

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

На правах рукописи

Шалагинова Юлия Олеговна

**Перспективное 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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Шахнович Роман Михайлович

Кандидат медицинских наук

Стукалова Ольга Владимировна

Москва - 2024

## Оглавление

<b>Список сокращений .....</b>	<b>7</b>
<b>Введение.....</b>	<b>11</b>
Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.....	11
Цель исследования .....	14
Задачи исследования.....	14
Научная новизна.....	15
Теоретическая и практическая значимость .....	16
Основные положения, выносимые на защиту .....	16
Внедрение результатов исследования в практику.....	17
Степень достоверности и апробация результатов.....	17
Личный вклад автора в получение результатов исследования.....	18
Публикации .....	18
Структура и объем диссертации.....	19
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>20</b>
1.1 Распространенность сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда и влияние постинфарктной сердечной недостаточности на прогноз .....	20
1.2 Инфаркт миокарда и сахарный диабет .....	23
1.3 Концепция современной сахароснижающей терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями .....	25
1.3.1 Блокаторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – сахароснижающие препараты с благоприятным сердечно-сосудистым профилем.....	25
1.3.2 Новые перспективы блокаторов натрий-глюкозного котранспортера в лечении сердечной недостаточности .....	29
1.3.3 Механизмы действия блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа .....	32
1.4 Обоснование изучения эффективности блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда .....	39
1.5 Патофизиология постинфарктного ремоделирования миокарда.....	41

1.6 Применение МРТ сердца с гадолинием у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым выполнена реваскуляризация .....	44
1.6.1 Прогностическая значимость МР-характеристик миокарда у пациентов с реваскуляризированным инфарктом миокарда .....	47
1.6.2 Изучение влияния блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на процессы ремоделирования с применением МРТ сердца с контрастированием ...	48
Заключение .....	53
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования .....</b>	<b>55</b>
2.1 Критерии включения в исследование .....	55
2.2 Критерии исключения из исследования.....	55
2.3 Дизайн исследования .....	56
2.4 Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	58
2.4 Методы исследования .....	61
2.4.1 Протокол выполнения МРТ сердца с контрастированием.....	63
2.6 Статистический анализ .....	67
<b>Глава 3. Результаты.....</b>	<b>70</b>
3.1 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и качество жизни у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа по данным проспективного исследования в течение года .....	70
3.1.1 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа .....	72
3.1.2 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития крупных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт, инсульт) у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа .....	80
3.1.3 Анализ влияния дапаглифлозина на качество жизни у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа .....	84
3.2 Анализ влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с	

контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета. ....	88
3.2.1 Исследование влияния дапаглифлозина на объемные показатели левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в общей группе пациентов с инфарктом миокарда.....	88
3.2.1.1 Объемные параметры левого желудочка .....	88
3.2.1.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка по данным МРТ (размер инфаркта, масса инфарктной, гетерогенной зоны, наличие микрососудистой обструкции) .....	94
3.2.1.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда с использованием картирования миокарда .....	98
3.2.2 Исследование влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа.....	104
3.2.2.1 Фракция выброса и объемные параметры левого желудочка .....	104
3.2.2.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: размер инфаркта, масса инфарктной и гетерогенной зон, наличие микрососудистой обструкции .....	108
3.2.2.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа с использованием картирования миокарда.....	112
3.2.3 Исследование влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда без диабета.....	119
3.2.3.1 Фракция выброса и объемные параметры левого желудочка.....	119

3.2.3.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда без диабета: размер инфаркта, масса инфарктной и гетерогенной зон, наличие микрососудистой обструкции .....	123
3.2.3.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда без диабета с использованием картирования миокарда .....	127
3.3 Сравнительный анализ функционального состояния и структурных особенностей миокарда (фракции выброса, гетерогенной зоны, выраженности отека миокарда, наличия микрососудистой обструкции, интрамиокардиального кровоизлияния) по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета .....	135
3.3.1 Сравнение фракции выброса и объемных показателей левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета.....	135
3.3.2 Сравнение структурных характеристик миокарда левого желудочка (размера инфаркта, массы инфарктной и гетерогенной зон, наличия микрососудистой обструкции) пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета.....	138
3.3.3 Сравнение параметров картирования миокарда левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета. ....	141
3.4 Изучение влияния дапаглифлозина на уровень гликированного гемоглобина у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета .....	144
3.5 Анализ влияния дапаглифлозина на динамику уровня BNP у больных с инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета.....	149
3.6 Частота нежелательных явлений на терапии дапаглифлозином у пациентов с острым инфарктом миокарда .....	153
<b>Глава 4. Обсуждение результатов исследования .....</b>	<b>155</b>
4.1 Влияние дапаглифлозина на частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда.....	155

4.2 Влияние дапаглифлозина на развитие инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение года наблюдения	157
4.3 Улучшение качества жизни у пациентов с острым инфарктом миокарда на терапии дапаглифлозином	159
4.4 Влияние дапаглифлозина на фракцию выброса и объемные показатели левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда	160
4.5 Влияние дапаглифлозина на размер инфаркта	162
4.6 Влияние дапаглифлозина на выраженность фиброза в сохранном миокарде и тяжесть поражения в зоне инфаркта у пациентов с острым инфарктом миокарда	165
4.7 Различия структурных характеристик миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета	169
4.8 Влияние дапаглифлозина на контроль гликемии у пациентов с острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета	171
4.9 Частота побочных эффектов на терапии дапаглифлозином	172
4.10 Влияние дапаглифлозина на уровень BNP у пациентов с острым инфарктом миокарда	173
<b>Заключение</b>	<b>175</b>
<b>Выводы</b>	<b>177</b>
<b>Список литературы</b>	<b>180</b>
<b>Приложение</b>	<b>198</b>

