конечно-диастолический размер левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

КДР ЛЖ, через 6 мес. — конечно-диастолический размер левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Проводилась динамическая оценка конечно-диастолического размера левого желудочка. В результате отмечена следующая тенденция: средний показатель конечно-диастолического размера левого желудочка у исходной группы пациентов составил $64,3 \pm 3,0$ против $59,0 \pm 9,8$ мм у пациентов на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев. В среднем конечно-диастолический размер левого желудочка уменьшился на 5,3 мм (Рисунок 4).

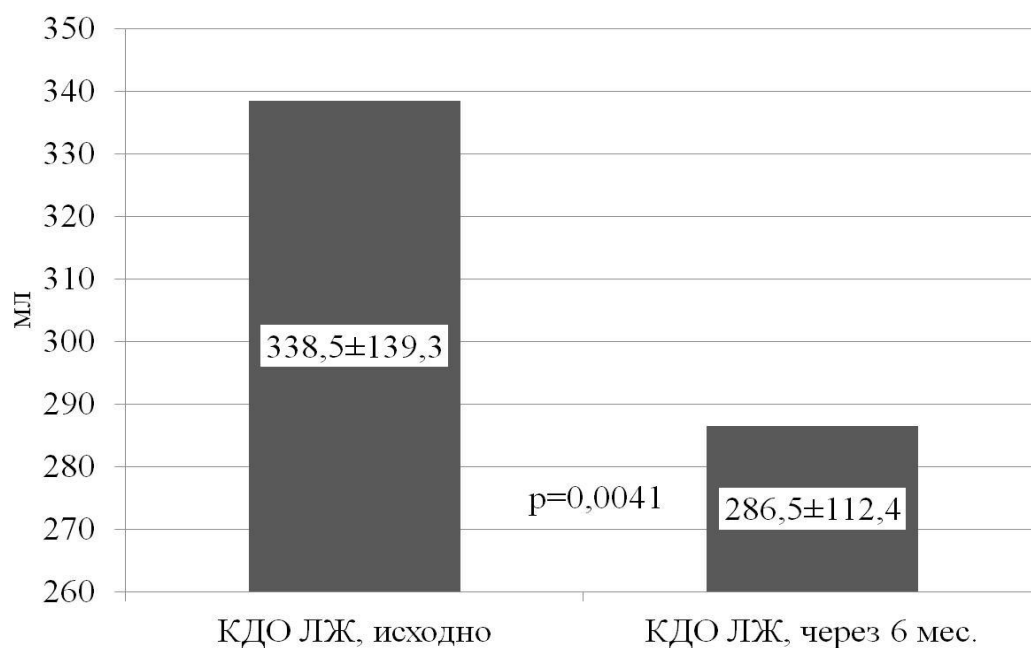


Рисунок 5 – Динамика конечно-диастолического объема левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев

Примечания:

КДО ЛЖ, исходно — конечно-диастолический объем левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

КДО ЛЖ, через 6 мес. — конечно-диастолический объем левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Проводилась динамическая оценка конечно-диастолического объема левого желудочка. В результате отмечена следующая тенденция: средний показатель конечно-диастолического объема левого желудочка у исходной группы пациентов составил $338,5 \pm 139,3$ мл против $286,0 \pm 112,4$ мл у пациентов на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев. В среднем конечно-диастолический объем левого желудочка уменьшился на 52 мл ($\Delta = -15,4\%$) (Рисунок 5).

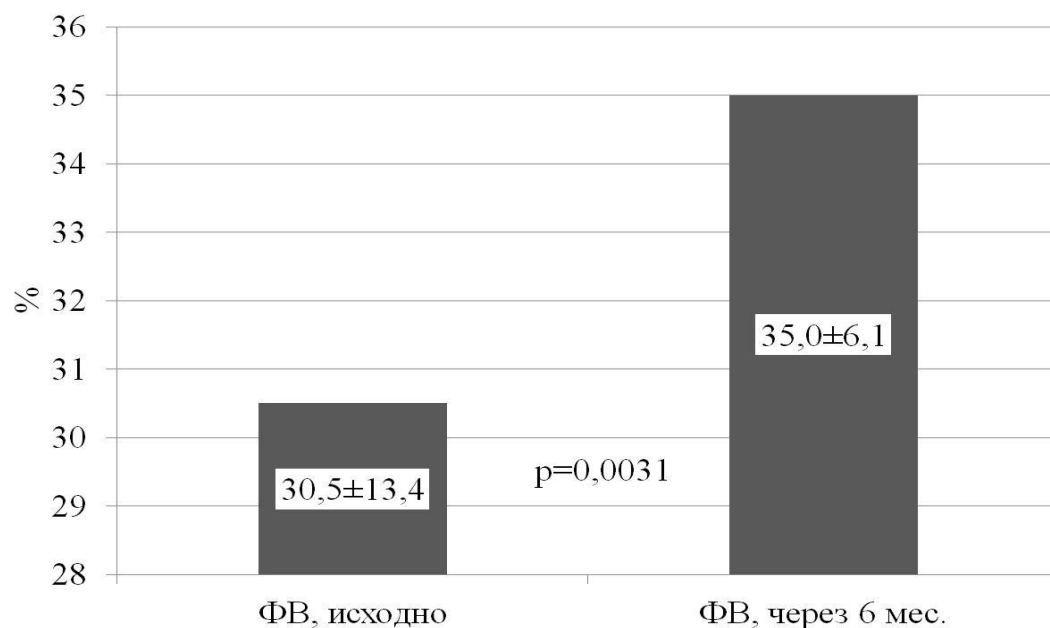


Рисунок 6 – Динамика фракции выброса левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Примечания:

ФВ, исходно — фракция выброса левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

ФВ, через 6 мес. — фракция выброса левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Учитывая позитивную динамику размеров левых камер сердца, проведена оценка фракции выброса левого желудочка с ожидаемой аналогичной позитивной динамикой. Получены следующие данные: средний уровень фракции выброса левого желудочка на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности исходно составил $30,5 \pm 13,4\%$. На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев средний уровень фракции выброса левого желудочка составил $35,0 \pm 6,1\%$. Таким образом, отмечено нарастание фракции выброса левого желудочка на 4,5 % (Рисунок 6).

Также через 6 месяцев отмечено статистически значимое снижение среднего АД в легочной артерии (Рисунок 7).

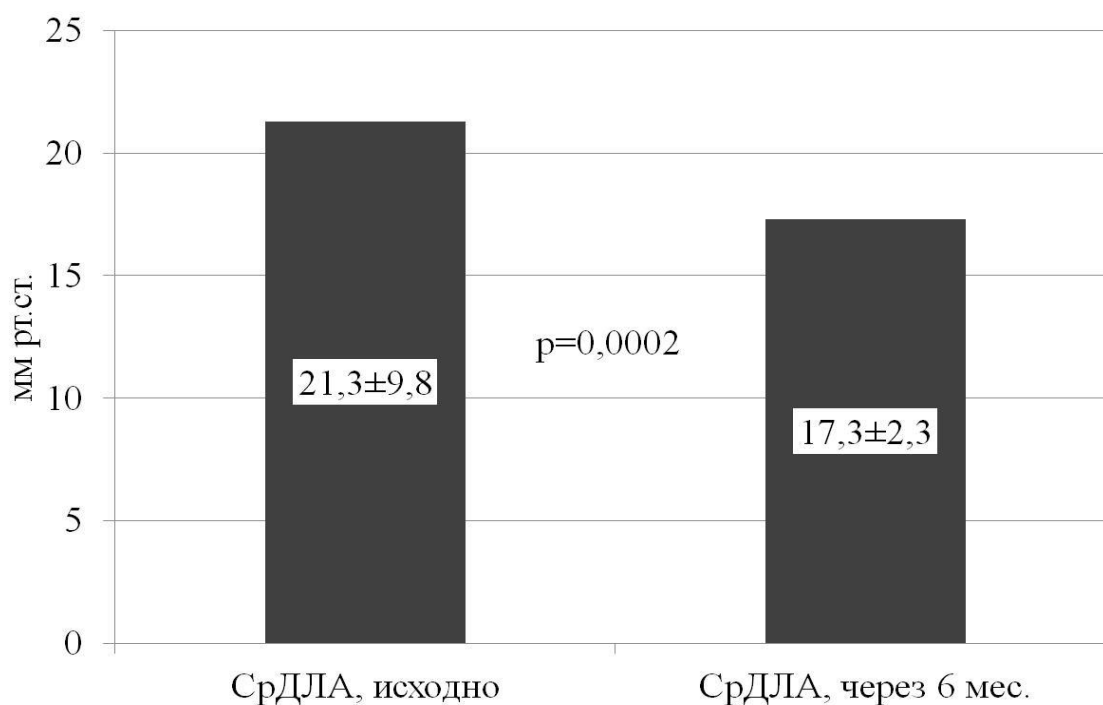


Рисунок 7 – Динамика среднего давления в легочной артерии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев

Примечания:

СрДЛА, исходно — среднее давление в легочной артерии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

СрДЛА, через 6 мес. — среднее давление в легочной артерии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов в течение 6 месяцев.

Также в ходе исследования проведена динамическая оценка биомаркера выраженности сердечной недостаточности NT-proBNP. Получены следующие данные: медиана NT-proBNP на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности исходно составила 1952,5 пг/мл. На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев медиана NT-proBNP составила 421,5 пг/мл. Таким образом, отмечено снижение медианы NT-proBNP на 1531 пг/мл ($\Delta = -78\%$). (Рисунок 8).

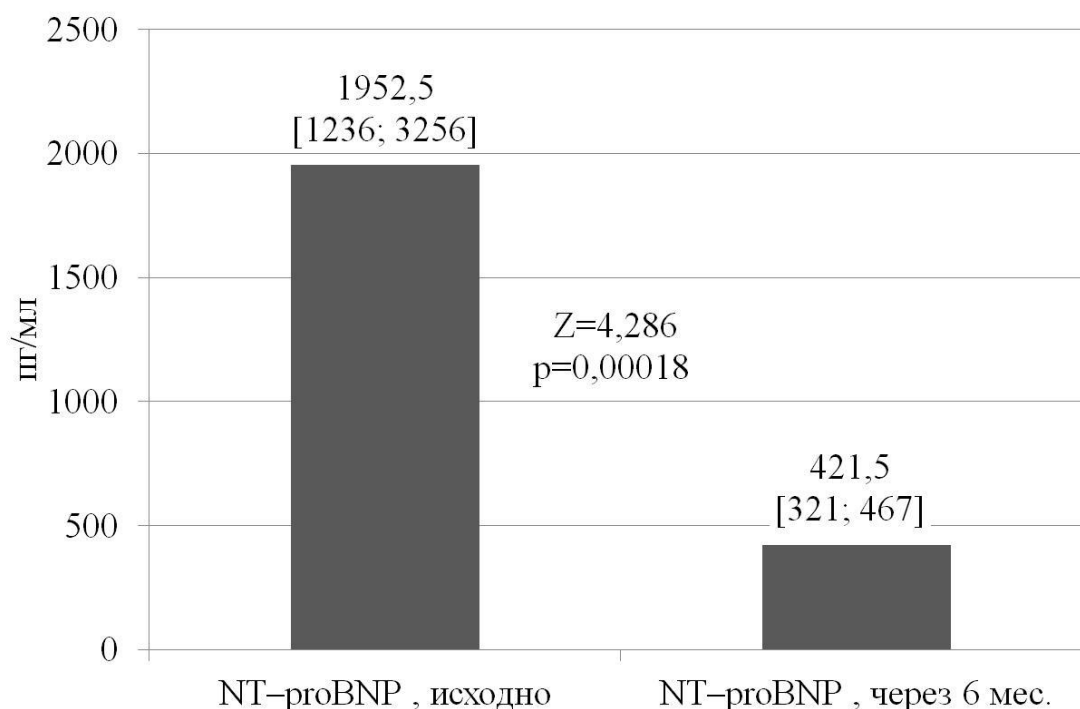


Рисунок 8 – Динамика NT-проBNP на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Примечания:

NT-проBNP, исходно — уровень концевого фрагмента натрийуретического пептида на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

NT- проBNP, через 6 мес. — уровень концевого фрагмента натрийуретического пептида на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Резюме

При анализе динамики изменения показателей сигнал-усредненной ЭКГ на фоне стандартной терапии ХСН с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг в течение 6 месяцев выявлена положительная тенденция в виде уменьшения QTc, TotalQRS, RMS40 и LAS40, однако статистически значимое снижение отмечено только по показателям QTc ($p=0,001$) и TotalQRS ($p=0,049$). Стандартная терапия ХСН без дапаглифлозина на протяжении 6 месяцев не привела к значимому

снижению частоты регистрации ППЖ. При этом у пациентов с включенным в терапию дапаглифлозином 10 мг выявлено статистически значимое снижение частоты регистрации поздних потенциалов желудочков. Также на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6-и месяцев доказан функциональный прогресс хронической сердечной недостаточности, в результате чего статистически значимо возросло количество пациентов с II ФК по NYHA на 19 % ($\chi^2=16,2$, $p=0,0001$), соответственно, снизился процент пациентов, имеющих III ФК по NYHA на 20% ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), доля пациентов, имеющих IV функциональный класс по NYHA статистически значимо уменьшилась на 18% ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$). У пациентов с отсутствием поздних потенциалов желудочков на фоне включения в лечение дапаглифлозина 10 мг статистически значимое улучшение отмечено лишь для II функционального класса ХСН по NYHA, то есть в группе с ППЖ «-» более значимо увеличилась доля пациентов со II функциональным классом, против группы пациентов с признаком ППЖ «+» ($\chi^2=4,27$, $p=0,038$). Количество пациентов, относящихся к подгруппам III и IV функционального класса ХСН по NYHA и отсутствием признака ППЖ в целом, более выраженно уменьшилось, против подгрупп пациентов с наличием признака ППЖ. Однако сравнение выраженности динамического снижения долей пациентов соответствующих подгрупп функциональных классов ХСН в зависимости от наличия или отсутствия признака ППЖ статистической значимости не показало. Неразрывно вышеописанным исследованиям сопутствовал анализ структурно-функциональных показателей миокарда и биомаркера сердечной недостаточности NT-proBNP, показавший положительную динамику в виде статистически значимого уменьшения КДР и КДО левого желудочка, увеличение фракции выброса левого желудочка, статистически значимое снижение среднего давления в легочной артерии. Кроме того, на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев медиана NT-proBNP снизилась до 1531 пг/мл ($\Delta=-78\%$, $p=0,00018$).

3.4. Динамика нарушений ритма сердца на фоне включения в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина в течение 6 месяцев

Учитывая выявленное положительное электрофизиологическое воздействие по данным сигнал-усредненной ЭКГ, стандартной ЭКГ в 12 отведениях проведена динамическая оценка эктопической активности миокарда предсердий и желудочков на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении шести месяцев. Оценена наджелудочковая экстрасистолия. Средняя частота наджелудочковой экстрасистолии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности исходно составила 831,1/сутки. На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев средняя частота наджелудочковой экстрасистолии составила 295,7/сутки. Таким образом, отмечено снижение наджелудочковой экстрасистолии на 535,4/сутки ($\Delta = -64,4\%$). Учитывая непараметрическое распределение данного показателя, данные представлены в виде медианы и квартилей на Рисунке 9. При проведении анализа желудочковой экстрасистолии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности исходно среднее количество желудочковых экстрасистол составило – 1583,2 за сутки, а на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев – 879,7 за сутки.

