

ШАЛАГИНОВА ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА

**ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ВЛИЯНИЯ  
ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ  
МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ,  
КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ  
МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2  
ТИПА И БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

3.1.20 Кардиология

3.1.25 Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Шахнович Роман Михайлович**

кандидат медицинских наук

**Стукалова Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Яна Артуровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

**Завадовский Константин Валерьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

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

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинский наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Необратимая потеря жизнеспособного миокарда вследствие инфаркта миокарда (ИМ) является основной причиной, обуславливающей течение и прогноз заболевания. На фоне широкого использования реперфузионной терапии частота случаев сердечной недостаточности (СН) после ИМ в последние годы уменьшилась, но, тем не менее, остается на уровне 10-20%. Сахарный диабет (СД) 2 типа существенно ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогнозы после ИМ, в том числе за счет увеличения риска развития СН. По данным шведского регистра SWEDHEART частота развития СН после ИМ у больных без СД 12%, с СД – 22%. С повторным ИМ ситуация еще хуже: частота СН без СД – 23%, с СД – 33% [Ritsinger V., 2020]. В последнее время к арсеналу лекарственных средств для лечения СН добавились препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), изначально используемые только при СД 2 типа. В отличие от других противодиабетических средств их гипогликемический эффект достигается за счет глюкозурии. Ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2 типа вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу.

В исследовании DAPA-HF впервые было показано, что иНГЛТ2 дапаглифлозин улучшал прогноз у больных с СН, как среди пациентов с СД 2 типа, так и без СД 2 типа [McMurray J.J.V., 2019]. Риск первого эпизода ухудшения течения СН снизился на 30% ( $p=0,0001$ ), а риск сердечно-сосудистой смерти (ССС) — на 18% ( $p=0,0294$ ). Впервые было показано, что препарат, снижающий уровень глюкозы, положительно влиял на клинические исходы у больных с СН как с сопутствующим СД 2 типа, так и в группе пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы. Возникла концепция о том, что иНГЛТ2 уменьшают частоту сердечно-сосудистых событий, прежде всего, за счет предотвращения декомпенсации СН (по сравнению с атеротромботическими событиями), что также подтверждено в других исследованиях. Однако иНГЛТ2, в том числе дапаглифлозин, у больных с острым

ИМ почти не изучались, поэтому их эффективность и частота побочных эффектов у этой категории больных неизвестна. Предполагается, что раннее назначение дапаглифлозина пациентам с острым ИМ может улучшать функцию левого желудочка (ЛЖ), уменьшать размер инфаркта, а также замедлять процессы фиброза в сохранном миокарде.

На момент написания диссертации зарегистрированы два клинических исследования иНГЛТ2 у пациентов с острым ИМ, одно из которых с дапаглифлозином (DAPA-MI) должно завершиться в 2023 году [регистрационный номер NCT04564742], а второе с эмпаглифлозином – в 2024 году [регистрационный номер NCT04509674].

Для изучения состояния миокарда после ИМ в настоящее время все чаще используется магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием препаратами гадолиния. Наряду с оценкой размера ИМ, сократительной способности миокарда, МРТ позволяет изучить важные особенности структурных и функциональных изменений, такие как: наличие и распространенность отека миокарда, наличие микрососудистой обструкции (МСО), наличие и массу гетерогенной зоны (ГЗ), выраженность диффузного фиброза и т.д. Показано, что эти параметры влияют на показатели смертности от всех причин и частоту госпитализаций по поводу СН и риск развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [Stone G. W., 2016].

Таким образом, изучение дапаглифлозина у больных с острым ИМ представляет интерес как с точки зрения влияния на функциональное состояние миокарда и развитие СН у больных с СД 2 типа и без СД 2 типа, так с точки зрения возможности оптимизации контроля уровня глюкозы.

**Цель исследования.** В рамках проспективного исследования изучить влияние дапаглифлозина на течение заболевания, функциональное состояние и особенности поражения миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев, контроль гликемии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Выполнить анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССС, ИМ, возникновение или декомпенсация СН) и качество жизни у больных ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа по данным наблюдения проспективного исследования в течение года.
2. Провести анализ влияния дапаглифлозина на функциональное состояние и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа.
3. Выполнить сравнительный анализ функционального состояния и структурных особенностей миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), масса гетерогенной зоны, выраженность отека миокарда, наличие микрососудистой обструкции, диффузного фиброза и др.) по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа.
4. Изучить влияние дапаглифлозина на уровень гликированного гемоглобина у больных с ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа.
5. Проанализировать влияние дапаглифлозина на динамику уровня BNP у больных с ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа.
6. Оценить переносимость терапии дапаглифлозином у пациентов с острым ИМ.

**Научная новизна.** 1. Впервые изучено влияние терапии дапаглифлозином у больных с острым ИМ на течение заболевания, частоту неблагоприятных событий в течение года. 2. Впервые проведена оценка переносимости терапии дапаглифлозином у больных с острым ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа, начиная с раннего госпитального периода, в рамках проспективного исследования. 3. Впервые исследовано влияние дапаглифлозина на функциональное состояние и структуру миокарда у пациентов с острым ИМ с применением МРТ сердца с контрастированием.

**Практическая значимость.** Показана безопасность и хорошая переносимость назначения дапаглифлозина у пациентов с острым ИМ, начиная с 72 часов от начала заболевания.

Применение импульсных последовательностей для оценки структуры миокарда и получение T1-карт, количественно отражающих диффузные изменения в миокарде, при проведении МР-томографии у пациентов с острым ИМ не увеличивает длительность исследования и позволяет выявлять структурные изменения как в зоне инфаркта, так и в непораженном миокарде, в том числе без введения контрастного вещества.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Терапия дапаглифлозином у пациентов с острым ИМ в течение 6 месяцев приводила к улучшению систолической функции ЛЖ в общей группе и у пациентов с СД, однако данный эффект не сопровождался уменьшением зоны инфаркта, ГЗ и уменьшением выраженности диффузного фиброза.
2. У пациентов с острым ИМ и СД по сравнению с пациентами без СД наблюдались более низкие значения ФВ ЛЖ, больший конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), размер инфаркта, зоны отека. У пациентов с острым ИМ и СД выявлено наличие диффузных изменений в миокарде (вероятно, фиброза) в сохранном миокарде по сравнению с пациентами без СД.
3. Терапия дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с острым ИМ приводила к улучшению качества жизни как у пациентов с СД, так и у пациентов без СД. Снижения частоты возникновения постинфарктной СН и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлено не было.
4. Терапия дапаглифлозином, начиная с раннего госпитального периода, хорошо переносится пациентами с острым ИМ.

**Внедрение результатов в клиническую практику.** Основные результаты исследования внедрены в клиническую и научную практику отделов неотложной кардиологии и отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов, применением современных и

актуальных методов диагностики и лечения. Результаты исследования доложены автором на российских и международных конференциях.

Апробация диссертации состоялась на научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. Е.И. Чазова» Минздрава России 27 сентября 2023 года (Протокол №105).