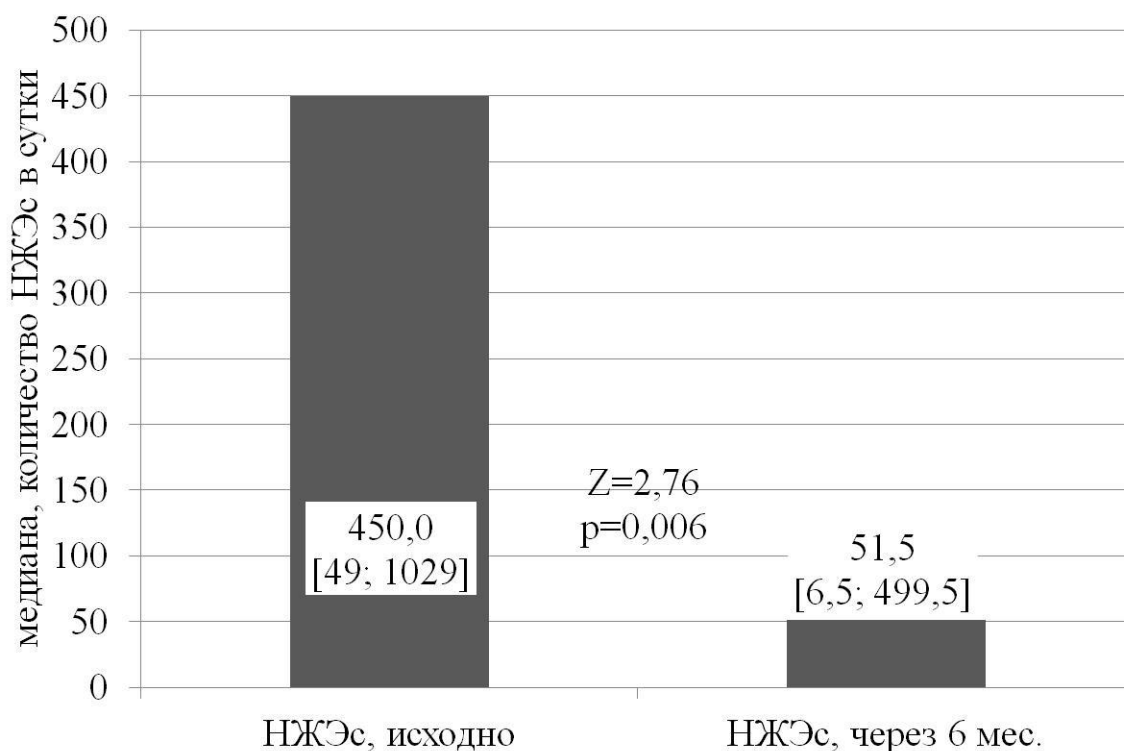


Рисунок 9 – Динамика частоты наджелудочковой экстрасистолии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Примечания:

НЖЭС, исходно — медиана наджелудочковой экстрасистолии за сутки на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

НЖЭС, через 6 мес. — медиана наджелудочковой экстрасистолии за сутки на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Таким образом, отмечено снижение средней частоты желудочковой экстрасистолии на 703,5/сутки ($\Delta=44,4\%$). По причине непараметрического распределения принято решение отказаться от подсчета средних значений ввиду большого разброса показателей от средних значений в дальнейшем. Проведена оценка медианы желудочковой экстрасистолии.

Получены следующие результаты: медиана желудочковой экстрасистолии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности исходно составила 388,5/сутки. На фоне стандартной терапии хронической сердечной

недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев медиана желудочковой экстрасистолии составила 115,0/сутки (Рисунок 10).

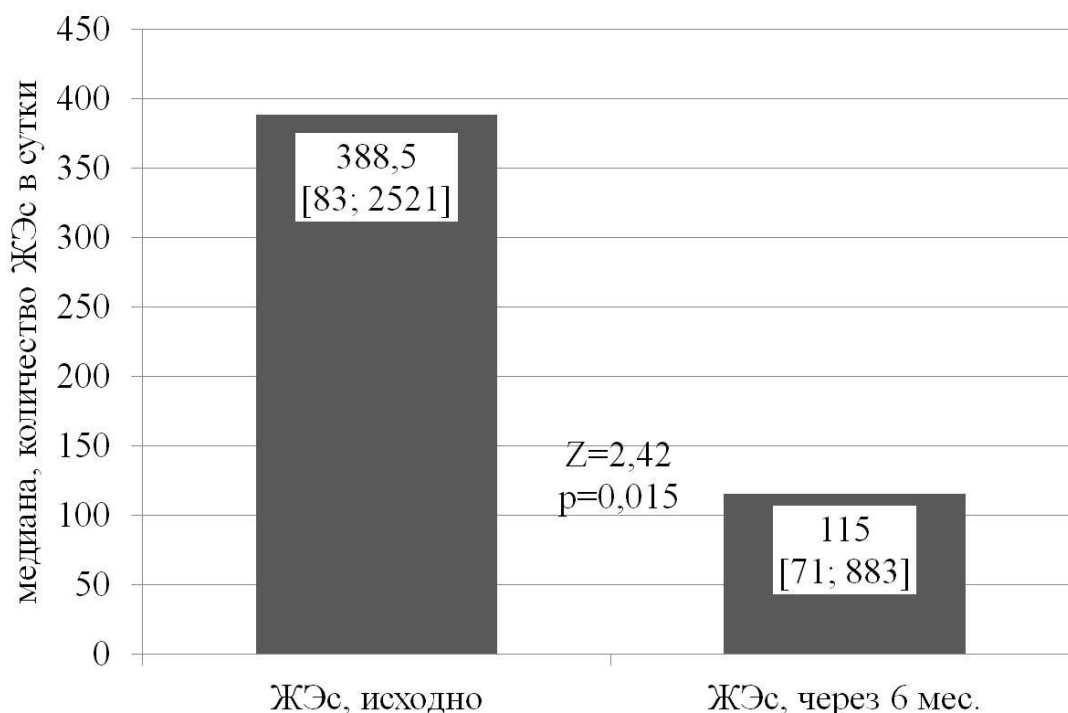


Рисунок 10 – Динамика частоты желудочковой экстрасистолии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев

Примечания:

ЖЭс, исходно — медиана желудочковой экстрасистолии за сутки на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности;

ЖЭс, через 6 мес. — медиана желудочковой экстрасистолии за сутки на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев.

Далее было принято решение подсчитать количество пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию. Критерием частой желудочковой экстрасистолии приняли количество желудочковых экстрасистол 1000 и более за сутки. Исходно частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 32 пациентов (28,5%). На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев

частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 12 пациентов (12,9 %). Таким образом, отмечается снижение доли пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию на 15,6%. Это снижение оказалось статистически значимым по критерию $\chi^2=7,4$ ($p=0,007$) (Рисунок 11). При этом в группе пациентов не получавших терапию с дапаглифлозином 10 мг, снижение частоты регистрации желудочковой экстрасистолии было не значимо ($\chi^2=1,58$ ($p=0,21$)) (Рисунок 11).

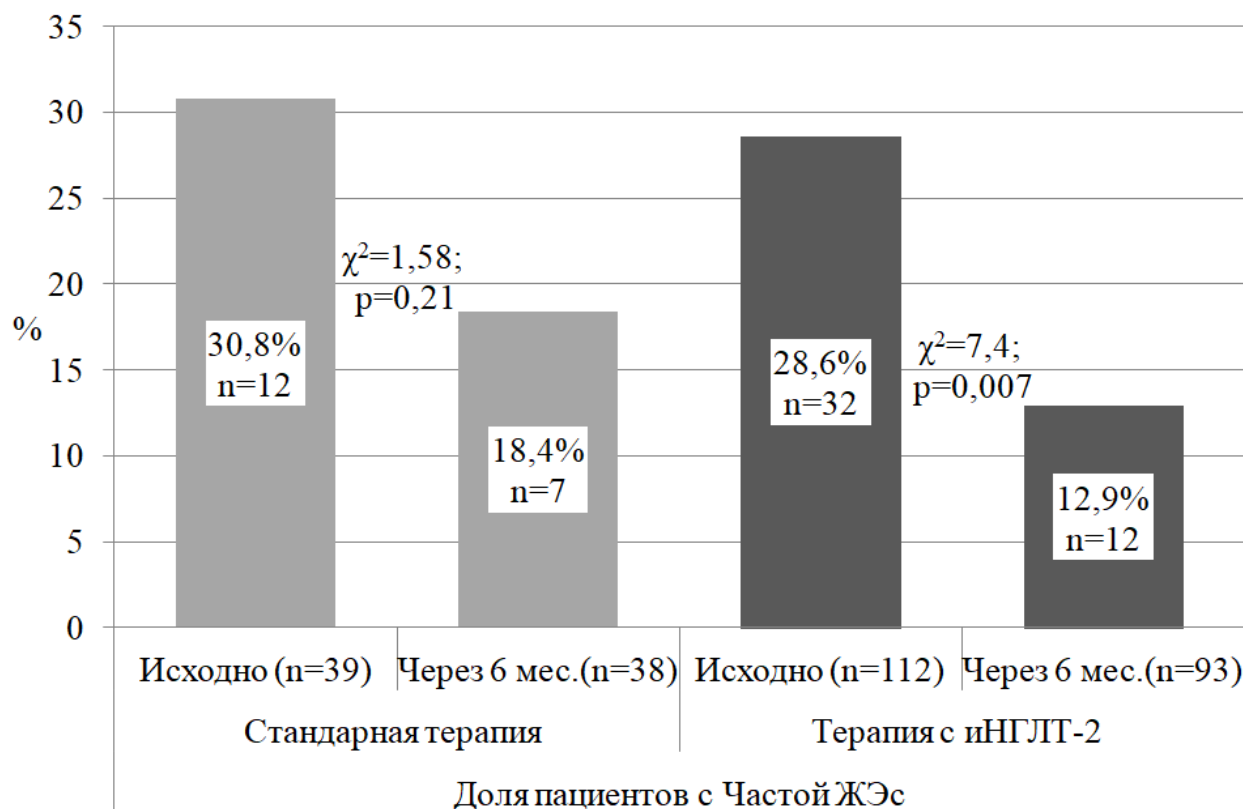


Рисунок 11 – Динамика доли пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение шести месяцев

Далее был проведен анализ количества пациентов, имеющих эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Исходно эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии выявлены у 34 пациентов (30,3%). На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на протяжении 6 месяцев частая желудочковая экстрасистолия выявлена у 16 пациентов (17,2%). Таким образом,

отмечается снижение доли пациентов, имеющих эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии на 13,1%. Это снижение оказалось статистически значимым по критерию $\chi^2=4,77$ ($p=0,03$) (Рисунок 12). При этом у пациентов без включения в терапию дапаглифлозина также отмечалось снижение частоты регистрации Неустойчивой желудочковой тахикардии с 33,3% до 21,1%, однако снижение было статистически не значимо ($\chi^2=1,46$ ($p=0,23$)) (Рисунок 12).

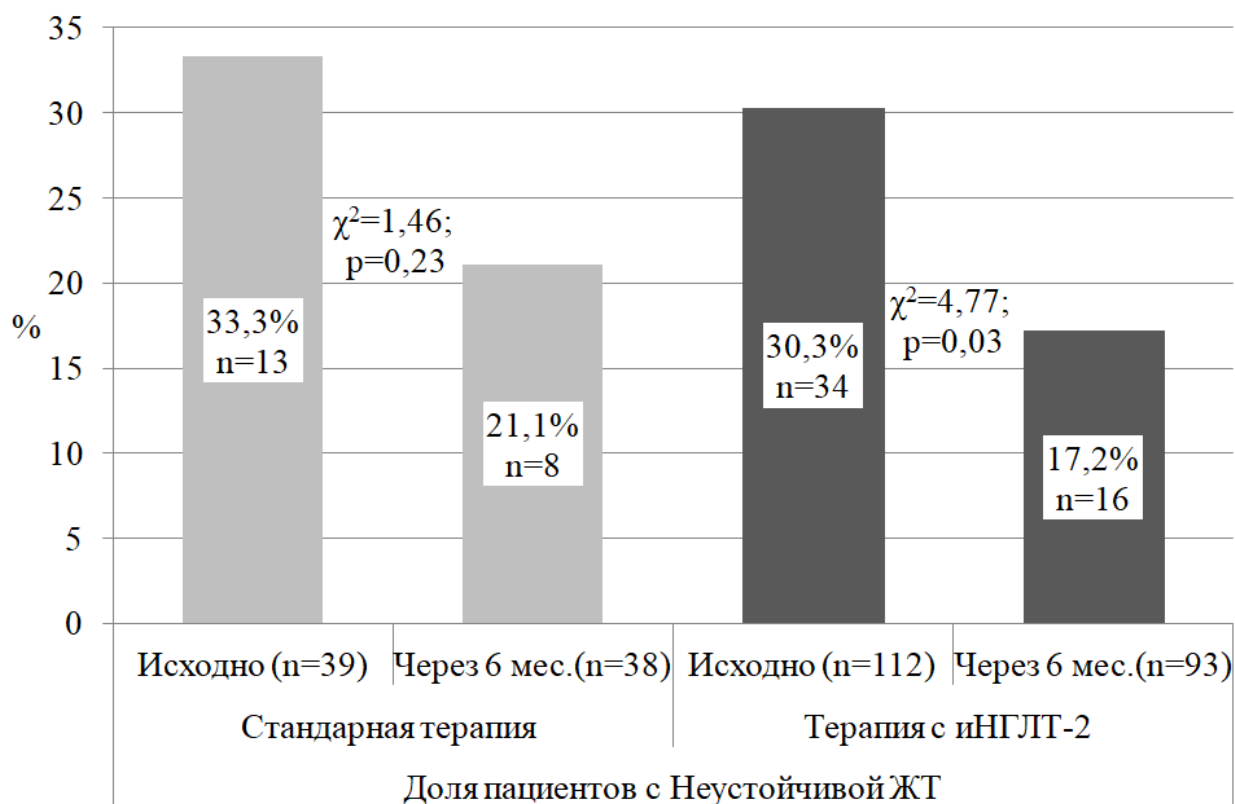


Рисунок 12 – Динамика доли пациентов, имеющих эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 в течение 6 месяцев

На основании программы ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)» был проведен расчет возникновения эпизодов ЖТ у всех пациентов исходно и через 6 месяцев терапии с дапаглифлозином, результаты представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с ХСНнФВ на фоне стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев

Показатели	Исходно, (n=112)	Через 6 месяцев лечения, (n=93)	p
Риск возникновения ЖТ, Ме[Q1;Q3]	0,07 (0,03; 0,92)	0,05 (0,02; 0,25)	U = 4278 p = 0,045*
Число пациентов с риском ЖТ ≥50%	42 (37,5%)	21 (22,6%)	χ2=5,31 p=0,022*
Число пациентов с риском ЖТ <50%	70	72	
Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)			

Исходно у пациентов при включении в исследование рассчитанный риск возникновения ЖТ был от 0,01 (1%) до 1,0 (100%), а после 6 месяцев терапии с включением дапаглифлозина 10 мг – от 0 (0%) до 1,0 (100%). При этом медиана исходно была 0,07 (7%) (среднее значение — 37,6%), а через 6 месяцев терапии с включением дапаглифлозина 10 мг – медиана риска ЖТ — 0,05 (5%) (среднее значение – 24,4%), снижение имело статистическую значимость (Таблица 23). Также отмечается статистически значимое снижение доли пациентов с риском возникновения ЖТ $\geq 50\%$ на фоне терапии дапаглифлозином (таблица 23).

Резюме

Положительное электрофизиологическое влияние стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев по данным сигнал-усредненной ЭКГ, стандартной ЭКГ в 12 отведениях закономерно привело к снижению эктопической активности миокарда предсердий и желудочков. Доказано снижение эктопической активности миокарда предсердий и желудочков, а именно: статистически значимо уменьшились медиана наджелудочковой экстрасистолии (p=0,0007), медиана желудочковой экстрасистолии (p=0,0001), статистически значимо снизилась доля пациентов с частой желудочковой экстрасистолией (p=0,006) и доля пациентов с

эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии ($p=0,02$).

3.5. Клинические примеры

Данные представленного клинического исследования очень заманчиво отражают выявленные положительные закономерности течения аритмогенеза на фоне сердечной недостаточности у большинства пациентов. Однако приходилось сталкиваться и со сложными клиническими случаями, трактовка результатов которых характеризовалась многогранностью и порой могла быть неоднозначной. Исходно было обследовано 112 пациентов. Через 6 месяцев стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг было обследовано 93 пациента. 19 пациентов выбыли из исследования в связи со следующими причинами: 3 пациента умерли (1 пациент умер не дождавшись трансплантации донорского сердца, 2 пациентов, имевших многососудистое стеноокклюзирующее поражение коронарных артерий и которым было отказано в оперативном лечении ввиду высокого периперационного риска, умерли дома внезапно), 1 пациенту проведена ортотопическая трансплантация сердца, 9 пациентам выполнено аорто-коронарное шунтирование с благоприятным исходом, 6 пациентам выполнено стентирование коронарных артерий.

Некоторые сложные клинические случаи хотелось бы представить в настоящей диссертационной работе.

Клинический пример № 1 о применении дапаглифлозина в составе стандартной терапии сердечной недостаточности, успешном воздействии на аритмогенез и в целом на течение сердечной недостаточности морфологически и иммунологически доказанного миокардита на фоне 12-месячного эпизода отмены специфической терапии миокардита и антиаритмической терапии.

Пациентка К., 53 года, находится под наблюдением и на лечении с июля

2019 г. Дебют обращений пациентки к кардиологу связан с появлением жалоб на одышку при умеренных физических нагрузках, эпизодов учащенного сердцебиения ритмичного и неритмичного характера продолжительностью до 10-15 минут, купирующихся самопроизвольно, умеренные жгучие боли в загрудинной области, возникающие вне связи с физической нагрузкой после перенесенного затяжного трахеобронхита в мае 2019 г. В июле 2019 г. с предполагаемым диагнозом «миокардит» пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение Ульяновской Областной клинической больницы. По данным Д-ЭХО-КС 13.07.2019 г: ЛП 64 мм, объем ЛП 104 мл, КДР ЛЖ 65 мм, КДО ЛЖ 212 мл, ФВ 37%, диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ. 15.07.2019 г проведена коронароангиография – коронарные артерии интактны, данных за ишемическую болезнь сердца не получено. ЭКГ от 13.07.2019г: ритм синусовый, нормальное положение ЭОС, ЧСС 60 в минуту, PR 158 мсек, QRS 106 мсек, QT/QTc 422/426 мсек, снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях (максимальная амплитуда 5 мм), уплощенные (неглубокие отрицательные) зубцы Т в нижних отведениях, V4 – V6. При проведении ХМ – ЭКГ от 14.07.2019 г.: весь период наблюдения синусовый ритм, отмечались желудочковые нарушения ритма сердца в виде частой одиночной и парной желудочковой экстрасистолии (12430/сутки), частых пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии (8786/сутки). В связи с обострением хронического бронхита в мае 2019 г. и дебютом проявлений с этого времени сердечной недостаточности состояние расценено как вероятный миокардит с развитием дилатации камер сердца и сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Назначена терапия: беталок зок 25 мг/сутки, розувастатин 10 мг/сутки, кордарон 400 мг/сутки. Специфическая терапия миокарда не инициировалась в связи с отсутствием достоверной верификации диагноза миокардита и запланированной последующей срочной госпитализацией в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России для верификации диагноза (проведение иммунологических исследований, биопсии миокарда). В октябре 2019 г. во время госпитализации в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России проведено

дообследование, в результате чего выявлены следующие отклонения: повышение титра антител к антигенам ядерных кардиомиоцитов 1:80 (в норме нет), антител к антигенам эндотелия 1:160, антител к антигенам кардиомиоцитов 1:80, антител к антигенам гладкой мускулатуры 1: 320, антител к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:80 (в норме 1:40). Проведена биопсия миокарда 19.10.2019 г.: выполнена биопсия из двух участков миокарда правого желудочка. При исследовании биоптатов миокарда методом ПЦР генома вирусов герпетической группы (1,2,6 типов, цитомегаловируса, Эпштейна – Барра, variacella zoster), парвовируса В 19, аденовирусов не выявлено. Морфологическое исследование субэндокардиальных участков свободной стенки правого желудочка: эндокард тонкий, кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, некоторые со сморщенными ядрами, интерстиций неравномерно расширен, с очагами периваскулярного склероза, отеком, содержит лимфо-гистиоцитарную инфильтрацию (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения при большом увеличении). Заключение: хронический инфекционно-аллергический миокардит с признаками активности.

Таким образом, хорошая переносимость физических нагрузок на протяжении предшествующих лет, относительно поздний для первичной кардиомиопатии возраст дебюта заболевания, острое начало заболевания, четкая связь одышки с симптомами ранее перенесенной респираторной инфекции (затяжной кашель без лихорадки), диффузное снижение сократимости миокарда и дилатация левых камер сердца, появление частой желудочковой эктопии, неспецифические изменения Т на ЭКГ, неизмененные КА по данным КАГ, данных биопсии миокарда и исследования уровня антикардиальных антител свидетельствовали в пользу хронического лимфоцитарного миокардита с признаками активности. С 29.10.2019 г. начата иммуносупрессивная терапия метипредом 24 мг в сутки в сочетании с микофенолата мофетилем (майфортик 360мг*2 р/день) с удовлетворительной переносимостью. Также продолжена стандартная терапия сердечной недостаточности, антиаритмическая терапия (амиодарон 200 мг/сутки, диувер 5 мг/сутки, верошпирон 50 мг/сутки,

периндоприл 5 мг/сутки, бисопролол 5 мг/сутки). При ХМ — ЭКГ, проведенном на фоне насыщения амиодароном в сочетании с метапрололом 50 мг регистрировались около 800 желудочковых экстрасистол в сравнении с 13.430 исходно, сохранялись редкие эпизоды неустойчивой ЖТ — до 3-х эпизодов/сутки (до 5 комплексов QRS). После выписки пациентка принимала метипред 12 мг/сутки с постепенным уменьшением дозы по схеме, микофенолата мофетил 180 мг по 4 таб. утром и 4 таб. вечером (1440 мг/сутки), амиодарон 200 мг/сутки, торасемид 10 мг/сутки, верошпирон 50 мг/сутки, периндоприл 5 мг/сутки, конкор 5 мг/сутки, нольпаза * 2р/день.

Далее до января 2021 г. пациентка на диспансерные осмотры не являлась. С весны 2020 г. неоправданно был отменен микофенолата мофетил, с конца 2021 года так же неоправданно отменен и метипред. В январе 2021 г. в связи с развитием амиодарон - индуцированного тиреотоксикоза (снижение уровня ТТГ до 0,016 мЕд/л, Т4 св 36,1 пмоль/л), проводилось лечение тирозолом с исходом в гипотиреоз, кордарон отменен. Терапия стероидами не возобновлялась, ХМ–ЭКГ на фоне коррекции тиреоидного статуса и отмены амиодарона не проводилось. В феврале – марте 2021 г. перенесла COVID–19 в легкой форме, после чего отметила нарастание одышки, заметное снижение толерантности к физическим нагрузкам. В марте 2021 г. пациентка обратилась к кардиологу Ульяновской областной клинической больницы, при обследовании были выявлены признаки декомпенсации сердечной недостаточности, в связи с чем проводилось стационарное лечение в областной клинической больнице г. Ульяновска. В ходе обследования и лечения диагностировано обострение хронического миокардита, что подтверждалось высоким титром антикардиальных антител и могло быть обусловлено несколькими факторами – неоправданной отменой базисной терапии, тиретоксическим поражением миокарда, коронавирусной инфекцией. При эхокардиографии отмечена некоторая отрицательная динамика в виде нарастания дилатации левых отделов сердца, ФВ снижена до 38%, МР прежняя (I-II степени). N-концевой фрагмент пропептида натрийуретического пептида В-типа от 05.03.2021 г.: 4382 пг/мл (N менее 287). В марте 2021 г. пациентка была включена

в настоящее исследование. На момент включения пациентки в исследование состояние расценивалось как средней тяжести, отмечались признаки застоя крови по большому и малому кругу кровообращения. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составляла 325 метров. При оценке состояния здоровья по шкале EQ-5D субъективно состояние здоровья пациентка оценила на 50%. В результате проведения монреальского теста для выявления когнитивных дисфункций выставлено 28 баллов. При проведении лабораторных общеклинических исследований крови отклонений от нормы не выявлено. При иммунологическом исследовании крови от 16.03.2021 г. ТТГ 32,6 мкМЕ/мл, Т4 св 2,46 пмоль/л, назначена терапия Л-тироксином в дозе 25 мкг/сутки с последующей отменой препарата в мае 2021 г. в связи с нормализацией уровня ТТГ. При Д-ЭХО КС от 20.03.2021г.: КДР 66 мм, КДО 223 мл, МР 1 -2 ст, ФВ 38 %. При КТ ОГК 20.03.2021 г. без очаговых и инфильтративных изменений, признаки застоя в малом круге кровообращения. Показатели сигнал-усредненной ЭКГ от 21.03.21 г.: Tot QRS 126 мс, RMS 40 — 12 мкВ, LAS 40 — 44 мс, Std QRS — 107 мс. Продолжена терапия сердечной недостаточности: периндоприл 2 мг, бисопролол 5 мг, верошпирон 50 мг, диувер 5 мг, включен в терапию дапаглифлозин 10 мг/сутки. На фоне стандартной терапии сердечной недостаточности с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг/сутки в течение месяца при суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру от 15.04.2021 г.: ритм синусовый со средней ЧСС днем 82 в мин., средняя ЧСС ночью 67 в мин. Одиночные ЖЭс – 3747, парные ЖЭс - 91, групповые ЖЭс - 15, одиночные НЖЭс — 81, групповые НЖЭс — 3, пробежек неустойчивой ЖТ не зарегистрировано.

В апреле 2021 г. пациентка была вновь госпитализирована в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России для решения вопроса о необходимости возобновления кардиотропной терапии. При обследовании антикардиальных антител выявлено: повышение титра антител к антигенам ядер кардиомиоцитов 1:320, антител к антигенам гладкой мускулатуры 1:160. Базисная терапия возобновлена (метипред 16 мг, микофенолата мофетил 2 г/сутки). В связи с развитием сухого кашля престариум заменен на лозартан, который затем

заменен на юпериио 200 мг/сутки, в дальнейшем из-за тенденции к гипотонии доза уменьшена до 150 мг/сутки. Продолжена терапия бисопрололом 5 мг/сутки, верошпироном 50 мг/сутки, диувером 5 мг/сутки, форсига 10 мг/сутки. По данным обследования в мае 2022 г на фоне продолжающейся вышеописанной терапии при исследовании крови отмечался повышенный титр антикардиальных антител (антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов 1:160, антитела к антигенам гладкой мускулатуры 1: 160). При Д-ЭХО-КС отмечена положительная динамика в виде нарастания ФВ до 47 %, сокращения размеров левых камер сердца. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру выявлено около 7500 желудочковых экстрасистол. Терапия амиодароном не возобновлялась. В течение 2023 года так же проводилось наблюдение за пациенткой, терапия продолжалась в прежнем объеме.

Планово обследовалась в ГУЗ УОКБ в апреле 2024 г. Состояние пациентки оценено как удовлетворительное, клинически хроническая сердечная недостаточность оценена состоянием компенсации. При проведении теста би минутной ходьбы пройденная дистанция составляет 580 метров. При оценке состояния здоровья по шкале EQ-5D субъективно состояние здоровья пациентка оценила на 85%. В результате проведения Монреальского теста для выявления когнитивных дисфункций выставлено 30 баллов. Эхокардиография от 04.04.2024 г.: Левый желудочек: КДР 59 мм, МЖП 0,9 см, ЗСЛЖ 0,7 см. Систолическая функция ЛЖ (по Симпсону): КДО 127 мл, КСО: 64 мл. ФВ: 50 %. Зоны асинергии: нет. Аорта утолщена. Восходящий отдел аорты: 2,8 см. Левое предсердие: 61 мл. Правое предсердие: объем 30 мл. Правый желудочек: средний размер — 2,7 см. Диастолическая функция ЛЖ нарушена. Е: 64 см/с. А: 68 см/с. Е/А(N — 1): 0,9. Emed: 8,1 см/с. E/med: 7,8. Elat: 7 см/с 9 см/с Е/Е: 8,4. Легочной гипертензии нет. Систолическое давление в ЛА 27 мм рт. ст.. НПВ не расширена. На вдохе спадается более 50%. Перикардального выпота нет. Локальная сократимость левого желудочка не нарушена. Глобальная сократимость ЛЖ незначительно снижена МР 2 ст., ТР 1 ст, ЛР 1 ст.

При ХМ-ЭКГ 05.04.24 г.: синусовый ритм. ЧСС днем 50-106 уд/мин

(средняя 64 уд/мин), ночью 48-89 уд/мин (средняя 55 уд/мин). Наджелудочковые экстрасистолы: всего 236, 9 куплетов, 1 эпизод бигеминии. 1100 политопных желудочковых экстрасистол 4 морфологий, 21 куплет, 183 эпизода бигеминии, 91 тригеминии, пробежек ЖТ не отмечено. При обследовании NT-pro BNP 338 пг/мл (N менее 287). Анализ крови на антикардиальные антитела от 06.03.2024 г: антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов 1:80 (норма: нет), антитела к антигенам эндотелия (титр АТ 1:40), антитела к антигенам кардиомиоцитов 1: 80 (титр антител 1:40), антитела к антигенам гладкой мускулатуры 1:160 (титр АТ 1:40), антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:160 (титр АТ 1:40).

ЭКГ от 04.03.24 г.: ритм синусовый. ЧСС 57 уд/мин, э.о.с. нормальная. Вольтаж QRS снижен. PR 157 мс, QRS 100 мсек, QT 459 мсек, QTс 440 мсек. Данные сигнал-усредненной ЭКГ от 05.03.24: Tot QRS — 81 мс, RMS40 — 24 мкВ, LAS40 — 38 мс, Std QRS — 106 мс. Таким образом, согласно показателям СУ ЭКГ – ППЖ не зарегистрированы. N–концевой фрагмент пропептида натрийуретического пептида В – типа от 05.03.2024 г: 338 пг/мл (N менее 287). Анализ крови на антикардиальные антитела от 06.03.2024 г.: антитела к антигенам ядерных кардиомиоцитов 1:80 (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия 1:80, антитела к антигенам кардиомиоцитов 1:80, антитела к антигенам гладкой мускулатуры 1:160, антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:160 (в норме 1:40).

Продолжена ранее подобранная кардиотропная терапия метипредом 4 мг, микофенолата мофетилом 500 мг*2р/сутки. Также продолжена стандартная терапия хронической сердечной недостаточности с включением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов (дапаглифлозин 10 мг /сутки).

Результаты динамического наблюдения и основных инструментальных исследований представлены в таблицах 24, 25, 26, 27.

Таблица 24 – Параметры Д-ЭХО-КС и результатов ХМ-ЭКГ

Параметры	2019 г	2021 г	2022 г	2023 г	2024 г
ПП, мл	45	43	37	45	30
ПЖ, мм	27	24	27	24	27
ЛП, мл	104	70	72	36	61
Среднее Р в ЛА, мм рт. ст.	12,5	12,6	12,0	12,1	12,4
КДР ЛЖ, мм	65	66	63	59	59
КДО ЛЖ, мл	212	223	202	173	127
ФВ, %	37	38	47	45	50
MR	3	1-2	3	2	2
НЖЭс/сут	1230	81		32	236
ЖЭС/сут	13430	859	7500	7441	1100
ЖТ/сут	8786	0	0	0	0

Примечания:

1. Д-ЭХО-КС – доплерэхокардиоскопия,
2. ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы,
3. ПП, мл — объем правого предсердия,
4. ПЖ, мм — размер правого желудочка,
5. ЛП, мл — объем левого предсердия,
6. Среднее Р в ЛА, мм. рт. ст. — среднее давление в легочной артерии мм. рт. ст.,
7. КДР ЛЖ, мм — конечно-диастолический размер левого желудочка,
8. КДО ЛЖ, мл — конечно-диастолический объем левого желудочка,
9. ФВ, % — фракция выброса левого желудочка,
10. MR — митральная регургитация,
11. НЖЭс/сутки — количество наджелудочковых экстрасистол за сутки,
12. ЖЭС/сутки — количество желудочковых экстрасистол за сутки,
13. ЖТ/сутки — количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки

Таблица 25 – Динамическая оценка показателей функционального состояния пациентки

Показатели	2021 год	2024 год
Тест 6-минутной ходьбы, м	325	580
EQ – 5 D, %	50	85
Монреальская шкала, баллы	28	30

Таблица 26 – Динамическое исследование антикардиальных антител

Показатели	2019 год	2021 год	2022 год	2024 год
Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (N: нет)	1:80	1:320	1:160	1:80
Антитела к антигенам эндотелия (N: нет)	1:160			1:80
Антитела к антигенам кардиомиоцитов (N: нет)	1:80			1:80
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры (N: нет)	1:320	1:160	1:160	1:160
Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца (N 1:40)	1:80			1:160

Таблица 27 – Динамическое исследование показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы

Показатели	Исходно (2021 г.)	Через 6 месяцев лечения	2024 г.
Total QRS, мс	126	93	81
RMS40, мкВ	12	21	24
LAS40, мс	44	38	38
Std QRS, мс	107	106	106

Резюме

Таким образом, в результате анализа данного клинического случая лечения хронического миокардита с развитием хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса на фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в терапию дапаглифлозина отмечено отчетливое положительное влияние на аритмогенез течения миокардита, и это стало отчетливо ясно в период времени необоснованной отмены кардиотропной терапии в 2021 г. практически на 12 месяцев. Суждение о преимущественной клинической

эффективности базисной терапии миокардита (метипред и микофенолата мофетил) в данном клиническом случае ставится под сомнение ввиду сохранения за весь период наблюдения значительно повышенных титров антикардиальных антител (антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов 1:80, антитела к антигенам кардиомиоцитов 1:80, антитела к антигенам гладкой мускулатуры 1:160). Проявления положительного влияния на аритмогенез при отсутствии возобновления кардиоторопной терапии миокардита заключались прежде всего в уменьшении желудочковой экстрасистолии до 859 ЖЭС/сутки, исчезновении эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и поздних потенциалов желудочков, несмотря на сохраняющееся значительное снижение фракции выброса ЛЖ 38% (37% в 2019 г.) и дилатации левого желудочка (КДР ЛЖ 65 мм в 2019 г., 66 мм в 2021 г.). Данный анализ заставляет задуматься о возможном положительном влиянии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов на течение миокардита, и это направление в изучении класса ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов выглядит весьма перспективным. Значительное уменьшение желудочковой эктопической активности позволяет и в настоящее время воздерживаться от специальной антиаритмической терапии амиодароном.