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно проводил подбор и анализ литературы по теме исследования, курировал пациентов на этапах их поступления в палату реанимации и интенсивной терапии и при повторных госпитализациях, принимал непосредственное участие в проведении МРТ сердца с отсроченным контрастированием и обработке полученных результатов. Автор составлял общую базу данных, самостоятельно проводил статистический анализ полученных данных. Автор лично написал все разделы диссертации. Автором подготовлены и опубликованы печатные материалы в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, выступления с докладами на конгрессах и конференциях.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных научных работ: 3 тезиса, 2 оригинальные статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 208 страницах, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 148 источников. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 36 рисунками, содержит 1 Приложение.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Скрининг для участия в исследовании осуществлялся во время экстренной госпитализации пациентов с диагнозом ОКСпСТ в ПРИТ 1к/о ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. **Критерии включения в исследование:**

возраст более 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, острый ИМ с подъемом сегмента ST согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (до 7 суток), которым было выполнено успешное первичное чрескожное коронарное вмешательство.

**Критерии исключения из исследования:** противопоказания к проведению МРТ, СКФ менее 45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> (по СКD-EPI), наличие противопоказаний к приему дапаглифлозина, тяжелая степень деменции, отказ пациента от проведения исследования, ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет, основанная на клиническом суждении.

Всем пациентам помимо стандартных клинико-лабораторных исследований определялись уровни гликированного гемоглобина (HbA1c), BNP, проводилась оценка качества жизни с помощью Канзасского опросника. Консультация врача эндокринолога проводилась в рамках первичной госпитализации при необходимости, далее – по месту жительства. Дополнительно всем пациентам проводилась МРТ сердца с контрастированием препаратами гадолиния, после чего пациенты каждой группы (с СД и без СД) были распределены методом конвертов с равной вероятностью (1:1) в группу дапаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки и группу контроля. Длительность лечения дапаглифлозином составила 6 месяцев с момента приема первой дозы препарата. Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты по показаниям, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины. В случае верификации СН при наличии показаний назначались антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретическая терапия, сакубитрил/валсартан в соответствии с актуальными на момент проведения исследования клиническими рекомендациями.

Через полгода после рандомизации 80 пациентов прошли вторую точку исследования – повторную госпитализацию. Повторно проводилась МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Пациенты повторно заполняли Канзасский опросник для количественной оценки качества жизни. Третья точка



исследования – контакт по телефону с оценкой жалоб пациентов и наличия сердечно-сосудистых осложнений через 12 месяцев (Рисунок 1).



Рисунок 1. – Дизайн исследования. ЭКГ – электрокардиограмма, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

МРТ сердца с контрастированием выполнялась на МР-томографе Siemens Magnetom Aera мощностью магнитного поля 1,5Т. Исследование состояло из бесконтрастной и контрастной фаз. Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат в дозе 0,15 ммоль/кг массы тела больного. *Бесконтрастная часть*: кино-МРТ в стандартных проекциях (2х- и 4х-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой ФВ, нарушений

локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ; T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки распространенности отека миокарда и нативное T1-картирование миокарда (Рисунок 2А).

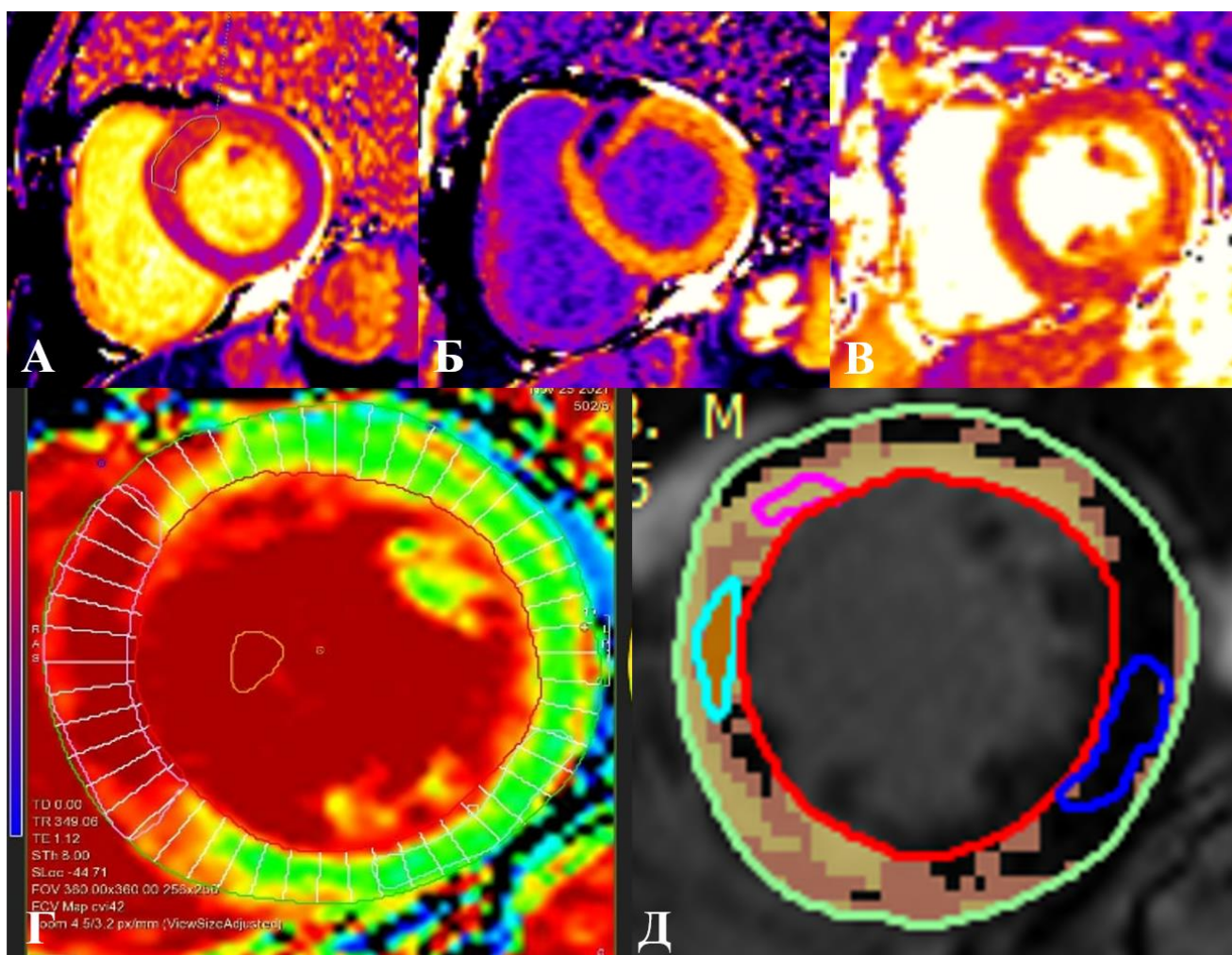


Рисунок 2. – Картирование миокарда и пример постобработки МР-томограмм ЛЖ (короткая ось ЛЖ). А. Бесконтрастное T1-картирование миокарда; Б. Постконтрастное T1-картирование миокарда; В. T2-картирование миокарда (выявление отека); Г. Пример построения карты, отражающей фракцию внеклеточного объема – красным цветом обозначена зона инфаркта, зеленым – сохраненный миокард; Д. Пример тканевого анализа МР-томограмм с отсроченным контрастированием.