На сегодняшний день сведения о влиянии ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов в литературных источниках очень ограничены. Имеются данные лишь одного небольшого исследования о влиянии ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина на воспаление миокарда в экспериментальном аутоиммунном миокардите. В этой работе лечение канаглифлозином заметно ослабило воспаление сердца и улучшило функцию сердца у мышей с экспериментальным аутоиммунным миокардитом, индуцированным пептидами с тяжелой цепью α -миозина, что свидетельствует о том, что канаглифлозин может быть ценным препаратом для лечения миокардита [193].

Клинический пример № 2, свидетельствующий о далеко запущенной стадии хронической сердечной недостаточности на фоне дилатационной кардиомиопатии с исходно неоправданно длительно отсутствующей стандартной терапией сердечной недостаточности и об отсутствии эффективности комбинированной

терапии сердечной недостаточности с включением дапаглифлозина 10 мг на аритмогенез и на течение сердечной недостаточности.

Пациент Г., 43 года.

Пациент считает себя больным с января 2015 г., когда при диспансеризации на ЭКГ выявлена патология (полная блокада правой ножки пучка Гисса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гисса). Рекомендована госпитализация в кардиологический стационар для обследования, однако пациент ввиду хорошего самочувствия от госпитализации отказался. В мае 2015 г. выполнена Д-ЭХО-КС, по данным которой выявлено снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 48%), тромб в верхушке левого желудочка. Кардиологом назначена терапия: варфарин, беталок, аторис, верошпирон, оmez. Лекарственную терапию принимал исправно, регулярно контролировал МНО, наблюдался у кардиолога по месту жительства, регулярно выполнял Д-ЭХО-КС. В 2017 г. ввиду хорошей переносимости физической нагрузки, отсутствия отрицательной динамики по данным Д-ЭХО-КС прекратил посещение кардиолога.

С 12.04.22 г. по 01.05.22 г. находился на стационарном лечении в ГУЗ УОКБ с декомпенсацией сердечной недостаточности и явлениями застоя крови по большому и малому кругу кровообращения. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составляла 150 метров. При оценке состояния здоровья по шкале EQ-5D субъективно состояние здоровья пациент оценил на 70%. В результате проведения Монреальского теста для выявления когнитивных дисфункций выставлено 28 баллов. Проведены обследования. ЭКГ 12.04.22 г.: синусовый ритм, ЧСС 104 в мин, ПБПНПГ, БПВЛНПГ. Допплер ЭХО-КС 12.04.22 г.: Клапаны сердца ТР — 3 ст. МР — 3 ст. Правые отделы сердца: ПЖ 34 мм. ПП 47*46 мм. Систолическое давление в ЛА по ТР 86 мм рт.ст. Аорта 31 мм в восходящем отделе. АК 15 мм. Максимальный трансаортальный градиент — 5,6 мм рт. ст., скорость — 1,1 м/сек. Левое предсердие 56*66*56 мм. Левый желудочек шарообразной формы, дилатация полости. Морфометрия: КДР 86 мм, КСР 73 мм, КДО 407 мл, КСО 278 мл, УО 129 мл, ФВ 32%, ФУ 16%. МЖП в диастолу — 8 мм. ЗСЛЖ в диастолу — 8 мм. Контрактильность миокарда резко снижена.

Диастолическая функция нарушена по типу: ограниченного наполнения. В перикарде небольшое количество жидкости. Диффузная гипокинезия миокарда наиболее выраженная в боковой и перегородочной стенках. НПВ – 14 мм, коллабирует менее 50%. В НПВ эффект спонтанного контрастирования. КТ ОГК 12.04.22 г.: В верхней доле левого легкого выявляются участки снижения пневматизации легочной ткани. В правой плевральной полости определяется жидкость объемом около 520 мл в левой около 70 мл. Легочный рисунок усилен. Плеврокостальные, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон. КТ признаки двустороннего гидроторакса, левосторонней верхнедолевой пневмонии. Суточный мониторинг ЭКГ 19.04.22 г.: В течение мониторирования наблюдался синусовый ритм со средней частотой 78 уд/мин (от 60 до 99). АВ-проведение в норме. Зарегистрирована единичная желудочковая эктопическая активность в виде одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол в количестве 1 в час; неустойчивый пароксизм мономорфной желудочковой тахикардии (из 3-х комплексов) с ЧСС до 160 уд/мин продолжительностью 1 сек. Зарегистрирована наджелудочковая эктопическая активность, в виде одиночных и групповых экстрасистол в количестве 55 в час (1% комплексов); неустойчивые пароксизмы наджелудочковой тахикардии (2 эпизода) с ЧСС до 121 уд/мин общей длительностью 6 с. Зарегистрировано 2 эпизода комбинации желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, ПБПНПГ. Значимые изменения ST-T не зарегистрированы при недостижении субмаксимальной. Средний скорректированный QT интервал за сутки 535 мс (от 501 до 578 мс). Зарегистрировано значительное удлинение скорректированного QT — интервала (510 мс и выше в течение 1195 мин.). Данные сигнал-усиленной ЭКГ от 16.04.22: Tot QRS 226 мс, RMS40 — 0 мкВ, LAS40 — 0 мс, Std QRS — 132 мс. Уровень NT-proBNP 17.06.22 г: 3684 пг/мл.

Коронароангиография 22.04.22 г.: патология коронарных артерий не выявлена. Подтвержден клинический диагноз: Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана 3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2-3 ст. Высокая легочная гипертензия. ХСН II Б с нФВ

(37%), 3-4 ФК. Двусторонний гидроторакс. Тромб верхушки ЛЖ. Внебольничная левосторонняя застойная пневмония (по КТ от 12.04.22 г.). Желудочковая экстрасистолия. Проведено лечение: карведилол 12,5 мг/сутки, эплеренон 50 мг/сутки, дапаглифлозин 10 мг/сутки, торасемид мг/сутки, варфарин 5 мг/сутки, валсартан 100 мг/сутки, цефтриаксон 2,0 в/в струйно * 1р/сутки №10, клексан 0,7 *2 р/ день п/к до достижения целевого МНО, азитромицин 500 мг в/в капельно № 10, фуросемид 40 мг/сутки дробно, дофамин дозатором. На фоне терапии состояние с умеренной положительной динамикой, пациент выписан в стабильном состоянии.

Документы пациента рассмотрены на телемедицинской консультации с докторами ФГБУ НМИЦ ТИО им. Ак. В.И. Шумакова, рекомендовано проведение дообследования с последующей госпитализацией в ФГБУ НМИЦ ТИО им. Ак. В.И. Шумакова. Повторная госпитализация с декомпенсацией сердечной недостаточности в Ульяновскую областную клиническую больницу с 17.06.22 по 29.06.22 г. При поступлении пациент отмечал некоторое усиление одышки при ходьбе, появление пароксизмов ночной одышки. Общее состояние пациента при поступлении расценено как средней тяжести, выявлялись признаки застоя крови по малому и большому кругам кровообращения. При проведении теста 6-минутной ходьбы пройденная дистанция составляла 180 метров. При оценке состояния здоровья по шкале EQ-5D субъективно состояние здоровья пациент оценил на 50%. В результате проведения Монреальского теста для выявления когнитивных дисфункций выставлено 28 баллов. ЭКГ 16.06.22 г.: синусовый ритм, ЧСС 62 в мин., отклонение ЭОС влево. БПВЛНПГ. ПБПНПГ. Допплер ЭХО–КС 20.06.22 г.: МР 2-3 ст, ТР 2-3 ст. ПЖ 31 мм, ПП 57 * 46 мм, объем 76 мл. Среднее давление в ЛА 41,3 мм рт. ст. ПСД по ТР 47 -52 мм рт. ст. ЛП 56*68*56 мм, объем 144,0 мл, КДР 79 мм, КСР 68 мм, КДО 335 мл, ФВ 28%. Диффузная гипокинезия миокарда с элементами акинезии передне-перегородочной области.

Рентгенография органов грудной клетки 17.06.22г.: застой в малом круге кровообращения, кардиомегалия. Суточный мониторинг ЭКГ 19.06.22 г.: В течение мониторирования наблюдался синусовый ритм со средней дневной

частотой 73 уд/мин, средней ночной частотой 69 уд/мин. АВ-проведение в норме. Зарегистрировано: 71 одиночная ЖЭС, 9 парных ЖЭС, 2 пробежки неустойчивой мономорфной ЖТ, 76 одиночных ПЭС, 2 парные ПЭС, 3 групповые ПЭС, 2 пробежки неустойчивой эктопической предсердной тахикардии. Данные сигнал-усиленной ЭКГ от 22.06.22 г.: TotalQRS 216 мс, RMS40 — 0 мкВ, LAS40 — 0 мс, Std QRS — 130 мс. Уровень NT-pro BNP 17.06.22 г: 1651 пг/мл. Пациенту продолжена ранее инициированная терапия сердечной недостаточности с увеличением дозы на период госпитализации фуросемида, вводимого внутривенно. На фоне проведенного консервативного лечения умеренная положительная динамика, выписан в стабильном состоянии.

В июле 2022 г. пациент госпитализирован в отделение кардиологии ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ для обследования и лечения по программе потенциального реципиента на ортотопическую трансплантацию сердца. Ввиду стремительного прогрессирования симптомов сердечной недостаточности и значимого снижения ФВ до 17%, требующих постоянной инотропной и вазопрессорной поддержки 18.08.2022 г. пациенту была проведена операция ортотопической трансплантации сердца по бикавальной методике. Операция прошла без осложнений.

Результаты динамического наблюдения за пациентом и основных инструментальных исследований до этапа ортотопической трансплантации сердца представлены в Таблицах 28, 23, 30.

Таблица 28 – Параметры Д-ЭХО-КС и результатов ХМ-ЭКГ пациента Г.

Показатели	Исходно (апрель 2022 г.)	На фоне лечения (июнь 2022 г.)
ПП, мм	56*40	57*46
ПЖ, мм	21	31
ЛП, мл	225	144
Среднее Р в ЛА, мм рт. ст.	34	41,3
КДР ЛЖ, мм	81	79
КДО ЛЖ, мл	407	335
ФВ, %	34	28

Продолжение Таблицы 28

Показатели	Исходно (апрель 2022 г.)	На фоне лечения (июнь 2022 г.)
MR, степень	3	2-3
НЖЭс/сут	1320	76
ЖЭС/сут	28	71
ЖТ/сут	1	2
Примечания: 1. Д-ЭХО-КС — доплерэхокардиоскопия, 2. ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, 3. ПП, мл — объем правого предсердия, 4. ПЖ, мм — размер правого желудочка, 5. ЛП, мл — объем левого предсердия, 6. Среднее Р в ЛА, мм рт. ст. — среднее давление в легочной артерии мм. рт. ст., 7. КДР ЛЖ, мм — конечно-диастолический размер левого желудочка, 8. КДО ЛЖ, мл — конечно-диастолический объем левого желудочка, 9. ФВ, % — фракция выброса левого желудочка, 10. MR — митральная регургитация, 11. НЖЭс/сутки — количество наджелудочковых экстрасистол за сутки, 12. ЖЭС/сутки — количество желудочковых экстрасистол за сутки, 13. ЖТ/сутки — количество эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии за сутки.		

Таблица 29 – Динамическое исследование показателей сигнал-усредненной электрокардиограммы пациента Г.

Показатели	Исходно (апрель 2022 г.)	На фоне лечения (июнь 2022 г.)
Total QRS, мс	226	216
RMS40, мкВ	19	21
LAS40, мс	35	39
Std QRS, мс	132	130

Таблица 30 – Динамическая оценка показателей функционального состояния пациента Г.

Показатели	Исходно (апрель 2022г.)	На фоне лечения (июнь 2022г.)
Тест би минутной ходьбы, м	150	180
EQ – 5 D, %	70	50
Монреальская шкала, баллы	28	28

Резюме

Таким образом, перед нами клинический пример тяжелой сердечной недостаточности на фоне диагностированной дилатационной кардиомиопатии с исходно неоправданно длительно отсутствующей стандартной терапией сердечной недостаточности, приведшей к частым повторным декомпенсациям сердечной недостаточности, требующим госпитализации пациента в стационар, прогрессирующем снижением фракции выброса левого желудочка и усилением жизнеугрожающей желудочковой эктопической активности миокарда. Итогом вышеизложенного для пациента явилось отсутствие эффективности начатой терапии сердечной недостаточности в полном объеме действующих рекомендаций по лечению пациентов с сердечной недостаточностью и последующей операцией трансплантации сердца. По понятным причинам такой пациент не вошел в группу контроля лечения хронической сердечной недостаточности с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На сегодняшний день в нашем арсенале данные таких значимых исследований, как EMPEROR–Reduced (исследование результатов применения эмпаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса), DAPA–HF (дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности), которые показали, что ингибирование натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2) снижало суммарный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса как с сахарным диабетом, так и без него. Однако ни одно из вышеприведенных исследований не было проведено с целью оценки влияния на сердечно-сосудистую смертность или смерть от всех причин, или для характеристики эффектов относительно снижения риска аритмогенной смерти. В настоящем исследовании в ходе реальной клинической практики мы описали влияние эффекта включения в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина 10 мг на электрическое ремоделирование миокарда в совокупности с морфологическими изменениями миокарда и влиянием на качество жизни.

В настоящее время ни в одном крупном клиническом исследовании не изучались антиаритмические свойства ингибиторов НГЛТ-2 проспективным способом. Также нет ни одного крупного рандомизированного исследования относительно влияния иНГЛТ-2 на параметры реполяризации желудочков при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, и эта область интересов выглядит для нас весьма заманчиво и перспективно. Мы можем опираться лишь на данные метаанализов рандомизированных клинических исследований, которые создавались с целью определения совершенно иных конечных точек. Так,

анализируя данные одного из метаанализов, включающего клинические испытания с изучением иНГЛТ-2, имеются некоторые данные о снижении частоты предсердных аритмий [102] и желудочковых аритмий [92]. Динамическое наблюдение за эктопической нагрузкой предсердий и желудочков в результате настоящего исследования представляется следующим образом: отмечено снижение наджелудочковой экстрасистолии ($p=0,007$), также отмечено снижение желудочковой экстрасистолии ($p = 0,0001$).

Известно, что при воздействии на маркеры реполяризации желудочков вполне объяснимо достижение эффекта воздействия на желудочковую эктопическую активность морфологически измененного миокарда. Закономерным следствием является воздействие на потенциальные механизмы аритмогенной смерти пациентов с выраженной сердечной недостаточностью. В связи с тем, что в настоящей диссертационной работе было предположено влияние эффекта включения в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина 10 мг на электрическое ремоделирование миокарда, естественным выглядел поиск информации о возможном влиянии на электрофизиологические параметры. В литературных источниках найдено лишь одно короткое исследование, в котором участвовал 51 пациент с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, которым к оптимальной медикаментозной терапии добавлялось назначение иНГЛТ-2 рецепторов. При этом оценивались параметры электрокардиографии (QT, QTc, дисперсия QT, дисперсия QTc) и уровень NT-proBNP в начале исследования и через месяц от начала терапии ХСН с включением иНГЛТ-2. В результате данного исследования выявлено значительное снижение ЧСС, QT, интервалов QTc и QTd по сравнению с этими данными до включения в терапию иНГЛТ-2 рецепторов [226].

В настоящем исследовательском проекте впервые уделено большое внимание изучению электрофизиологических маркеров аритмогенеза морфологически измененного миокарда и изучению воздействия на них дапаглифлозина 10 мг при присоединении его к стандартной терапии

хронической сердечной недостаточности. Нами были изучены параметры сигнал-усредненной ЭКГ высокого разрешения, параметры стандартной ЭКГ в 12 отведениях. Впервые проводился поиск возможных корреляций у группы пациентов с ХСНнФВ, разделенной на подгруппы по наличию или отсутствию поздних потенциалов желудочков с параметрами общего и биохимического анализа крови. В результате были выявлены некоторые особенности у пациентов с наличием поздних потенциалов желудочков, такие как более высокие показатели мочевины, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и более низкие значения лейкоцитов крови. Однако объяснение этих особенностей с позиции доказательной медицины в настоящее время предоставить невозможно. Проводился анализ зависимости (Kendall Tau Correlations) между концентрациями электролитов плазмы крови, показателями СУ-ЭКГ и параметрами QT, в результате чего были выявлены слабые корреляции между уровнем сывороточного K и такими показателями как QTd ($p=0,0287$), QTcd ($p=0,0295$), QTcdn ($p=0,0143$), между уровнем сывороточного Na^+ и показателями RMS40 ($p=0,0022$) и LAS40 ($p=0,0206$). Были обозначены электрофизиологические особенности параметров ЭКГ у пациентов с наличием поздних потенциалов желудочков, в том числе на фоне приема 10 мг дапаглифлозина. Статистически значимым отличием в группе наличия поздних потенциалов желудочков явилась более низкая ЧСС=72,0 (62; 84) уд/мин ($p<0,00001$), более высокий показатель R-R min= 574,0 (454; 895) мс ($p=0,033$), более высокие показатели R-Rcp=839,0 (711; 963) мс ($p=0,00034$), большие значения QT=441,0 (387; 476) мс ($p=0,00029$).