*Контрастная часть:* раннее (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата) и отсроченное контрастирование (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата); постконтрастное T1-картирование миокарда (через 8 минут после внутривенного введения контрастного препарата) с определением времени релаксации T1 (мс) (Рисунок 2Б).

Участки миокарда, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным T2-взвешенных изображений). Наличие гипоинтенсивного участка в зоне инфаркта на МР-томограммах с ранним и отсроченным контрастированием расценивалось как МСО.

Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (Circle cardiovascular imaging, версия 5.13, Калгари, Канада). Оценивался размер ИМ, инфарктная и ГЗ, наличие МСО, зона отека в острый период ИМ. На основе анализа интенсивности МР-сигнала в зоне повреждения выделялась зона некроза (более 5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным миокардом) и ГЗ (от 2 до 5 стандартных отклонений). Проводилась количественная оценка массы зоны некроза/фиброза и гетерогенной тканей (Рисунок 2Д). На основе полученных значений времени до- и постконтрастного T1-картирования вычислялась фракция внеклеточного объема (ФВО), количественно отражающая диффузный фиброз или отек в случае острого ИМ (Рисунок 2Г).

**Первичные конечные точки эффективности:** динамика ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, иКДО ЛЖ, КСО ЛЖ, иКСО ЛЖ; изменение размера зоны инфаркта, гетерогенной зоны, размера инфаркта; динамика значений времени до- и постконтрастного T1-картирования, ФВО; оценка параметров безопасности: эпизодов гипотонии, гипогликемии, кетоацидоза, ухудшение функции почек, аллергические реакции.

**Вторичные конечные точки:** динамика гликированного гемоглобина; изменение уровня BNP; частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений – ССС, ИМ, инсульт; манифестация или прогрессирование СН + ССС; Прогрессирование или развитие СН определялось как внеплановая госпитализация в связи с декомпенсацией СН или по клиническим признакам: нарастание одышки при физических нагрузках, появление одышки в покое, появление или увеличение отеков нижних конечностей. В исследовании не было зарегистрировано ни одного летального исхода, в связи с чем комбинированная конечная точка была редуцирована (исключена ССС).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и с помощью коэффициента корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Размер выборки рассчитывался по формуле Лера для средних величин при заданной мощности 80% и уровне значимости 0,05. При значении минимальной клинической разницы 5 % для ФВ ЛЖ в абсолютной величине и стандартного отклонения 8,1 минимальное число исследуемых пациентов составило 42 в каждой группе.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Частоту развития неблагоприятных событий в течение года удалось оценить у 92 пациентов. Средний срок наблюдения составил 308 [206-467] суток с максимальным периодом наблюдения 614 дней. Повторный ИМ был диагностирован у 5 пациентов (5,4%), нестабильная стенокардия – у 3 пациентов (3,3%), ОНМК – у 2 пациентов (2,17%), появление признаков СН или декомпенсация СН были зарегистрированы у 9 пациентов (9,78%). МАСЕ (ССС, ИМ, инсульт) зарегистрированы у 6 пациентов (6,5%). За указанный период наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

Комбинированная конечная точка (ССС или ухудшение СН) была достигнута в 9,78% случаев. Группы лечения и контроля были сопоставимы по основным клиническим характеристиками и принимаемым препаратам.

**Влияние дапаглифлозина на риск развития/ухудшения СН у пациентов с ИМ.** В общей группе пациентов с острым ИМ различия бессобытийной выживаемости (без развития СН), оцененные с помощью критерия Mantel-Cox, были статистически значимыми,  $p=0,012$  (Рисунок 3). Нескорректированное ОШ развития СН в течение года в группе дапаглифлозина составило 0,122 с 95% ДИ:0,015-0,974,  $p=0,047$ .

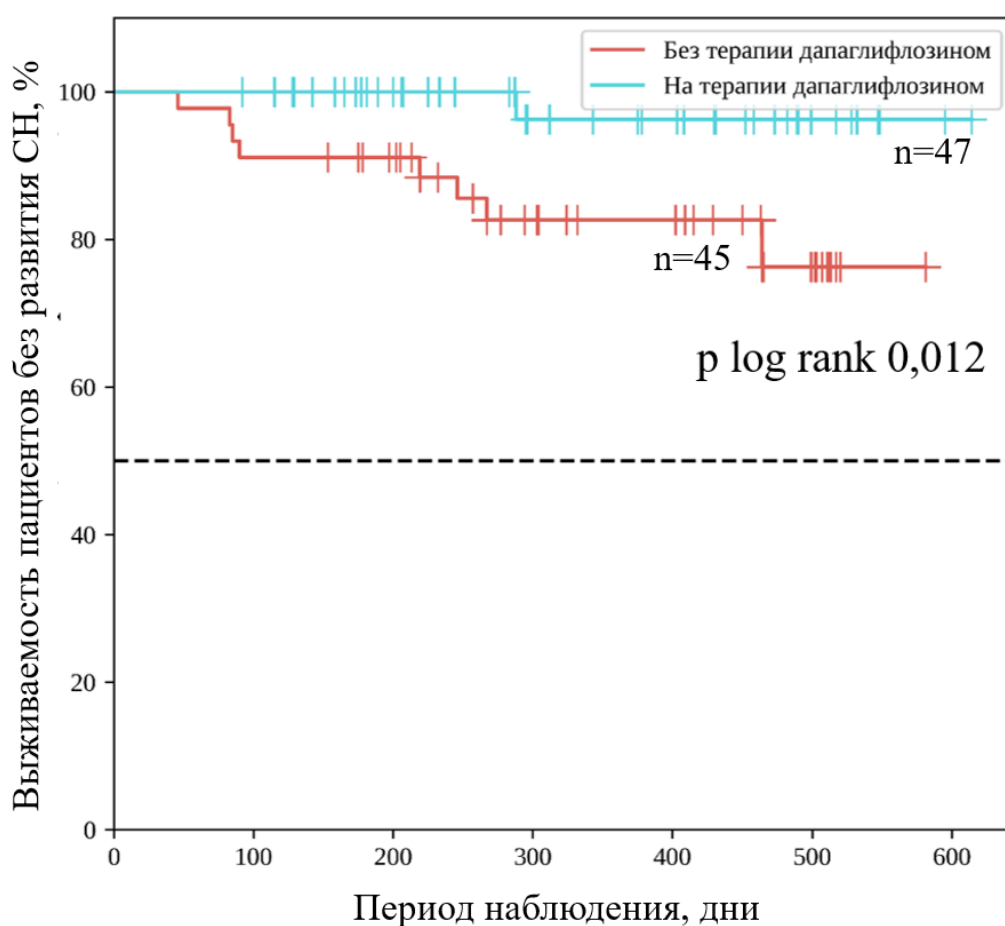


Рисунок 3. – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (без развития СН) выживаемость пациентов с ИМ в зависимости от терапии дапаглифлозином,  $p=0,012$ .

Согласно данным однофакторного анализа значимыми факторами риска, влияющими на риск развития постинфарктной СН, оказались: СД (ОШ 24,167 с 95% ДИ:1,542-378,789), повышение уровня BNP (ОШ 1,003 с 95% ДИ:1,001-1,006), наличие ФП (ОШ 7,591 с 95% ДИ:1,017-56,665) и увеличение массы инфарктной

зоны (ОШ 1,087 с 95% ДИ:1,028-1,149). При приеме дапаглифлозина риски развития СН уменьшались в 11,16 раза. При принудительном включении факта полной реваскуляризации в многофакторную модель значимость влияния терапии дапаглифлозином на риск развития СН нивелировалась: скорректированное ОШ составило 0,441 с 95% ДИ:0,158-1,228,  $p=0,117$  (Рисунок 4).

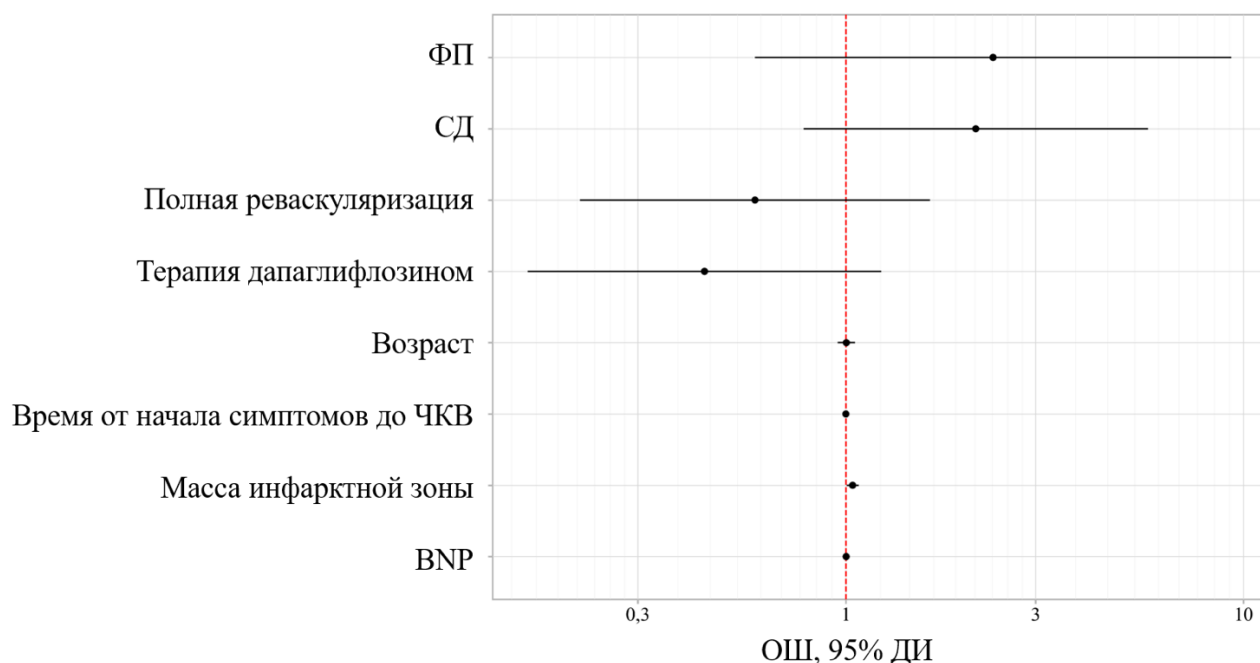


Рисунок 4. – Факторы риска развития постинфарктной сердечной недостаточности на примере многофакторного анализа с построением графика «форест-плот». ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОШ – отношение шансов.

В подгруппе пациентов с ИМ и СД отмечалась тенденция к меньшей частоте развития СН в группе дапаглифлозина по сравнению с группой контроля в течение года,  $p=0,061$  (Рисунок 5А). Нескорректированное ОШ составило 0,18 с 95% ДИ:0,021-1,51,  $p=0,114$ . После поправки на возраст, время от начала симптомов до чрескожного коронарного вмешательства, исходный уровень BNP, наличие ФП и массу инфарктной зоны, ОШ составило 0,077 с 95% ДИ:0,006-0,952,  $p=0,046$ , а при дополнительном включении в модель факта полной реваскуляризации ОШ составило 0,018 с 95% ДИ:0,000-2,343,  $p=0,106$ .

В подгруппе пациентов с ИМ без СД различия бессобытийной выживаемости (без развития СН) в течение года, оцененные с помощью теста правдоподобия, не были статистически значимыми,  $p=0,096$  (Рисунок 5Б).

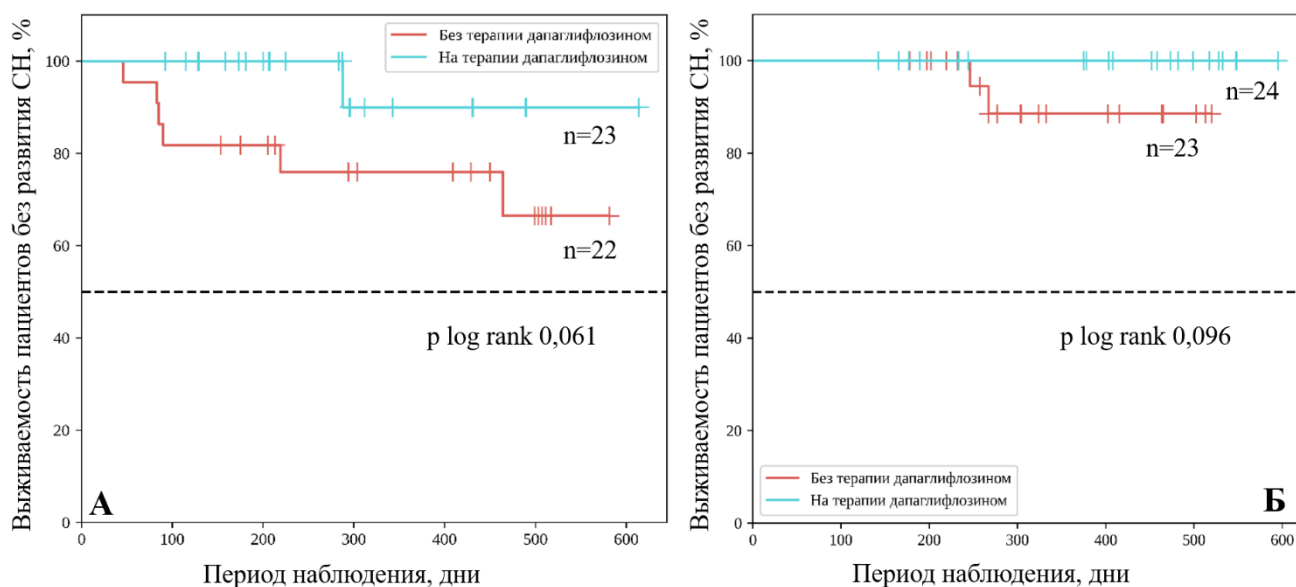


Рисунок 5. – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (без развития или ухудшения СН) выживаемость в зависимости от терапии дапаглифлозином. А. – Подгруппа пациентов с ИМ и СД,  $p=0,061$ . Б. – Подгруппа пациентов с ИМ без СД,  $p=0,096$ .