Впервые применялся анализ корреляций группы пациентов с поздними потенциалами желудочков и морфологическими характеристиками сердца при проведении доплерэхокардиоскопии. В группе пациентов с выявленными поздними потенциалами желудочков статистически значимо регистрировались меньшие размеры ПЖ 26,0 (23; 29) мм, более низкие показатели среднего давления в легочной артерии (17,8 (14,7; 20,3) мм рт. ст.), при этом КДО ЛЖ был значимо ($p=0,021$) больше (212,0 (166; 251) мл). Выявлено, что в группе пациентов с зарегистрированными ППЖ отмечалась более низкая фракция

выброса ЛЖ 35,0 (32; 39) % ($p=0,011$) и фракция укорочения 17,0 (15;20) % ($p=0,049$). Таким образом, мы увидели, что поздние потенциалы желудочков, как преддикторы жизнеугрожающих желудочковых аритмий, несомненно регистрировались в морфологически более значимо измененном миокарде.

Между тем, показатели качества жизни не зависели от наличия или отсутствия у пациентов поздних потенциалов желудочков. Ввиду того, что вышеописанные выявленные корреляции обладали слабой степенью корреляции, дальнейшая оценка этих взаимосвязей на фоне включения дапаглифлозина 10 мг выглядела нецелесообразно.

Дальнейшее пристальное внимание было уделено особенностям нарушений ритма сердца у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в зависимости от наличия или отсутствия поздних потенциалов желудочков. В результате было установлено, что у пациентов исходной группы с поздними потенциалами желудочков значительно чаще регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ/сутки, отмечена большая частота желудочковой экстрасистолии за сутки. Однако статистически значимого различия эти показатели не достигли по сравнению с группой с отсутствующими поздними потенциалами желудочков, что вероятно связано с более сложными корреляционными связями. Статистически значимым различием ($p=0,0004$) явилась неожиданно более редкая наджелудочковая экстрасистолия в группе с наличием поздних потенциалов желудочков в сравнении с пациентами без ППЖ, что вероятно связано с превалированием именно желудочковой эктопии у этой категории пациентов. В исходной группе пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса впервые проведена оценка связи (Kendall Tau Correlations) между показателями СУ-ЭКГ и нарушениями ритма, в результате чего выявлена связь между Total QRS, мс и количеством ЖТ/сутки ($p=0,019$), определена связь между LAS40, мс и количеством ЖЭс/сутки ($p=0,050$), между LAS40, мс и количеством НЖТ/сутки ($p=0,018$). Так же было выявлено, что стандартная терапия ХСН без дапаглифлозина на протяжении 6 месяцев не привела к значимому снижению частоты регистрации ППЖ,

следовательно, эта терапия не снижала риски аритмогенной смерти.

Кульминацией нашего исследовательского проекта, конечно же, выглядело представление результатов анализа динамики изменения показателей сигнал-усредненной ЭКГ на фоне стандартной терапии ХСН с включением в терапию дапаглифлозина 10 мг в течение 6 месяцев. Показатель QTc снизился в среднем на 40,8 мс ($p=0,001$), TotalQRS в среднем снизился на 13,4 мс ($p=0,049$). Снижение этих показателей оказалось статистически значимым, и динамическое уменьшение доли пациентов, имеющих поздние потенциалы желудочков, является закономерным событием. Доля пациентов, имеющих поздние потенциалы желудочков, снизилась с отметки 70,5% до 55,9% ($\chi^2=4,71$, $p=0,03$). Другие показатели сигнал-усредненной ЭКГ, к сожалению, не показали статистически значимого улучшения, что требует дальнейшего более углубленного изучения заинтересованных механизмов. Так, показатель RMS40 в среднем снизился на 3,4 мс ($p=0,1$), показатель LAS40 в среднем снизился на 1 мс ($p=0,7$).

Положительное электрофизиологическое влияние стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении 6 месяцев по данным сигнал-усредненной ЭКГ, стандартной ЭКГ в 12 отведениях закономерно привело к снижению эктопической активности миокарда предсердий и желудочков. Доказано снижение эктопической активности миокарда предсердий и желудочков, а именно: статистически значимо уменьшилась медиана наджелудочковой экстрасистолии ($p=0,006$), медиана желудочковой экстрасистолии ($p=0,015$), статистически значимо снизилась доля пациентов с частой желудочковой экстрасистолией ($p=0,006$) и доля пациентов с эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии ($p=0,02$) [24].

Проводилась оценка пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию за суточный период наблюдения. Критерием частой желудочковой экстрасистолии приняли наличие 1000 и более желудочковых экстрасистол в сутки. Процент пациентов, имеющих частую желудочковую экстрасистолию, снизился на 15,6% ($\chi^2=7,4$, $p=0,006$). Доля пациентов, имеющих

эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии снизилась на 13,1% ($\chi^2 = 4,77$, $p = 0,02$).

Объяснение механизмов электрофизиологического ремоделирования сердца на фоне применения иНГЛТ-2 в научном сообществе в настоящее время опирается лишь на небольшие экспериментальные исследования на животных. В частности, одним из механизмов считают способность иНГЛТ-2 косвенно повышать внутримитохондриальный уровень кальция через ингибирование обмена Na^+/H^+ в клетках миокарда [115]. Это приводит к увеличению синтеза аденозинтрифосфата, возможно из-за стимуляции кальций-зависимых ферментов в цикле Кребса [150]. Хроническое угнетение обмена Na^+/H^+ может привести к регрессу электрофизиологического ремоделирования сердца, гипертрофии и проявлений сердечной недостаточности [62].

Наряду с вышеописанными электрофизиологическими исследованиями проводился анализ структурно-функциональных параметров сердца и оценка уровня NT-proBNP, как биомаркера хронической сердечной недостаточности. В ходе исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, находящихся на стандартной терапии ХСН с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг в течение 6 месяцев, проведенного в реальной клинической практике, получено статистически значимое снижение среднего давления в легочной артерии на 3,98 мм рт.ст. ($p = 0,0002$) [24, 25]. Этот результат оказался сопоставимым с результатом рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования — EMBRACE-HF. В этом исследовании, проводившемся с 2017 по 2019 г принимали участие пациенты со средним возрастом 66 лет и средней фракцией выброса 44 % показано, что эмпаглифлозин значительно снижал диастолическое давление в легочной артерии (измерение проводилось имплантируемым датчиком давления в легочной артерии CARDIOMEMS), причем эффекты начинались на 1-й неделе и усиливались со временем. Среднее значение диастолического давления на 12-й неделе было на 1,7 мм рт.ст. ниже (95% ДИ 0,3-3,2; $p = 0,02$) при приеме эмпаглифлозина по сравнению с плацебо. Результаты были одинаковыми для

систолического и среднего давления в легочной артерии. Не было различий в среднем применении петлевых диуретиков [118]. Механизм снижения давления в легочной артерии изучен недостаточно. Однако одним из потенциальных механизмов является ингибирование реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах, что приводит к умеренному осмотическому диуретическому эффекту и снижению давления в легочной артерии.

В ходе настоящей диссертационной работы установлена положительная динамика уменьшения размеров левого желудочка. Так, конечно-диастолический размер левого желудочка уменьшился на 5,3 мм ($p=0,003$), конечно-диастолический объем левого желудочка в среднем уменьшился на 52 мл ($p=0,003$). Полученные результаты сопоставимы с результатами небольшого рандомизированного краткосрочного исследования Empire HF ($n=190$) с эмпаглифлозином, который вызывал умеренное снижение объемов левого желудочка и левого предсердия без какой-либо связи с фракцией выброса. Эмпаглифлозин достоверно снижал индекс конечного систолического объема левого желудочка (снижение на 4,3 [95% ДИ, от -8,5 до -0,1] мл/м²; $p=0,04$), индекс конечного диастолического объема левого желудочка (снижение на 5,5 [95% ДИ, от -10,6 до -0,4] мл/м²; $p = 0,03$) и индекс объема левого предсердия (-2,5 [95% ДИ, от -4,8 до -0,1] мл/м²; $p = 0,04$) по сравнению с плацебо через 12 недель наблюдения [35]. Еще более впечатляющие результаты были получены в ходе еще одного небольшого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SUGAR-DM-HF (исследование эмпаглифлозина и его сердечно-сосудистых, почечных и метаболических эффектов у пациентов с сахарным диабетом, или преддиабетом, и сердечной недостаточностью, $n=105$) для изучения сердечных эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ и сахарным диабетом 2 типа или преддиабетом. По сравнению с плацебо эмпаглифлозин снижал индекс конечного систолического объема ЛЖ на 6,0 (95% ДИ, от -10,8 до -1,2) мл/м² ($p=0,015$). Эмпаглифлозин снижал индекс конечного диастолического

объема ЛЖ на 8,2 (95% ДИ, от -13,7 до -2,6) мл/м² ($p=0,0042$) [98]. Данная позиция также подтверждена в исследовании EMPA-TROPISM, которое проводилось исключительно у пациентов без сахарного диабета ($n=84$). В этом исследовании отмечено снижение первичных конечных точек в виде уменьшения конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка после 6 месяцев приема эмпаглифлозина [180].

Анализируя имеющиеся на сегодняшний день исследования относительно динамики фракции выброса левого желудочка данные расходятся. В исследовании EmpireHF существенных изменений в фракции выброса левого желудочка не выявлено [35]. Исследователи это связывают с относительно коротким периодом наблюдения за пациентами в течение 12 недель. В исследовании EMPA-TROPISM, где за пациентами наблюдали в течение шести месяцев, отмечено улучшение фракции выброса ЛЖ ($6\pm 4,2$ при приеме эмпаглифлозина по сравнению с $-0,1\pm 3,9$ при приеме плацебо; $p<0,001$) [56]. В ходе настоящего исследования установлена положительная динамика относительно нарастания фракции выброса левого желудочка. Выявлено нарастание фракции выброса левого желудочка в среднем на 4,5% ($p=0,003$), что является статистически значимым показателем. Объяснение механизма нарастания фракции выброса левого желудочка основывается на результатах небольших исследований на животных. Учитывая тот факт, что сердечная недостаточность запускает множественные метаболические изменения на уровне кардиомиоцитов, которые влияют на выработку энергии. Прежде всего, снижается способность использовать жирные кислоты для получения энергии и метаболизм глюкозы смещается в сторону анаэробного гликолиза с более низкой энергетической ценностью [114]. В экспериментальных моделях сердечной недостаточности на свиньях было обнаружено, что механизм поддержания сердечной недостаточности зависит в том числе и от количества кетонных тел, которые кардиомиоциты используют в качестве источника энергии [212]. Кетонные тела считают более эффективным энергетическим субстратом по сравнению с глюкозой и голоданием [45].

В исследовании на свиньях выявлено влияние эмпаглифлозина в виде улучшения выработки энергии при сердечной недостаточности путем переключения метаболизма в сторону источников энергии с более высокой отдачей, таких как кетоновые тела и аминокислоты с разветвленными цепями, что в конечном итоге приводило к повышению эффективности работы миокарда [114]. Подтверждением влияния на ремоделирование сердца является исследование DAPA-MODA, опубликованное в 2023 г. Это многоцентровое, одиночное, открытое, проспективное и интервенционное исследование, целью которого была оценка влияния дапаглифлозина на параметры ремоделирования сердца в течение 6 месяцев (n=162). В результате исследования было показано значительное улучшение объема левого предсердия, параметров геометрии левого желудочка [147].

По результатам настоящего исследования также нами доказано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, находящихся на стандартной терапии ХСН с включением в лечение ингибиторов НГЛТ-2 рецепторов, в течение 6 месяцев снижается средний уровень NT-proBNP на 431 мг/мл, $p=0,001$, что сопоставимо с результатами исследования DEFINE-HF (отмечено снижение NT-proBNP на $\geq 20\%$ (44,0 против 29,4%, скорректированный ОР 1,9, 95% ДИ 1,1-3,3) к 12 неделям наблюдения) [73].

Показатели динамического наблюдения за функциональным классом сердечной недостаточности пациентов имеют следующие тенденции. На фоне стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с включением в лечение дапаглифлозина 10 мг на протяжении шести месяцев доказан функциональный прогресс хронической сердечной недостаточности, в результате чего на 19% увеличилась доля пациентов, имеющих II функциональный класс по NYHA ($\chi^2=16,2$, $p=0,0001$), что было статистически значимо, соответственно снизилась доля пациентов, имеющих III функциональный класс по NYHA на 20% ($\chi^2=3,8$, $p=0,05$), доля пациентов, имеющих IV функциональный класс по NYHA статистически значимо уменьшилась на 18% ($\chi^2=9,9$, $p=0,0017$). И эти данные

сопоставимы с данными метаанализов многочисленных исследований и статей, размещенных в PubMed, EMBASE, CENTRAL, Scopus, Web of Science. В свою очередь, нами впервые проведено и оценено сопоставление динамики изменения функционального класса ХСН с наличием или отсутствием поздних потенциалов желудочков. В результате установлено, что пациенты с отсутствием поздних потенциалов желудочков имеют значительное преимущество перед пациентами с наличием поздних потенциалов желудочков в плане более значимого функционального прогресса течения сердечной недостаточности. Так, у пациентов с отсутствием поздних потенциалов желудочков на фоне включения в лечение дапаглифлозина 10 мг достоверно отмечено статистически значимое улучшение для II функционального класса ХСН по NYHA, то есть в группе с ППЖ «-» более значимо увеличилась доля пациентов со II функциональным классом, против группы пациентов с признаком ППЖ «+» ($\chi^2=4,27$, $p=0,038$). Количество пациентов, относящихся к подгруппам III и IV функционального класса ХСН по NYHA, и отсутствием признака ППЖ в целом более выраженно уменьшилось, против подгрупп пациентов с наличием ППЖ. Однако дальнейшее сравнение выраженности динамического снижения долей пациентов соответствующих подгрупп функциональных классов ХСН в зависимости от наличия или отсутствия признака ППЖ статистической значимости не показало.

Таким образом, путем включения в стандартную терапию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса дапаглифлозина 10 мг мы доказали положительное влияние на электрофизиологические параметры значительно измеренного миокарда, достигли статистически значимого улучшения показателей сигнал-усредненной ЭКГ, уменьшения доли пациентов с регистрируемыми поздними потенциалами желудочков, также достигнуто статистически значимое улучшение показателей желудочковой эктопической активности миокарда, доказан более значимый положительный функциональный прогресс течения сердечной недостаточности на фоне исчезновения поздних потенциалов желудочков. Объяснение механизмов положительного электрофизиологического влияния на миокард, вероятно, кроется в различных не

изученных в настоящее время молекулярных механизмах. Несомненно, высокой ценностью нашей диссертационной работы является доказательство факта положительного электрофизиологического воздействия на миокард у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, который влечет за собой снижение риска аритмогенной смерти пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с зарегистрированными поздними потенциалами желудочков значимо выше конечно-диастолический объем ЛЖ — 212,0 (166; 251) мл, ($U=942,0$, $p=0,021$), более низкая фракция выброса левого желудочка 35,0 (32; 39) %, ($U=902,5$, $p=0,011$) и фракция укорочения левого желудочка 17,0 (15;20) %, ($U=968,5$, $p=0,049$), значимо меньшие размеры правого желудочка 26,0 (23; 29) мм, ($U=694,5$, $p=0,0001$). У пациентов с наличием ППЖ отмечались более высокие показатели общего холестерина 4,18 (3,33; 4,75) ммоль/л против группы ППЖ «-» ($U=979,0$, $p=0,0387$), более высокие показатели ЛПНП 2,73 (2,05; 3,2) ммоль/л против группы ППЖ «-» ($U=912,0$, $p=0,0126$).

2. У пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса выявлена связь между Total QRS, мс и количеством ЖТ/сутки (Kendall Tau Correlations = 0,31, $Z= 3,353$, $p=0,019$), определена связь между LAS40, мс и количеством ЖЭс/сутки (Kendall Tau Correlations= -0,127, $Z= -1,960$, $p=0,050$), между LAS40, мс и количеством НЖТ/сутки (Kendall Tau Correlations= -0,153, $Z= -2,376$, $p=0,018$). Также выявлена корреляция концентрации NT-proBNP (Kendall Tau = 0,32, $Z = 4,59$, $p<0,0001$), ФВ ЛЖ (Kendall Tau = - 0,29, $Z = -4,43$, $p<0,0001$), QTс (Kendall Tau = 0,36, $Z = 4,09$, $p<0,0001$) с частотой регистрации желудочковой тахикардии.

3. При включении дапаглифлозина к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса в течение 6 месяцев выявлены следующие положительные влияния на электрофизиологические параметры: статистически значимое снижение среднего показателя QTс на 40,8 мс (8,2%), $p=0,001$, статистически значимое уменьшение среднего показателя TotalQRS на 13,4 мс (9,1%), $p = 0,049$, статистически значимое уменьшение доли пациентов, имеющих поздние потенциалы желудочков, – на 14,6 %, $\chi^2=4,71$, $p=0,03$. У пациентов на стандартной терапии хронической сердечной

недостаточности с низкой фракцией выброса без дапаглифлозина снижение частоты регистрации ППЖ с 78,0% до 68,4% оказалось статистически не значимым ($\chi^2=1,26$, $p=0,26$).

4. Назначение дапаглифлозина в течение шести месяцев приводит к статистически значимому снижению частоты регистрации частой желудочковой экстрасистолии и эпизодов желудочковой тахикардии. Доля частой желудочковой экстрасистолии на фоне 6-месячной терапии с дапаглифлозином 10мг снизилась с 28,6% до 12,9% ($\chi^2=7,4$, $p=0,007$), в то время как через 6 месяцев стандартной терапии — с 30,8% до 18,8% ($\chi^2=1,58$, $p=0,21$). Частота регистрации эпизодов желудочковой тахикардии на фоне 6-и месячной терапии с дапаглифлозином 10мг снизилась с 30,3% до 17,2% ($\chi^2=4,77$, $p=0,03$), в то время как через 6 месяцев стандартной терапии — с 33,3% до 21,1% ($\chi^2=1,46$, $p=0,23$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано применение в клинической практике дапаглифлозина 10 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса в качестве препарата, имеющего способность улучшать электрофизиологию миокарда, уменьшения желудочковой эктопической активности миокарда и эффективного решения проблемы отсутствия альтернативных вариантов антиаритмической терапии у данной категории пациентов ввиду абсолютных противопоказаний, опасности проаритмогенеза, либо ввиду отсутствия влияния на прогноз заболевания у существующих антиаритмических препаратов.
2. Для прогнозирования риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса рекомендовано применение специальной программы для ЭВМ «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (Риск ЖТ при ХСНнФВ)».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ-

ARNI — валсартан + сакубитрил

BNP — мозговой натрийуретический пептид

CaMKII — Ca^{2+} /кальмодулинзависимая протеинкиназа II δ

LAS40 – продолжительность низкоамплитудных сигналов в конце комплекса QRS

NT-proBNP — N- концевой пропептид натрийуретического гормона (В- типа)

NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация Сердца

QTс – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений)
величина интервала QT

RMS40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного
комплекса QRS

TotalQRS – продолжительность фильтрованного комплекса QRS

АПФ — ангиотензин – превращающий фермент

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина

БАБ — β -адреноблокаторы

БхАК — биохимический анализ крови

ВСС — внезапная сердечная смерть

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия

Д-ЭХО-КС - доплерэхокардиоскопия

ЖТ — желудочковая тахикардия

ЖЭс — желудочковая экстрасистолия

ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ингибиторы НГЛТ-2 рецепторов — ингибиторы натрий - глюкозного ко-
транспортера 2 типа

КАГ — коронароангиография

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

МР — митральная регургитация

НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

НЖЭс — наджелудочковая экстрасистолия

ОАК — общий анализ крови

ПЖ — правый желудочек

ППЖ — поздние потенциалы желудочков

ПЦР — полимеразно – цепная реакция

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Среднее Р в ЛА — среднее давление в легочной артерии

СУ-ЭКГ — сигналусредненная электрокардиография

ТП — трепетание предсердий

ТТГ — тиреотропный гормон

ФВ ЛЖ — фракций выброса левого желудочка

ФК — функциональный класс

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

ХМ-ЭКГ — суточное двенадцатиканальное мониторирование
электрокардиограммы по Холтеру

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
левого желудочка

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.А. Методология оценки качества жизни связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L / Е. А. Александрова, А. Р. Хабибуллина // Российский медицинский журнал. – 2019. – Т. 25. – №4. – С. 202–209. – doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209.
2. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. Под ред. В.Дж. Мандела. М.: Медицина. 1996. – Том 1. – 334с.
3. Визирь, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визирь, А.Е. Березин //Терапевтический архив. – 2000. – №4. – С.77–90.
4. Желудочковые нарушения ритма сердца и внезапная сердечная смерть / Н. Ю. Миронов, Л. Ю. Лайович, С. П. Голицын.– Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство». – 2018.– 112с.
5. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.Е. Романова, И.М. Шатунова // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2., № 3. – С. 99–127.
6. Мареев, В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -адреноблокаторов / В. Ю. Мареев // Кардиология. – 1998. – № 12. – С.4–11.
7. Наглядная кардиология / Ф.Аронсон, Дж. Вард. – Москва: Гэотармедиа, 2005. – 120с.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т.14, №7 (81). – С.407–421. – Текст: электронный. – URL: <https://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf> (дата обращения 7.06.2024).
9. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н.

- Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №2. – С.6–71. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
10. Недоступ, А. В. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике /А. В. Недоступ, О. В. Благова.– [4 – е изд., испр. и доп.].– М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С.10–16.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».– Текст: электронный.– URL: <http://https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/> (дата обращения 7.06.2024).
12. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал.– 2023. – № 28 (6). – С. 7–14.– doi: 10.15829/1560-4071-2023-5456.
13. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) – данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 4–7.
14. Русаков, А.В. Однонаправленный блок проведения одиночной автоволны в узком проходе и возникновение двумерного вихря зависят от геометрии препятствия и от возбудимости среды / А. В. Русаков, А. В.Панфилов, А. Б. Медвинский // Биофизика. – 2003. – №48(4). – С.722–726.
15. Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской федерации.–2020. – 15–19 с. – Текст: электронный.– URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1 дата обращения 7.06.2024).
16. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. N 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».– Текст: электронный. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (дата обращения 7.06.2024).

17. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года.— Текст: электронный. – URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1195467/> (дата обращения 7.06.2024).
18. Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации.— 2020. – 16–18 с. – Текст: электронный. – URL:https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1 дата обращения 7.06.2024).
19. Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. – Текст: электронный // Ассоциация нефрологов: официальный сайт. – 2021. – URL: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf> (дата обращения 7.06.2024).
20. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): Клинические рекомендации. – 2016. – 15–16с. – Текст: электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendacii_hronich_nedost_2016_OSSN.pdf (дата обращения 7.06.2024).
21. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации.— 2020. – 34с. – Текст: электронный.— URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 дата обращения 7.06.2024).
22. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European heart journal. – 2021. – Vol. 42(36). – P.599–3726. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
23. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Т. McDonagh, М. Metra, М. Adamo [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (1). – С.117–224. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168.
24. Царева А.А., Влияние ингибиторов SGLT2 рецепторов на маркеры реполяризации желудочков и желудочковые нарушения ритма у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / А. А.Царева, В. А. Разин // Научные исследования и разработки молодых ученых. – 2024. – С.414–417.

25. Царева А.А., Влияние ингибиторов SGLT2 рецепторов на давление в легочной артерии и функциональный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / А. А.Царева, В. А.Разин, А. Ю. Сурминова, Р. Р.Бурнашев, А. Ф. Камалетдинова // Сборник тезисов 59-й научно-практической медицинской конференции в Ульяновской области. Год семьи: вектор для решения демографических задач. – 2024. – С. 92–95.
26. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC) / E. Arbelo, A. Protonotarios, J. R. Gimeno [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol.44 (37). – P. 3503–3626. – doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
27. A meta-analysis of the effects of β -adrenergic blockers in chronic heart failure / X. Zhang, C. Shen, S. Zhai [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2016. – Vol. 12 (4). – P.2489–2496. – doi: 10.3892/etm.2016.3657.
28. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Annals of internal medicine. – Vol. 150 (9). – P.604–612. – doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
29. 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. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa419.
30. Abdul-Ghani, M.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes / M. A. Abdul-Ghani, L. Norton, R. A. Defronzo. – Text: unmediated // Endocrine reviews. – 2011. – Vol. 32(4). – P.515–531. – doi:10.1210/er.2010-0029.
31. Abramson, J. Structure and function of Na(+)-symporters with inverted repeats / J. Abramson, E.M. Wright. – Text: unmediated // Current opinion in structural biology. – 2009. – Vol. 19(4). – P. 425–432. – doi: 10.1016/j.sbi.2009.06.002.
32. Action potentials, after potentials and arrhythmias/ P.F. Cranefield // Circ. Res. – 1977. – Vol. 41(4). – P.415–423. – doi: 10.1161/01.res.41.4.415.
33. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D. C. Lau, B.

- Dhillon, H. Yan [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2005. – Vol.288 (5). – P.H2031–H2041. – doi: 10.1152/ajpheart.01058.2004.
34. Alvarado, F. Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars VII. Phenylglycoside transport and its possible relationship to phlorizin inhibition of the active transport of sugars by the small intestine / F. Alvarado, R. K. Crane // Biochimica et biophysica acta. – 1964. – Vol. 93(1). – P.116–135. – ISSN 0304-4165. – doi: 10.1016/0304-4165(64)90266-1.
35. 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. – doi: 10.1001/jamacardio.2020.6827.
36. Avogaro, A. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming / A. Avogaro, G. P.Fadini, S.Del Prato // Diabetes care. – 2020. – Vol. 43(3). – P.501–507. – doi: 10.2337/dc19-1410.
37. Bailey, C.J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors //Diabetes, obesity & metabolism. – 2019. – Vol. 21(6). – P.1291–1298. – doi: 10.1111/dom.13670.
38. Bělohlávek, J. Studie PARADIGM-HF – změna paradigmatu v léčbě chronického srdečního selhání? [Study PARADIGM-HF – a paradigm shift in the treatment of chronic heart failure] / J. Bělohlávek // Casopis lekaru ceskych. – 2015. – Vol. 154(6). – P.269–271. – PMID: 26750622.
39. Berbari, E.J. An introduction to high-resolution ECG recordings of cardiac late potentials / E.J. Berbari, R. Lazzara // Arch Intern Med. – 1988. – Vol. 148(8). – P.1859–1863.
40. Bers, D.M. Cardiac excitation-contraction coupling / D. M. Bers // Nature. – 2002. – Vol. 415 (6868). – P. 198–205. – doi: 10.1038/415198a.
41. Bessen, H. A. Therapeutic and toxic effects of digitalis: William Withering, 1785 / H. A. Bessen //The Journal of emergency medicine. – 1986. Vol. 4 (3). – P.243–248. – doi: 10.1016/0736-4679(86)90048-x.

42. Bigger, J. T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J.T. Bigger // *The American journal of cardiology*.—1984. — Vol. 54 (9). — P.3D–8D. — doi: 10.1016/s0002-9149(84)80277-5.
43. Breithardt, G. Prevalence of late potentials in patients with and without ventricular tachycardia: correlation with angiographic findings / G. Breithardt, M. Borggrefe, U. Karbenn, [et al.] // *Am J Cardiol*. — 1982. — Vol. 49(8). — P.1932–1937. doi: 10.1016/0002-9149(82)90212-0.
44. Butler, J. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. / J. Butler, G. Filippatos, T. Jamal Siddiqi // *Circulation*. — 2022. — Vol. 145(3). — P.184–193. — doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.
45. Cahill, G.F. Ketoacids? Good medicine? // G. F. Cahill, R. L. Veech // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. — 2003. — Vol. 114. — P.149–163. — PMID: 12813917.
46. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins / M. Trum, S. Wagner, L.S. Maier, J. Mustroph // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. — 2020. — Vol. 1866 (6). — P. 165729. — doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165729.
47. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program / K.Rådholm, G.Figtree, V. Perkovic [et al.] // *Circulation*. — 2018. — Vol. 138 (5). — P.458–468. — doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
48. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells / C. Xu, W. Wang, J. Zhong [et al.] // *Biochemical pharmacology*. — 2018. — Vol. 152. — P.45–59. — doi: 10.1016/j.bcp.2018.03.013.
49. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease / T. Maruyama, H. Takashima, H. Oguma [et al.] // *Diabetes technology & therapeutics*. — 2019. — Vol. 21 (12). — P.713–720. — doi: 10.1089/dia.2019.0212.
50. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis / E. Bertero, L. Prates Roma, P. Ameri, C. Maack // *Cardiovascular research*. 2018. — Vol. 114 (1). — P.12–18. — doi: 10.1093/cvr/cvx149.

51. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin / K. Philippaert, S. Kalyaanamoorthy, M. Fatehi // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (22). – P. 2188–2204. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053350.
52. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin. *JACC* / R. P. Juni, D. W. D. Kuster, M. Goebel [et al.] // *Basic to translational science*. – 2019. – Vol. 4 (5). – P.575–591. – doi: 10.1016/j.jacbts.2019.04.003.
53. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the american heart association / J. Rangaswami, V. Bhalla, J. Blair [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (16). – P. e840–e878. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
54. 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. – doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
55. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients / R. Nielsen, N. Møller, L. C. Gormsen [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol.139 (18). – P.2129–2141. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459.
56. Cardiovascular health status and incidence of heart failure in the Framingham offspring study / M. Naylor, D. M. Enserro, R. S. Vasan, V. Xanthakis // *Circulation. Heart failure*. – 2016. – Vol.9 (1). – P.e002416. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002416.
57. Cardiovascular outcomes and LDL cholesterol levels in EMPA-REG OUTCOME® / G. Langslet, B. Zinman, C. Wanner [et al.] // *Diabetes & vascular disease research*. – 2020. – Vol.17 (6). – P.1479164120975256. – doi: 10.1177/1479164120975256.
58. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure /H. Sun, K. C. Olson, C. Gao [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133(21). – P. 2038–2049. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020226.

59. Chasis, H. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man / H. Chasis, N. Jolliffe, H. W. Smith. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1933. – Vol. 12(6). – P.1083–1090. – doi: 10.1172/JCI100559.
60. Chen, J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. / J. Chen, C. Jiang, M. Guo [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2024. – Vol. 23. – P.2–13. – doi: 10.1186/s12933-023-02042-9.
61. Cherne, P.N. Historia del sistema renina angiotensina: grandes hombres, un gran descubrimiento [History of the renin-angiotensin system: great men, a great finding] / P. N. Cherne, P. Young // *Revista medica de Chile*. – 2014. – Vol. 142 (9). – P.1210–1216. – doi: 10.4067/S0034-98872014000900017.
62. Chronic inhibition of the Na⁺/H⁺ - exchanger causes regression of hypertrophy, heart failure, and ionic and electrophysiological remodeling / A. Baartscheer, M. Hardziyenka, C.A. Schumacher [et al.] // *British journal of pharmacology*. – 2008. – Vol. 154 (6). – P. 1266–1275. – doi: 10.1038/bjp.2008.189.
63. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation / L Uthman., A. Baartscheer, B. Bleijlevens [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (3). – P.722–726. – doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
64. Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter / R.G. Wells, A.M. Pajor, Y. Kanai [et al.] // *The American journal of physiology*. – 1992. – Vol.263 (3 Pt 2). – P.F459–F465. – doi: 10.1152/ajprenal.1992.263.3.F459.
65. Congenital electrical diseases “channelopathy” / D. Luria // *Cardiosummit*. — Moscow. – 2006. – P.221–225.
66. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats / L. Rossetti, D. Smith, G. I Shulman. [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1987. – Vol. 79 (5). – P.1510–1515. – doi: 10.1172/JCI112981.
67. Cross-sectional multiplane transesophageal echocardiographic measurements: comparison with standard transthoracic values obtained in the same setting / P. C.