**Влияние дапаглифлозина на частоту развития крупных неблагоприятных событий у пациентов с ИМ.** По исходным характеристикам пациенты, перенесшие и не перенесшие MACE (ССС, ИМ, инсульт) не различались. Выполнен анализ бессобытийной выживаемости (без развития MACE) у пациентов с ИМ в зависимости от приема дапаглифлозина в общей группе пациентов. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы,  $p=0,406$ . Нескорректированное ОШ составило 2,011 с 95%ДИ:0,368-10,984,  $p=0,420$ . В подгруппе пациентов с ИМ и СД различий в частоте возникновения MACE в зависимости от терапии дапаглифлозином не наблюдалось ( $p \log \text{rank } 0,551$ ), как и в подгруппе пациентов без СД ( $p \log \text{rank } 0,735$ ).

**Влияние дапаглифлозина на качество жизни у пациентов с ИМ.** Из 80 пациентов, прошедших второй этап наблюдения, 79 заполнили Канзасский опросник. Опросник состоит из 15 вопросов, объединенных в 5 доменов: «ограничение физических нагрузок», «симптомы», «самопомощь», «влияние на социальную сферу» и «качество жизни». Исходя из задач исследования, была проведена оценка баллов, полученных из домена «качество жизни». При анализе

изменения баллов из домена «качество жизни», выраженных в процентах, были получены достоверные различия в группе лечения как у пациентов с ИМ и СД (отмечался прирост баллов на 20% в группе лечения,  $p=0,005$ ), так и у пациентов с ИМ без СД (прирост баллов на 20% в группе лечения,  $p=0,003$ ) (Рисунок 6А,Б).

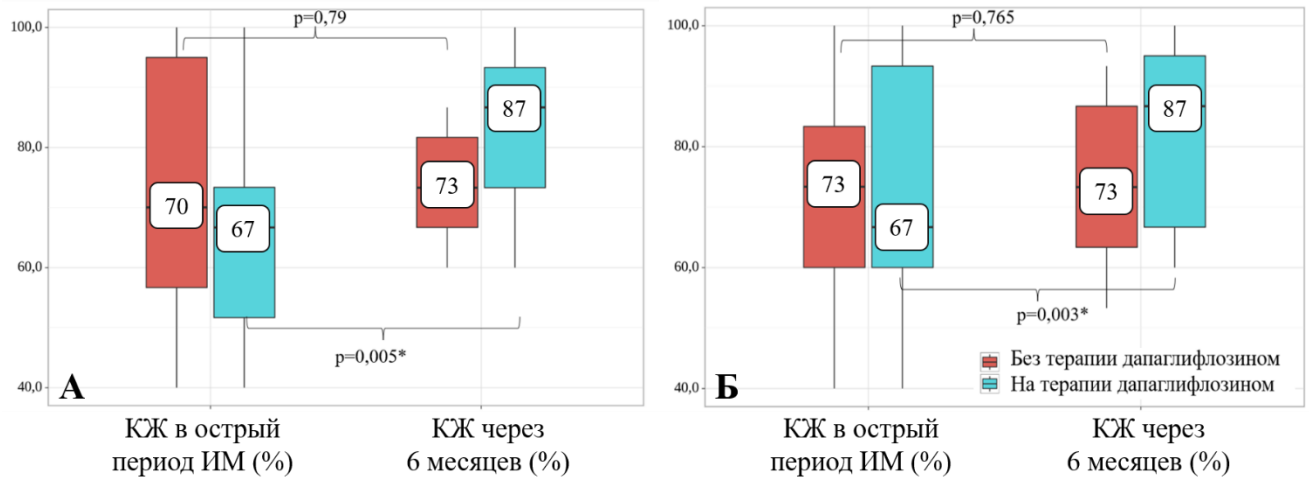


Рисунок 6. – Анализ динамики баллов (выраженных в %), количественно отражающих качество жизни пациентов с ИМ через 6 месяцев после ИМ в зависимости от терапии дапаглифлозином. А. – подгруппа пациентов с СД. Б. – подгруппа пациентов без СД. \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). КЖ – качество жизни.

**Исследование влияния дапаглифлозина на объемные показатели левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием исходно и через 6 месяцев в общей группе пациентов с инфарктом миокарда.** В острый период ИМ МРТ сердца с контрастированием была выполнена 99 пациентам, повторная МРТ сердца была проведена 79 пациентам. Группы контроля ( $n=39$ ) и лечения дапаглифлозином ( $n=40$ ) были сопоставимы по основным клиническим и МР-показателям, а также группам принимаемых препаратов. Из 79 пациентов 33 были с СД.

В группе лечения отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ через полгода наблюдения с  $50 \pm 9\%$  до  $52 \pm 10\%$ ,  $p=0,047$ . При сравнении  $\Delta$  ФВ ЛЖ в группах лечения и контроля были выявлены статистически значимые различия – в группе лечения наблюдалось увеличение ФВ в среднем на  $3,39 [-1,35; 7,09]\%$ , в то время как в группе контроля отмечалось снижение ФВ ЛЖ на  $2,03 [-5,09; 1,91]\%$ ,  $p=0,005$  (Рисунок 7А). В подгруппе пациентов с ИМ и СД в группе лечения отмечалась



тенденция к приросту ФВ ЛЖ,  $p=0,093$ . При анализе  $\Delta$  ФВ ЛЖ в группе лечения отмечался достоверный прирост ФВ ЛЖ на 8% [1; 12], в группе контроля – снижение ФВ ЛЖ на 2 [-4; 2] %,  $p=0,047$  (Рисунок 7Б). В подгруппе пациентов без СД значимых различий динамики ФВ ЛЖ у пациентов с ИМ без СД в течение 6 месяцев в группе лечения выявлено не было,  $p=0,314$ .

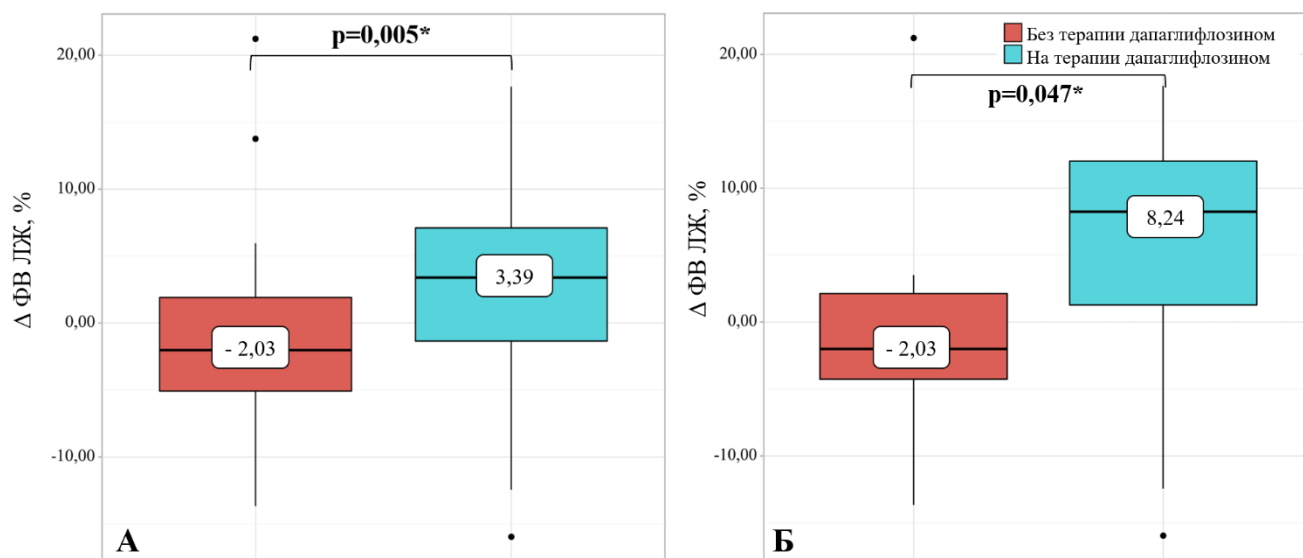


Рисунок 7. – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином. А. – общая группа пациентов с ИМ,  $n=79$ . Б. – подгруппа пациентов с ИМ и СД,  $n=33$ . \* - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