- Colombo, A. Municino, A. Brofferio [et al.] // *Echocardiography* (Mount Kisco, N.Y.). – 2002. – Vol. 19 (5). – P. 383–390. – doi: 10.1046/j.1540-8175.2002.00383.x.
68. Dangman, K.H. The effects of single premature stimuli on automatic and triggered rhythms in isolated canine Purkinje fibers / K. H. Dangman, B. F. Hoffman // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71(4). – P.813–822. – doi: 10.1161/01.cir.71.4.813]
69. Dantrolene reduces CaMKII δ C-mediated atrial arrhythmias / S. Pabel, J. Mustroph, T. Stehle [et al.] // *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. – 2020. – Vol. 22 (7). – P. 1111–1118. – doi: 10.1093/europace/euaa079.
70. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes / H. J. Lambers Heerspink, D. de Zeeuw, L. Wie [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2013. – Vol. 15 (9). – P. 853–862. – doi: 10.1111/dom.12127.
71. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study / A. Solini, L. Giannini, M. Seghieri [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2017. – Vol. 16 (1). – P.138. – doi: 10.1186/s12933-017-0621-8.
72. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. / L. Shi, D. Zhu, S. Wang [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2019. – Vol. 32 (5). – P. 452–459. – doi: 10.1093/ajh/hpz016.
73. 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.L. Windsor, F. [Tang et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140 (18). – P. 1463–1476. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
74. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabete / G. Daniele, J. Xiong, C. Solis-Herrera [et al.] // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39 (11). – P.2036–2041. – doi: 10.2337/dc15-2688.
75. 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. – doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

76. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 381 (21). – P. 1995–2008. – doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
77. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight / L. Zhang, Y. Feng, J. List [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 510–516. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01216.x.
78. 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. – doi: 10.2337/dc19-2187.
79. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts / T.M. Lee, N.C. Chang, S.Z. Lin // *Free radical biology & medicine*. – 2017. – Vol. 104. – P. 298–310. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
80. Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction / N. Hamdani, K.G. Bishu, M. von Frieling-Salewsky [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2013. – Vol. 97 (3). – P.464–471. – doi: 10.1093/cvr/cvs353.
81. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor / P. Lapuerta, B. Zambrowicz, P. Strumph, A. Sands // *Diabetes & vascular disease research*. – 2015. – Vol.12 (2). – P.101–110. – doi: 10.1177/1479164114563304.
82. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMKII δ (C) can be reversed by inhibition of late Na(+) current / S. Sossalla, U. Maurer, H. Schotola [et al.] // *Basic research in cardiology*. – 2011. – Vol. 106 (2). – P.263–272. – doi: 10.1007/s00395-010-0136-x.
83. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients / I.C. Hwang, G.Y. Cho, Y.E. Yoon [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 69. – doi: 10.1186/s12933-020-

01042-3.

84. Differential regulation of sodium channels as a novel proarrhythmic mechanism in the human failing heart / N. Dybkova, S. Ahmad, S. Pabel [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2018. – Vol. 114 (13). – P. 728–1737. – doi: 10.1093/cvr/cvy152.

85. 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. – P.1575. – doi: 10.3389/fphys.2018.01575.

86. Donaldson, M.R. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity / M. R. Donaldson, G. Yoon, Y. H. Fu [et al.] // *Ann Med*. – 2004. – Vol. 36 (Suppl 1.) – P.92–97. – doi: 10.1080/17431380410032490.

87. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials / M. J. Domanski, D. V. Exner, C. B. Borkowf [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 33 (3). – P.598–604. – doi: 10.1016/s0735-1097(98)00609-3.

88. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes / D. Matsutani, M. Sakamoto, Y. Kayama [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 73. – doi: 10.1186/s12933-018-0717-9.

89. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / S.D. Solomon, D. Wang, P. Finn [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (15). – P.2180–2183. – doi: 10.1161/01.CIR.0000144474.65922.AA.

90. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A.J. Coats, M.B Fowler [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 44 (22). – P. 1651–1658. – doi: 10.1056/NEJM200105313442201.

91. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus / E.T. Kato, M.G. Silverman, O. Mosenzon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (22). – P.2528–2536. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

92. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF / J.P. Curtain, K.F. Docherty, P.S. Jhund [et al.] // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3727–3738. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab560.
93. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes / M. C. Petrie, S. Verma, K. F. Docherty [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (14). – P. 1353–1368. – doi: 10.1001/jama.2020.1906.
94. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in yang patients with type 2 diabetes mellitus / J. C. Hsu, C. Y. Wang, M. M. Su, L. Y. Lin, W. S. // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 15348. – doi: 10.1038/s41598-019-51949-5.
95. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease / C. D. Mazer, G. M. T. Hare, P. W. Connelly [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141 (8). – P. 704–707. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
96. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? / S. Verma, A. Garg, A. T. Yan [et al.] // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39 (12). – P. e212–e213. – doi: 10.2337/dc16-1312.
97. 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. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
98. 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. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
99. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced Trial / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (4). – P. 326–336. – doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

100. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease / B. A. Kappel, M. Lehrke, K. Schütt [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136 (10). – P. 969–972. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166.

101. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999. – P. 353 (9169), 2001–2007. – PMID: 10376614.

102. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE Trial and Meta-Analysis / Z. Zhou, M. J. Jardine, Q. Li [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52 (5). – P. 1545–1556. – doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031623.

103. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Sha, D. Polidori, T. Heise [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2014. – Vol. 16 (11). – P. 1087–1095. – doi: 10.1111/dom.12322.

104. Effects of a sodium glucose co-transporter 2 selective inhibitor, ipragliflozin, on the diurnal profile of plasma glucose in patients with type 2 diabetes: A study using continuous glucose monitoring / K. Yamada, H. Nakayama, S. Yoshinobu [et al.] // *Journal of diabetes investigation*. – 2015. – Vol. 6 (6). – P. 699–707. – doi: 10.1111/jdi.12370.

105. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices / C. de Diego, L. González-Torres, J. M. Núñez [et al.] // *Heart rhythm*. – 2018. – Vol. 15 (3). – P. 395–402. – doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.

106. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes / W. T. Garvey, L. Van Gaal, L. A. Leiter [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2018. – Vol. 85. – P. 32–37. – doi: 10.1016/j.metabol.2018.02.002.

107. 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 & metabolism*. – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1180–1193. – doi: 10.1111/dom.12572.
108. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial / D. Fitchett, J. Butler, P. van de Borne [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39 (5). – P. 363–370. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx511.
109. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study / N. D. Cohen, S. J. Gutman, E. M. Briganti, A. J. Taylor // *Internal medicine journal*. – 2019. – Vol. 49 (8). – P. 1006–1010. – doi: 10.1111/imj.14260.
110. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice / A.Tahara, E.Kurosaki, M.Yokono [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2013. – Vol. 715 (1–3). – P. 246–255. – doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.014.
111. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, L. Xu, D. Tian [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 458–462. – doi: 10.1111/dom.13101.
112. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats / A. Tahara, E. Kurosaki, M. Yokono [et al.] // *The Journal of pharmacy and pharmacology*. – 2014. – Vol. 66 (7). – P. 975–987. – doi: 10.1111/jphp.12223.
113. Emori, T. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block / T. Emori, C. Antzelevitch // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P.1369–1378.
114. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic

heart failure by enhancing myocardial energetics / C. G. Santos-Gallego, J. A. Requena-Ibanez, R. San Antonio [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73(15). – P. 1931–1944. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.056.

115. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits / A. Baartscheer, C. A. Schumacher, R. C. Wüst // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60 (3). – P. 568–573. – doi: 10.1007/s00125-016-4134-x.

116. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure / S. Pabel, S. Wagner, H. Bollenberg [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2018. – Vol. 20 (12). – P. 1690–1700. – doi: 10.1002/ejhf.1328.

117. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study / M. Rau, K. Thiele, N. K. Hartmann [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 6. – doi: 10.1186/s12933-020-01175-5.

118. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF Trial / M. E. Nassif, M. Qintar, S. L. Windsor [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (17). – P. 1673–1686. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052503.

119. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction / K. A. Connelly, Y. Zhang, A. Visram [et al.] // *JACC. Basic to translational science*. – 2019. – Vol. 4 (1). – P. 27–37. – doi: 10.1016/j.jacbts.2018.11.010.

120. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase $\text{G}\alpha$ oxidation / D. Kolijn, S. Pabel, Y. Tian [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117 (2). – P. 495–507. – doi: 10.1093/cvr/cvaa123.

121. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes / N. Hammoudi, D. Jeong, R. Singh [et al.] // *Cardiovascular drugs*

- and therapy. –2017. – Vol. 31 (3). – P. 233–246. – doi: 10.1007/s10557-017-6734-1.
122. Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice / J. Moellmann, B. M. Klinkhammer, P. Droste [et al.] // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. – 2020. – Vol. 1866 (8). – P. 165807. – doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165807.
123. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects / M. Griffin, V. S. Rao, J. Ivey-Miranda [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142 (11). – P. 1028–1039. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
124. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced Trial / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77 (11). – P. 1381–1392. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.
125. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in japanese patients with type 2 diabetes / A. Yasui, G. Lee, T. Hirase [et al.] // *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. – 2018. – Vol. 9 (2). – P. 863–871. – doi: 10.1007/s13300-018-0385-5.
126. Empagliflozin inhibits Na^+/H^+ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes / M. Trum, J. Riechel, S. Lebek. [et al.] // *ESC heart failure*. – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 4429–4437. – doi: 10.1002/ehf2.13024.
127. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts / M. Mizuno, A. Kuno, T. Yano [et al.] // *Physiological reports*. – 2018. – Vol. 6 (12). – P. e13741. – doi: 10.14814/phy2.13741.
128. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice / M. Xue, T. Li, Y. [et al.] // *Clinical science (London, England: 1979)*. – 2019. – Vol. 133 (15). – P. 1705–1720. – doi: 10.1042/CS20190585.
129. Empagliflozin prevents worsening of cardiac function in an experimental model of pressure overload-induced heart failure / N. J. Byrne, N. Parajuli, J. L. Levasseur [et al.] // *JACC. Basic to translational science*. – 2017. – Vol. 2 (4). – P. 347–354. – doi: 10.1016/j.jacbts.2017.07.003.

130. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial / D. Fitchett, S. E. Inzucchi, C. P. Cannon [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 (11). – P.1384–1395. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778.
131. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes / J. Mustroph, O. Wagemann, C. M. Lucht [et al.] // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol. 5 (4). – P. 642–648. – doi: 10.1002/ehf2.12336.
132. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors / R. Grempler, L. Thomas, M. Eckhardt [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2012. – Vol. 14 (1). – P. 83–90. – doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01517.x.
133. 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. – doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
134. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease / V. B. Patel, S. Shah, S. Verma, G. Y. Oudit // *Heart failure reviews*. – 2017. – Vol. 22 (6). – P. 889–902. – doi: 10.1007/s10741-017-9644-1.
135. Erythropoietin and oxidative stress / K. Maiese, Z. Z. Chong, J., Y. C. Shang // *Current neurovascular research*. – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 125–142. – doi: 10.2174/Hou.156720208784310231.
136. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure / K. C. Bedi, N. W. Snyder, J. Brandimarto [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (8). – P. 706–716. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
137. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose co-transporter / M. A. Hediger, M. J. Coady, T. S. Ikeda, E. M. Wright // *Nature*. – 1987. – Vol. 330 (6146). – P. 379–381. – doi: 10.1038/330379a0.
138. Feig, D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D. H. Kang, R. J. Johnson // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 359 (17). – P. 1811–1821. – DOI: 10.1056/NEJMra0800885.

139. Ferrannini, E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis / E. Ferrannini, M. Mark, E. Mayoux // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 1108–1114. – doi: 10.2337/dc16-0330.
140. Fischer, T. H. The ryanodine receptor leak: how a tattered receptor plunges the failing heart into crisis /T. H. Fischer, L. Maier, S. Sossalla // *Heart failure reviews*. – 2013. – Vol. 18 (4). – P. 475–483. – DOI: 10.1007/s10741-012-9339-6.
141. Glucose-transporter-mediated positive inotropic effects in human myocardium of diabetic and nondiabetic patients / D. von Lewinski, P. P. Rainer, R. Gasser [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2010. – Vol. 59 (7). – P. 1020–1028. – doi: 10.1016/j.metabol.2009.10.025.
142. Ghosh, S. KCNQ1 assembly and function is blocked by long-QT syndrome mutations that disrupt interaction with calmodulin / S. Ghosh, D. A. Nunziato, G. S. Pitt // *Circ. Res*. – 2006. – Vol. 98. – P. 1048–1054.
143. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation / A. R. Patel, J. T. Kuvin, N. G. Pandian [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37 (1). – P. 195–200. – doi: 10.1016/s0735-1097(00)01057-3.
144. Homology of the human intestinal Na⁺/glucose and *Escherichia coli* Na⁺/proline cotransporters / M. A. Hediger, E. Turk, E. M. Wright // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1989. – Vol. 86 (15). – P. 5748–5752. – doi: 10.1073/pnas.86.15.5748.
145. 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. – doi: 10.2337/dc17-1096.
146. Hozumi, T. Quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction by biplane transesophageal echocardiography / T. Hozumi, M. Shakudo, P. M. Shah // *The American journal of cardiology*. – 1993. – Vol. 72 (3). – P.356–359. – doi: 10.1016/0002-9149(93)90688-9.
147. 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. – doi: 10.1002/EJHF.2884.

148. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure / F. Soga, H. Tanaka, K. Tatsumi [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 132. – doi: 10.1186/s12933-018-0775-z.

149. Increased Na^+/H^+ -exchange activity is the cause of increased $[\text{Na}^+]_i$ and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model / A. Baartscheer, C. A. Schumacher, M. M. van Borren // *Cardiovascular research*. – 2003. – Vol. 57 (4). – P. 1015–1024. – doi: 10.1016/s0008-6363(02)00809-x.

150. Inhibiting mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure / T. Liu, E. Takimoto, V. L. Dimaano [et al.] // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 115 (1). – P. 44–54. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303062.

151. Inhibition of elevated Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium / S. Sossalla, N. Fluschnik, H. Schotola [et al.] // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107 (9). – P. 1150–1161. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.220418.

152. Isaji, M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes / M. Isaji // *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). – 2007. – Vol. 8 (4). – P. 285–292.

153. Light, P. E. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure / P. E. Light // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3739–3740. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab563.

154. Long-term effects of empagliflozin on excitation-contraction-coupling in human induced pluripotent stem cell cardiomyocytes / S. Pabel, F. Reetz, N. Dybkova [et al.] // *Journal of molecular medicine* (Berlin, Germany). – 2020. – Vol. 98 (12). – P. 1689–1700. – doi: 10.1007/s00109-020-01989-6.

155. Lopaschuk, G. D. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon / G. D. Lopaschuk, S. Verma // *Cell metabolism*. – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 200–202. – doi: /10.1016/j.cmet.2016.07.018.
156. Loss of CASK accelerates heart failure development / J. Mustroph, C. M. Sag, F. Bähr [et al.] // *Circulation research*. – 2021. – Vol. 128 (8). – P. 1139–1155. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318170.
157. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study (Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) / M. Kosiborod, M. A. Cavender, A. Z. Fu [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 36 (3). – P. 249–259. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
158. Lytvyn, Y. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes / Y. Lytvyn, B. A. Perkins, D. Z. Cherney // *Canadian journal of diabetes*. – 2015. – Vol. 39 (3). – P. 239–246. – doi: 10.1016/j.jcjd.2014.10.013.
159. McElwee, S. K. Mechanisms of sudden cardiac death / S. K. McElwee, A. Velasco, H. Doppalapudi // *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. – 2016. – Vol. 23 (6). – P. 1368–1379. – doi: 10.1007/s12350-016-0600-6.
160. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients / E. Ferrannini, E., Muscelli, S. Frascerra [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2014. – Vol. 124 (2). – P. 499–508. – doi: 10.1172/JCI72227.
161. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria / R. Santer, M. Kinner, C. L. Lassen [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2003. – Vol. 14 (11). – P. 2873–2882. – doi: 10.1097/01.asn.0000092790.89332.d2.
162. Molecular characteristics of Na(+)-coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney / G. You, W. S. Lee, E. J. Barros [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 1995. – Vol. 270 (49). – P. 29365–29371. – doi: 10.1074/jbc.270.49.29365.

163. Mudaliar, S. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis / S. Mudaliar, S. Alloju, R. R Henry // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 1115–1122. – doi: 10.2337/dc16-0542.
164. Mustroph, J. CaMKII as a target for arrhythmia suppression / J. Mustroph, S. Neef, L. S. Maier // *Pharmacology & therapeutics*. – 2017. – Vol. 176. – P. 22–31. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.006.
165. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 312–324. – doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007.
166. Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept / K. Tsujihara, M. Hongu, K. Saito [et al.] // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. – 1996. – Vol. 44 (6). – P. 1174–1180. – doi: 10.1248/cpb.44.1174.
167. Neurohormonal activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group / A. Sigurdsson, O. Amtorp, T. Gundersen [et al.] // *British heart journal*. – 1994. – Vol. 72 (5). – P. 422–427. – doi: 10.1136/hrt.72.5.422.
168. Nicholls, M. Finn Waagstein MD PhD: Finn Waagstein reflects on his work and research which saw beta-blockers revolutionise the treatment of heart failure patients. Mark Nicholls reports / M. Nicholls // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38 (44). – P. 3249–3250. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx618.
169. Off-target effects of sodium-glucose co-transporter 2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺]_i in the heart / Y. J. Chung, Park K. C., Toka S. [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117 (14). – P. 2794–2806. – doi: 10.1093/cvr/cvaa323.
170. Out-of-hospital cardiac arrest – the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry / A. P. Gorgels, C. Gijssbers, J. de Vreede-Swagemakers [et al.] // *European heart journal*. – 2003. – Vol. 24 (13). – P. 1204–1209. – doi: 10.1016/s0195-668x(03)00191-x.