При сравнении динамики КДО ЛЖ и иКДО ЛЖ исходно и через 6 месяцев в группе дапаглифлозина в подгруппах пациентов с СД и без СД значимых различий выявлено не было.

В общей группе пациентов ( $n=79$ ) выявлено достоверное уменьшение КСО ЛЖ на  $6 \pm 15$  мл в группе лечения и увеличение КСО ЛЖ на  $4 \pm 17$  мл в группе контроля,  $p=0,005$ . При оценке динамики значений иКСО ЛЖ через 6 месяцев отмечалась тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ в группе лечения,  $p=0,081$ . В подгруппе пациентов с ИМ и СД в группе дапаглифлозина было установлено достоверное снижение КСО ЛЖ,  $p=0,04$  (Рисунок 8), отмечалась тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ в группе лечения,  $p=0,056$ . При сравнении средних значений дельт в группах лечения и контроля иКСО ЛЖ достоверно снижался в

группе лечения на  $5 \pm 10$  мл/м<sup>2</sup> и увеличивался на  $3 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup> в группе контроля,  $p=0,028$ .

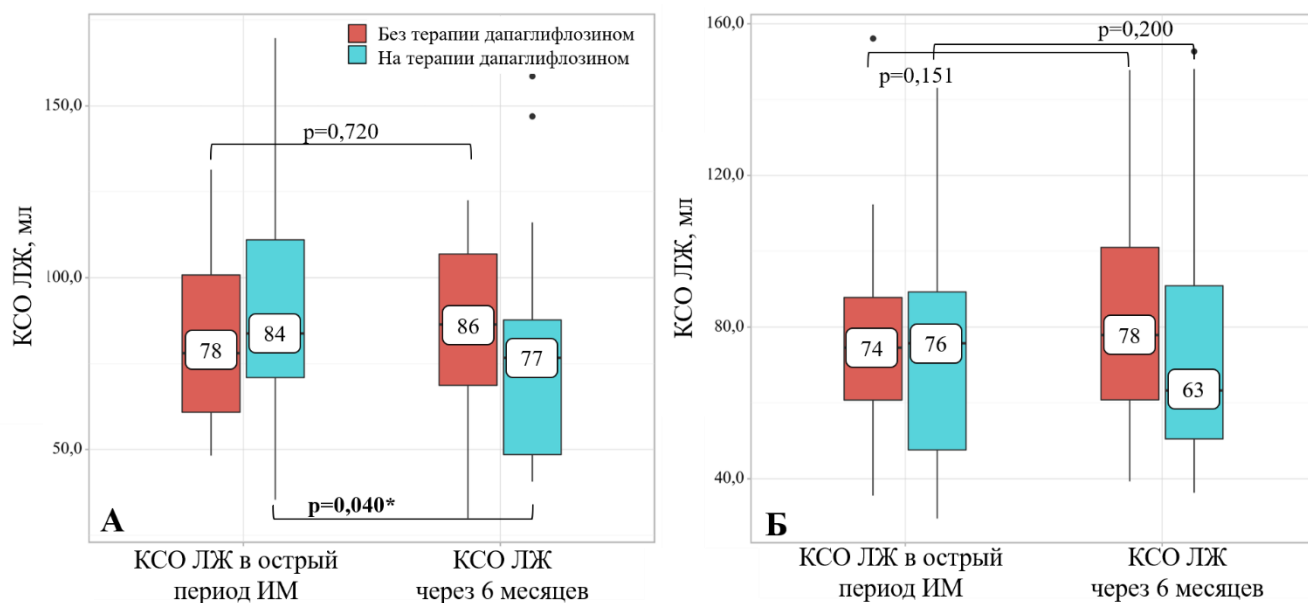


Рисунок 8. – Анализ динамики конечного систолического объема левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с ИМ через 6 месяцев. А. – Подгруппа пациентов с СД. Б. – Подгруппа пациентов без СД. \*– различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

В подгруппе пациентов с ИМ без СД значимых изменений КСО ЛЖ в группах лечения и контроля выявить не удалось,  $p=0,200$  и  $p=0,151$ , соответственно. При анализе динамики иКСО ЛЖ отмечено достоверное увеличение иКСО ЛЖ в группе контроля,  $p=0,046$ , а в группе лечения достоверных изменений выявлено не было,  $p=0,603$ .

**Анализ влияния дапаглифлозина на структурные характеристики миокарда ЛЖ (размер инфаркта, ГЗ, инфарктную зону) у пациентов с ИМ.** В общей группе пациентов с ИМ ( $n=50$  после псевдорандомизации, из них 16 пациентов были с СД) при оценке динамики массы инфарктной зоны статистически значимых изменений в группе лечения установлено не было,  $p=0,258$ . В подгруппах пациентов с СД и без СД получены аналогичные данные: достоверных изменений массы инфарктной зоны выявлено не было ( $p=0,844$  и  $p=0,530$ , соответственно).

При оценке динамики массы ГЗ в общей группе пациентов с ИМ было установлено статистически значимое уменьшение массы ГЗ как в группе лечения

( $p=0,025$ ), так и в группе контроля ( $p=0,011$ ), при этом не наблюдалось различий массы ГЗ между группами при повторном обследовании,  $p=0,815$ . У пациентов с ИМ и СД статистически значимых изменений массы ГЗ в группе дапаглифлозина выявлено не было,  $p=0,613$ . В подгруппе пациентов без СД достоверных изменений не обнаружено,  $p=0,234$ .

При анализе динамики массы общего повреждения миокарда (размера инфаркта), рассчитанного как сумма инфарктной и ГЗ, в подгруппе пациентов с СД в группе дапаглифлозина значимых изменений выявлено не было ( $p=0,545$ ) так же как у пациентов с ИМ без СД ( $p=0,216$ ).

**Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда с использованием картирования миокарда.** У пациентов с ИМ в группе контроля отмечалось достоверное увеличение значений ФВО в группе контроля с 51% до 60% через 6 месяцев ( $p=0,029$ ), при отсутствии изменений ФВО в инфарктной зоне в группе дапаглифлозина ( $p=0,990$ ). В общей группе пациентов достоверных различий значений ФВО в неповрежденном миокарде через 6 месяцев в группе лечения выявлено не было,  $p=0,819$ . В подгруппе пациентов с СД в группе лечения отмечалось достоверное уменьшение времени продольной релаксации по данным T1-картирования в неповрежденном миокарде,  $p=0,016$ .

**Сравнительный анализ функционального состояния и структурных особенностей миокарда (ФВ ЛЖ, ГЗ, выраженности отека миокарда, наличия МСО) по данным МРТ сердца с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных инфарктом миокарда с СД 2 типа и без СД 2 типа.** У пациентов с острым ИМ и СД исходно наблюдались большие значения КДО ЛЖ ( $172 \pm 55$  мл для пациентов с СД и  $153 \pm 38$  мл для пациентов без СД,  $p=0,044$ ) и КСО ЛЖ ( $92 \pm 43$  мл для пациентов с СД и  $77 \pm 29$  мл для пациентов без СД,  $p=0,042$ ).

У пациентов с ИМ и СД масса ГЗ была достоверно больше:  $25 [20-32]$  г и  $20 [15-25]$  г,  $p<0,001$  (Рисунок 9А). Масса общего повреждения миокарда ЛЖ (размер инфаркта), рассчитанный как сумма масс инфарктной и ГЗ, была достоверно больше у пациентов с СД:  $47 \pm 23$  г и  $37 \pm 16$  г,  $p=0,010$  (Рисунок 9Б).

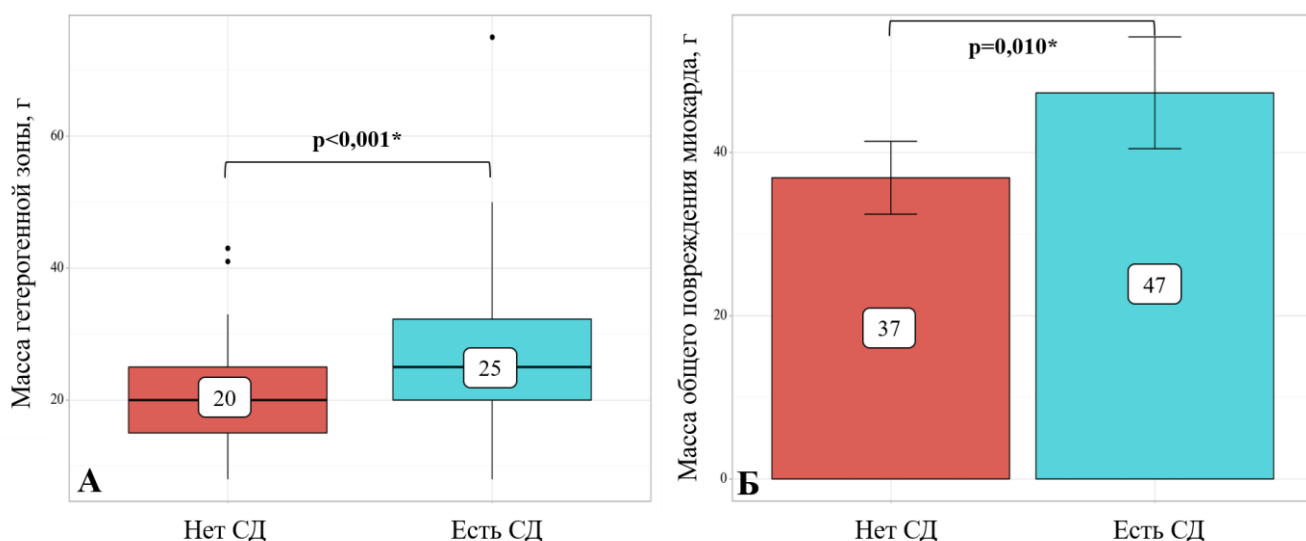


Рисунок 9. – Сравнение массы гетерогенной зоны (А) и общего повреждения миокарда (размера инфаркта) (Б) в зависимости от наличия сахарного диабета,  $p < 0,001$  и  $p = 0,010$ , соответственно.

Зона отека у пациентов с СД была больше, чем у пациентов без СД: 66 [56-74] мл и 53 [39-68] мл,  $p = 0,003$ . Количество пациентов с МСО было одинаковым в группах пациентов с СД ( $n = 10$ ), и без СД ( $n = 10$ ),  $p = 0,786$ . Выявлены достоверные различия в значениях ФВО сохранного миокарда: у пациентов с СД ФВО сохранного миокарда была выше, чем у пациентов без СД,  $p = 0,003$ . Отмечена тенденция к более высокой ФВО в зоне инфаркта у пациентов с СД,  $p = 0,06$  (Рисунок 10).

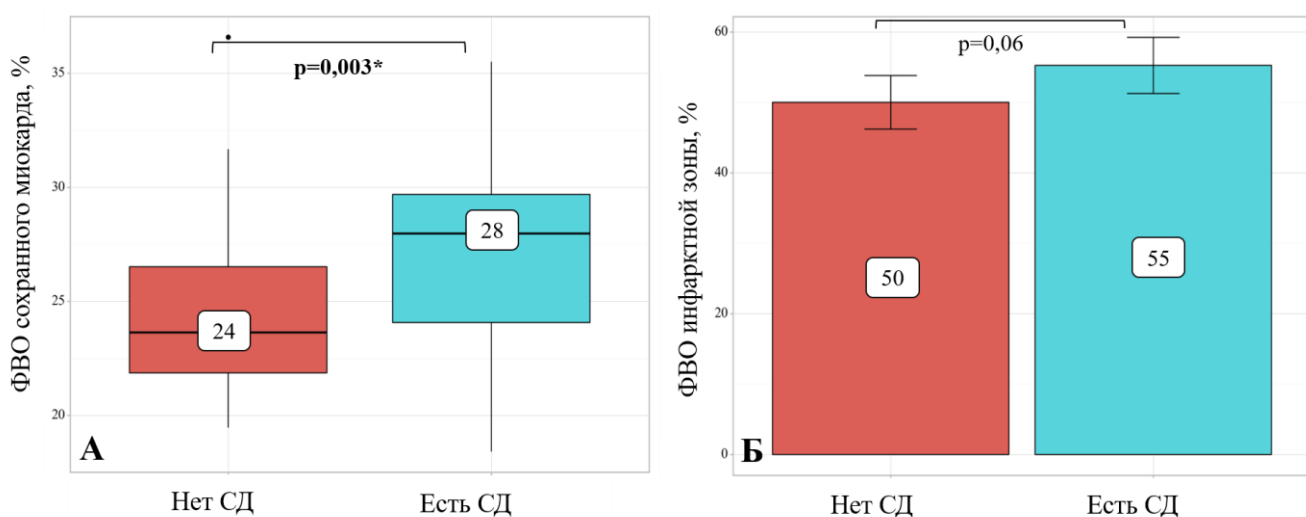


Рисунок 10. – Сравнение значений ФВО сохранного миокарда (А) и инфарктной зоны (Б) в зависимости от наличия СД.