171. Pabel, S. A mechanistic rationale for the investigation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. Letter regarding the article 'Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial / S. Pabel, N. Hamdani, S. Sossalla // European journal of heart failure. – 2021. – Vol. 23 (5). – P. 841. – doi: 10.1002/ejhf.2091.
172. Packer, M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis / M. Packer // Diabetes, obesity & metabolism. – 2018. – Vol. 20 (6). – P. 1361–1366. – doi: 10.1111/dom.13229.
173. Packer, M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors / M. Packer // European journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22 (4). – P. 618–628. – doi: 10.1002/ejhf.1732.
174. Packer, M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // The American journal of cardiology. – 1993. – Vol. 71 (9). – P. 3C–11C. – doi: 10.1016/0002-9149(93)90081-m.
175. Packer, M. Molecular, cellular, and clinical evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors act as neurohormonal antagonists when used for the treatment of chronic heart failure / M. Packer // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9 (16). – P. e016270. – doi: 10.1161/JAHA.120.0162702020.
176. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 263–271. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
177. Placebo-controlled, double-blind study of Empagliflozin (EMPA) and Implantable Cardioverter-Defibrillator (EMPA-ICD) in patients with Type 2 Diabetes (T2DM): rationale and design / S. Fujiki, K. Iijima, M. Okabe [et al.] // Diabetes

therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. – 2020. – Vol. 11 (11). – P. 2739–2755. – doi: 10.1007/s13300-020-00924-9.

178. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: Patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II / E. P. Zeitler, S. M. Al-Khatib, D. J. Friedman [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28 (11). – P. 1345–1351. – doi: 10.1111/jce.13307.

179. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community / V. Xanthakis, D. M. Enserro, M. G. Larson [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2016. – Vol. 4 (10). – P. 808–815. – doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.001.

180. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction / C. G. Santos-Gallego, A. P. Vargas-Delgado, J. A. Requena-Ibanez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77 (3). – P. 243–255. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.

181. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: The IDDDIA Trial / C. Y. Shim, J. Seo, I. Cho [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (5). – P. 510–512. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992.

182. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts – role of late sodium current and intracellular ion accumulation / S. Sossalla, R. S. Wagne, E. C. Rasenack [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2008. – Vol. 45 (1). – P. 32–43. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.006.

183. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.e14. – doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

184. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus / D. Z. Cherney, B. A. Perkins, N. Soleymanlou [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (5). – P. 587–597. –

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.

185. Rosen, M.R. Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac arrhythmias? / M.R.Rosen, R.F. Reder // *Ann. Intern. Med.* – 1981. – Vol. 94. – P.794. – doi: 10.7326/0003-4819-94-6-794.

186. Rossetti, L. Glucose toxicity // L. Rossetti, A. Giaccari, R. A. DeFronzo // *Diabetes care.* – 1990. – Vol. 13 (6). – P. 610–630. – doi: 10.2337/diacare.13.6.610.

187. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction P. Martens, D. Nuyens, M. Rivero-Ayerza [et al.] // *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* – 2019. – Vol. 108 (10). – P.1074–1082. – doi: 10.1007/s00392-019-01440-y.

188. Sano, M. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects / M. Sano, S. Goto // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (17). – P. 1985–1987. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.

189. Scheen, A. J. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME / A. J. Scheen // *Diabetes research and clinical practice.* – 2016. – Vol. 121. – P. 204–214. – doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.016.

190. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? / N. Sattar, J. McLaren, S. L. Kristensen [et al.] // *Diabetologia.* – 2016. – Vol. 59 (7). – P. 1333–1339. – doi: 10.1007/s00125-016-3956-x.

191. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 Inhibitor/ Y. Ye, M. Bajaj, H. C. Yang [et al.] // *Cardiovascular drugs and therapy.* – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 119–132. – doi: 10.1007/s10557-017-6725-2.

192. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart / C. Li, G. J. Zhan, M. Xue [et al.] // *Cardiovascular*

diabetology. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 15. – doi: 10.1186/s12933-019-0816-2.

193. SGLT2 inhibitor, canagliflozin, ameliorates cardiac inflammation in experimental autoimmune myocarditis / Q. Long., L. Li, H. Yang [et al.] // International immunopharmacology. – 2022. – Vol. 110. – P. 109024. – doi: 10.1016/j.intimp.2022.109024.

194. SGLT2 inhibitors and risk of stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / M. Guo, J. Ding, J. Li [et al.] // Diabetes, obesity & metabolism. – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 1977–1982. – doi: 10.1111/dom.13295.

195. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T. A. Zelniker, S. D Wiviott., I. Raz [et al.] // Lancet (London, England). – 2019. – Vol. 393 (10166). – P. 31–39. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

196. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 396 (10254). – P. 819–829. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

197. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes / J. Habibi, A. R. Aroor, J. R. Sowers [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2017. – Vol. 16 (1), 9. – doi: 10.1186/s12933-016-0489-z.

198. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application / G. Gyimesi, J. Pujol-Giménez, Y. Kanai, M. A. Hediger // Pflugers Archiv: European journal of physiology. – 2020. – Vol. 472 (9). – P. 1177–1206. – doi: 10.1007/s00424-020-02433-x.

199. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target / A. Di Franco, G. Cantini, A. Tani [et al.] // International journal of cardiology. – 2017. – Vol. 243. – P. 86–90. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.032.

200. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular

- events in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / C. Arnott, Q. Li, A. Kang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9 (3). – P. e014908. – doi: 10.1161/JAHA.119.014908.
201. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / S. R. Yurista, H. H. W. Silljé, S. U. Oberdorf-Maass [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21 (7). – P. 862–873. – doi: 10.1002/ejhf.1473.
202. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and oxidative stress: An update / H. Yaribeygi, S. L. Atkin, A. E. Butler, A. Sahebkar // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234 (4). – P. 3231–3237. – doi: 10.1002/jcp.26760.
203. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes / A. Oku, K. Ueta, Arakawa K. [et al.] // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48 (9). – P. 1794–1800. – doi: 10.2337/diabetes.48.9.1794.
204. Taroni, C. Analysis and prediction of carbohydrate binding sites / C. Taroni, S. Jones, J. M. Thornton // *Protein engineering*. – 2000. – Vol. 13 (2). – P. 89–98. – doi: 10.1093/protein/13.2.89.
205. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, Gualeni [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2004. – Vol. 6 (6). – P. 687–691. – doi: 10.1016/j.ejheart.2003.11.024.
206. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels // H. Li, S. E. Shin, M. S. Seo [et al.] // *Life sciences*. – 2018. – Vol. 197. – P. 46–55. – doi: 10.1016/j.lfs.2018.01.032.
207. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet* (London, England). – 1999. – Vol. 353 (9146). – P. 9–13. – PMID: 10023943.
208. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics / D. C. Wheeler, B. V. Stefansson, M. Batiushin [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European dialysis and transplant association – European Renal Association*. – 2020. – Vol. 35 (10). – P. 1700–1711. – doi: 10.1093/ndt/gfaa234.

209. The dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics / J. J. V. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21 (11). – P. 1402–1411. – doi: 10.1002/ejhf.1548.
210. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume / T Sato., Y. Aizawa, S. Yuasa [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 6. – doi: 10.1186/s12933-017-0658-8.
211. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1999. – Vol. 341 (10). – P. 709–717. – doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
212. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel / G. Aubert, O. J. Martin, J. L. Horton [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133(8). – P. 698–705. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.
213. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose / Y. Kanai, W. S. Lee, G. You [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 1994. – Vol. 93(1). – P. 397–404. – doi: 10.1172/JCI116972.
214. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases / S. Zhazykbayeva, S. Pabel, A. Mügge [et al.] // *Biophysical reviews*. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 947–968. – doi: 10.1007/s12551-020-00742-0.
215. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. / M. B. Simson // *Circulation*. – 1981. – Vol. 64(2). – P.235–242. – doi: 10.1161/01.cir.64.2.235.
216. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review / S. Verma, J. J. V. McMurray // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (10). – P. 2108–2117. – doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
217. Verma, S. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: The search for the sweet spot in heart failure / S. Verma, J. J.

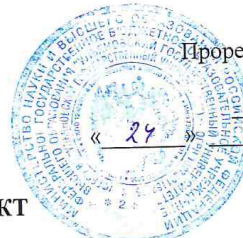
- V. McMurray, D. Z. I. Cherney // JAMA cardiology. – 2017. – Vol. 2 (9). – P. 939–940. – doi: 10.1001/jamacardio.2017.1891.
218. Wagner, S. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death / S. Wagner L. S., Maier, D. M. Bers // Circulation research. – 2015. – Vol. 116 (12). – P. 1956–1970. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304678.
219. Washburn, W.N. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 / W. N. Washburn // Journal of medicinal chemistry. – 2009. – Vol. 52(7). – P. 1785–1794. – doi: 10.1021/jm8013019.
220. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese (DIO) rats / J. J. Devenny, H. E. Godonis, S. J. Harvey [et al.] // Obesity (Silver Spring, Md.). – 2012. – Vol. 20 (8). – P. 645–1652. – doi: 10.1038/oby.2012.59.
221. Williams, G. H. Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists: what about potassium? / G. H Williams // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2005. –Vol. 46 (2). – P. 265–266. – doi: 10.1161/01.HYP.0000174329.99569.52.
222. Wright, E. M. Biology of human sodium glucose transporters / E. M. Wright, D. D. Loo, B. A. Hirayama // Physiological reviews. – 2011. – Vol. 91 (2). – P. 733–794. – doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
223. Wright, E. M. Glucose transport families SLC5 and SLC50 / E. M. Wright //Molecular aspects of medicine. – 2013. – Vol. 34 (2–3). – P. 183–196. – doi: 10.1016/j.mam.2012.11.002.
224. Wright, E. M. SGLT2 Inhibitors: physiology and pharmacology / E. M. Wright // Kidney360. – 2021. – Vol. 2 (12). – P. 2027–2037. – doi: 10.34067/KID.0002772021.
225. Yanai, H. A Possible mechanism for renoprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: elevation of erythropoietin production / H.Yanai, H. Katsuyayama // Journal of clinical medicine research. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 178–179. – doi: 10.14740/jocmr2857w.
226. Yılmaz, E. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on ventricular repolarization markers in heart failure with reduced ejection fraction / E. Yılmaz, E.

Aydın, S. Çamcı [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2024. – Vol. 38(2). – P.327–333. doi: 10.1007/s10557-022-07396-y.

227. Zelniker, T.A. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC State-of-the-art review / T.A. Zelniker, E. Braunwald // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75(4). – P.422–434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.

Приложение А

Акты внедрения результатов диссертационной работы



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО УлГУ
Фомин А.Н.
« 29 » 08.08.2024 г.

АКТ

внедрения результатов научного исследования
Царевой Анастасии Александровны

по кандидатской диссертации на тему

«Влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа дапаглифлозина на электрическое ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»

(тема исследования)

в образовательный процесс кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

(наименование кафедры, структурного подразделения образовательного учреждения)

Состав комиссии:

Председатель комиссии:

Зав.кафедрой факультетской терапии, д.м.н., профессор Рузов Виктор Иванович.

Члены комиссии:

Профессор кафедры факультетская терапия, д.м.н., доцент, Гимаев Ринат Худзятвич

Доцент кафедры факультетская терапия, к.м.н., Павлова Юлия Михайловна

В образовательную деятельность кафедры факультетская терапия, в преподавание на 4-м и 6-м курсах студентов медицинского факультета на дисциплинах «Факультетская терапия», «Клиническая ЭКГ», в курс преподавания ординаторов-терапевтов и слушателей курсов ДПО, внедрены выводы о положительном влиянии дапаглифлозина в дозе 10 мг на желудочковую эктопическую активность миокарда при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, внедрена электронная вычислительная программа «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса». Период внедрения с сентября 2024 года по настоящее время. Использование указанных результатов позволило: расширить и углубить знания у студентов и практикующих врачей в области определения терапии и прогнозирования желудочковых аритмий.

Предложения по существу внедренных научных результатов исследования – разработать версию программы ЭВМ для смартфонов.

Дата заседания кафедры, на котором было принято решение об использовании результатов научного исследования в образовательном процессе – протокол № 1 от 30.08.2024г.

Председатель комиссии:

Зав.кафедрой факультетской терапии, д.м.н., профессор,

(подпись) В.И.Рузов

Члены комиссии:

Профессор кафедры факультетская терапия, д.м.н., доцент,

(подпись) Р.Х.Гимаев

Доцент кафедры факультетская терапия, к.м.н.,

(подпись) Ю.М.Павлова

Ульяновский государственный университет

Подпись: Р.Х.Гимаев, Ю.М.Павлова

Ученый секретарь
Ученого совета УлГУ А.А. Литвинко

« 29 » 08.2024 г.



УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГУЗ «Областной кардиологический
 диспансер», к.м.н.,
 Мовчан Е.В.
 «10» ноября 2024 года

АКТ

внедрения результатов научного исследования Царевой Анастасии Александровны

по кандидатской диссертации на тему

«Влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа дапаглифлозина на
 электрическое ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной
 недостаточностью»

(тема исследования)

в деятельность Государственного учреждения здравоохранения «Областной кардиологический
 диспансер», г. Ульяновск

(наименование органа, учреждения)

Состав комиссии:

Председатель комиссии:

Зам. главного врача по медицинской части Калининкова Елена Анатольевна

Члены комиссии:

Заведующая поликлиникой Андреева Ольга Анатольевна

Заведующий организационно-методическим кабинетом Кунеевский Александр Владиславович

- 1) В лечебную деятельность отделений кардиологии и отделения соматической реабилитации внедрены выводы о положительном влиянии дапаглифлозина в дозе 10 мг на желудочковую эктопическую активность миокарда при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, внедрена электронная вычислительная программа «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса». Период внедрения с сентября 2024 года по настоящее время. Использование указанных результатов позволят улучшить отдаленные результаты лечения, в виде снижения внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.
- 2) Предложения по существу внедренных научных результатов исследования – разработать версию программы ЭВМ для смартфонов, для удобства практикующих врачей кардиологов.

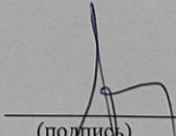
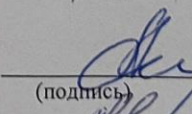
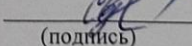
Председатель комиссии:

Зам. главного врача по медицинской части

Члены комиссии:

Заведующая поликлиникой

Заведующий организационно-методическим кабинетом


 (подпись) Е.А. Калининкова

 (подпись) О.А. Андреева

 (подпись) А.В. Кунеевский



АКТ

внедрения результатов научного исследования
Царевой Анастасии Александровны

по кандидатской диссертации на тему

«Влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа дапаглифлозина на электрическое ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»

(тема исследования)

в деятельность Государственного учреждения здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница»

(наименование органа, учреждения)

Состав комиссии:

Председатель комиссии:

Заместитель главного врача по медицинской части, к.м.н., Грешнова Ирина Владимировна

Члены комиссии:

Зав.кардиологическим отделением с ПРИТ ОКС РСЦ Баров Павел Алексеевич

Врач-кардиолог, отделения кардиологии с ПРИТ Камалетдинова Алсу Фаридовна

- 1) В лечебную деятельность отделений кардиологии и отделения кардиологии с ПРИТ ОКС внедрены выводы о положительном влиянии дапаглифлозина в дозе 10 мг на желудочковую эктопическую активность миокарда при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, внедрена электронная вычислительная программа «Расчет риска возникновения эпизодов желудочковой тахикардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса». Период внедрения с сентября 2024 года по настоящее время. Использование указанных результатов позволят улучшить отдаленные результаты лечения, в виде снижения внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.
- 2) Предложения по существу внедренных научных результатов исследования – разработать версию программы ЭВМ для смартфонов, для удобства практикующих врачей.

Председатель комиссии:

Зам. главного врача по медицинской части, к.м.н., _____ И.В.Грешнова

(подпись)

Члены комиссии:

Зав.кардиологическим отделением с ПРИТ ОКС РСЦ _____ П.А.Баров

(подпись)

Врач-кардиолог, отделения кардиологии с ПРИТ _____

(подпись)

А.Ф.Камалетдинова

Ю.С. Зубов