**Влияние дапаглифлозина на уровень гликированного гемоглобина у больных ИМ с СД 2 типа.** Из 27 пациентов с СД 17 пациентов принимали дапаглифлозин. Группы контроля и лечения пациентов с СД были сопоставимы по основным группам прочих принимаемых сахароснижающих препаратов на момент первичной госпитализации, кроме инсулинотерапии: в группе контроля 40 % пациентов находились на инсулинотерапии, в то время как в группе лечения только 5,9 %,  $p=0,047$ . При анализе сахароснижающей терапии на этапе повторной госпитализации через 6 месяцев группы лечения и контроля были сопоставимы по прочим принимаемым сахароснижающим препаратам,  $p$  для всех сравнений  $> 0,05$ . Статистически значимой динамики гликированного гемоглобина в группе контроля у пациентов с ИМ и СД в течение 6 месяцев не выявлено,  $p=0,858$ , в то время как в группе лечения отмечалась тенденция к снижению уровня гликированного гемоглобина,  $p=0,085$ .

**Анализ влияния дапаглифлозина на динамику уровня BNP у больных с ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа.** Из 80 пациентов, включенных в анализ, 34 пациента были с СД 2 типа. Медиана исходного уровня BNP в общей группе пациентов составила 122 [78-225] пг/мл с минимальным и максимальным уровнем 10 и 1499 пг/мл, соответственно. Для пациентов с ФП медиана значений BNP была на уровне 227 [189-380] пг/мл, для пациентов без ФП - 121 [66-193] пг/мл,  $p=0,002$ . При проведении анализа уровня BNP в подгруппе пациентов с ИМ с СД отмечалось достоверное снижение BNP как в группе контроля ( $p=0,004$ ), так и в группе лечения ( $p=0,011$ ), но не было статистически значимых различий при повторном обследовании ( $p=0,617$ ). Такие же результаты были получены в подгруппе пациентов без СД.

**Частота нежелательных явлений на терапии дапаглифлозином у пациентов с острым ИМ.** За период наблюдения в группе лечения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, таких как: кетоацидоз, гипогликемические состояния, ухудшения функции почек, инфекции мочевыводящих путей, переломов. У двух пациентов после начала терапии дапаглифлозином отмечалось снижение АД менее 90/50 мм рт. ст., что требовало

временной отмены препарата с дальнейшим возобновлением его приема. Оба пациента не имели артериальной гипертензии в анамнезе и получили терапию иАПФ впервые в стационаре. Дапаглифлозин хорошо переносился пациентами с острым ИМ, только один пациент прекратил прием препарата в следствие возникновения аллергической реакции по типу крапивницы.

## ВЫВОДЫ

1. Прием дапаглифлозина больными с острым ИМ не снижал частоту развития/прогрессирования постинфарктной СН в течение года после ИМ. Достоверного влияния дапаглифлозина на частоту крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выявлено не было. В группе дапаглифлозина у пациентов с ИМ отмечалось достоверное улучшение качества жизни, эффект не зависил от наличия СД.
2. Прием дапаглифлозина у пациентов с острым ИМ через 6 месяцев приводил к улучшению систолической функции ЛЖ, но не влиял на ремоделирование миокарда. Улучшение функции ЛЖ на фоне приема дапаглифлозина не сопровождалось уменьшением размера инфаркта, гетерогенной зоны и выраженности диффузного фиброза как у пациентов с ИМ и СД, так и у пациентов с ИМ без СД.
3. У пациентов с ИМпST и СД по сравнению с пациентами без СД по данным МРТ сердца с контрастированием были выявлены следующие функциональные и структурные особенности миокарда ЛЖ: большие значения КДО и КСО ЛЖ ( $172 \pm 55$  мл и  $153 \pm 38$  мл для КДО ЛЖ,  $p = 0,044$  и  $92 \pm 43$  мл и  $77 \pm 29$  мл для КСО ЛЖ,  $p=0,042$ ), большая зона обратимого (отек: у пациентов с СД –  $66 [56-74]$  мл, без СД –  $53 [39-68]$  мл,  $p=0,003$ ) и необратимого поражения (размер инфаркта у пациентов с СД составил  $47 \pm 23$  г, у пациентов без СД –  $37 \pm 16$  г,  $p=0,01$ ). У пациентов с острым ИМ и СД в сохранном миокарде отмечалось повышение значений ФВО, чего не было выявлено у пациентов без СД.
4. У пациентов с острым ИМ и СД прием дапаглифлозина достоверно не влиял на гликемический контроль. В подгруппе пациентов с острым ИМ без СД в группе

лечения отмечалось парадоксальное достоверное увеличение гликированного гемоглобина, вероятно, обусловленное сопутствующими факторами.

5. Достоверного влияния терапии дапаглифлозином на изменение уровня BNP у пациентов с острым ИМ и СД и без СД не выявлено.

6. Дапаглифлозин хорошо переносился пациентами с острым ИМ и не вызывал серьезных побочных эффектов.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дапагифлазин при наличии показаний (коррекция нарушений углеводного обмена) может быть назначен больным с острым ИМ, начиная с госпитального этапа, поскольку хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов.

2. При проведении МРТ сердца с контрастированием пациентам с острым инфарктом миокарда в дополнение к стандартному протоколу рекомендуется использовать картирование миокарда для оценки диффузных изменений в неповрежденном миокарде.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЗ – гетерогенная зона	МРТ – магнитно-резонансная томография
ДИ – доверительный интервал	МСО – микрососудистая обструкция
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СД – сахарный диабет
иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка	СН – сердечная недостаточность
иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка	ССС – сердечно-сосудистая смерть
ИМ – инфаркт миокарда	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	ФВО – фракция внеклеточного объема
КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка	ФП – фибрилляция предсердий
КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка	BNP – англ.: brain natriuretic peptide, рус.: мозговой натрийуретический пептид
ЛЖ – левый желудочек	НbA1c – гликированный гемоглобин
	MACE – англ.: major adverse cardiovascular events, рус.: крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Шалагинова Ю.О.** Сравнение бесконтрастной магнитно-резонансной томографии сердца (T1-картирования) и магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием в выявлении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и определении жизнеспособного миокарда / **Ю.О. Шалагинова**, Р.М. Шахнович, О.В. Стукалова, С.К. Терновой [и др.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2022. – Т.12. – №4. – С.54-58.
2. **Шалагинова Ю.О.** Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием / О.В. Стукалова, **Ю.О. Шалагинова**, Р.М. Шахнович, С.К. Терновой [и др.] // Атеротромбоз. – 2023. – Т.13. – №1. – С.58-72.
3. **Шалагинова Ю.О.** Оценка возможностей нативного T1-картирования в диагностике острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / **Ю.О. Шалагинова**, О.В. Стукалова, Р.М. Шахнович [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т.16. – №2-2. – С.90.
4. **Шалагинова Ю.О.** Оценка распространенности поражения при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и выявление жизнеспособного миокарда по данным бесконтрастного T1-картирования в сравнении с МРТ с отсроченным контрастированием/ **Ю.О. Шалагинова**, О.В. Стукалова, Р.М. Шахнович [и др.] // Кардиологический вестник. – 2022. – Т.17. – №2-2. – С.120.
5. **Shalaginova Y. O.** Native T1 mapping to detect the extent of acute ST-segment elevation myocardial infarction and viable myocardium compared to delayed gadolinium-enhanced MRI / **Y. O. Shalaginova**, E. Butorova, O. Stukalova, R. Shakhnovich [et al.] // ECR 2022 Book of Abstracts. Insights Imaging – 2022. – Т.13(Suppl 4). – №250. – С.141.