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

АТФ – аденозинтрифосфат

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ББ – бета-блокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВСС – внезапная сердечная смерть

ГЗ – гетерогенная зона

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГЛЮТ 1 – глюкозный транспортер 1 типа

гСН – госпитализация по поводу прогрессирования/возникновения сердечной недостаточности

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка

иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка

ИМ – инфаркт миокарда

ИМА – интермедиарная артерия

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

иММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИС – интенсивность сигнала

ИСА – инфаркт-связанная артерия

КА – коронарная артерия

КВД – кардиовертер-дефибриллятор

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КЖ – качество жизни

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСО – микрососудистая обструкция

НГЛТ2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОШ – отношение шансов

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПКА – правая коронарная артерия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САС – симпатoadреналовая система

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СР – саркоплазматический ретикулум

СБР – С-реактивный белок

СРТ-Д – устройство сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистая смерть

T1-ВИ – T1-взвешенные изображения

T2-ВИ – T2-взвешенные изображения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТП – трепетание предсердий

Тл – тесла

ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФВО – фракция внеклеточного объема

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

βОНВ – β-гидроксибутират

BNP – английский: brain natriuretic peptide, русский перевод: мозговой натрийуретический пептид

HDAC – гистондеацетилаза

MACE – английский: major adverse cardiovascular events, русский перевод: крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

NCX – натрий-кальциевый обменник

NT-proBNP – английский: N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, русский перевод: N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NHE1 – натрий-водородный обменник 1 типа

NYHA – английский: New York Heart Association, русский перевод: Нью-Йоркская ассоциация сердца

## Введение

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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% [1]. 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. Данная группа препаратов избирательно и обратимо ингибирует натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (НГЛТ2), что в свою очередь вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом увеличивается доставка натрия к дистальным канальцам, что усиливает обратную тубуло-гломерулярную связь и снижает внутриклубочковое давление.

В 2019 году опубликованы результаты исследования DAPA-HF, в котором 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. В исследовании приняли участие 4744 больных с СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ  $\leq$  40%), часть больных была с ранее диагностированным СД 2 типа [2].

Участников разделили на 2 группы: первой в дополнение к стандартной терапии при СН назначали прием 10 мг дапаглифлозина 1 раз в день, а второй – плацебо. Первичная комбинированная конечная точка включала ухудшение состояния (госпитализация или вызов скорой помощи и внутривенная терапия СН) и смерть от сердечно-сосудистых причин. Средний период наблюдения составил 18,2 месяца. Первичная конечная точка зафиксирована у 16,3% в группе дапаглифлозина, и у 21,2% в контрольной группе. 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 влияет на клинические исходы у больных с СН и с сопутствующим СД 2 типа, преддиабетом. Интересными оказались результаты в группе пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы: было продемонстрировано снижение первичной конечной точки. Возникла концепция о том, что иНГЛТ2 уменьшают сердечно-сосудистые события, прежде всего, за счет предотвращения декомпенсации СН (по сравнению с атеротромботическими событиями), что также подтверждено в других исследованиях [3]. Однако иНГЛТ2, в том числе дапаглифлозин, у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) почти не изучались, поэтому их эффективность и частота побочных эффектов у этой категории больных неизвестна. Предполагается, что раннее назначение дапаглифлозина пациентам с ОИМ может улучшать функцию ЛЖ, уменьшать размер инфаркта, а также замедлять процессы фиброза в сохранном миокарде.

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

Заболеваемость СД высока и продолжает расти. В 2017 году распространенность СД 2 типа составила почти 60 млн. среди взрослого населения Европы, при этом половина из них не имела установленного диагноза. Подсчитано,

что к 2045 году распространенность СД 2 типа достигнет более чем 600 млн. случаев во всем мире, еще у такого же количества разовьется преддиабет [4]. По данным мета-анализа 102 проспективных исследований, СД в целом ассоциирован с двухкратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта и ССС) независимо от других факторов риска (ФР) [5]. Больные с СД находятся в группе повышенного риска развития ИМ. Установлено, что больные СД 2 типа без перенесенного ИМ имеют почти такой же риск развития ИМ, как и больные с ранее перенесенным ИМ. Сочетание СД и СН сопровождается повышением риска госпитализаций вследствие СН, а также общей и ССС. Несмотря на попытки лечения гипергликемических состояний, СД у больных с острым ИМ, вопрос оптимальной гипогликемической терапии у таких пациентов остается открытым. До недавнего времени ни один из гипогликемических препаратов, включая инсулины, не подтвердил своей эффективности в снижении частоты общей и ССС [6]. Кроме того, применение ряда средств, напротив, увеличивало риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Например, в крупных рандомизированных исследованиях RECORD (n=4447) и PROactive (n=5238), назначение тиазолидиндионов: розиглитазона и пиоглитазона, приводило к увеличению частоты госпитализации по поводу СН в 1,5–2 раза, в том числе у больных без предшествовавшего анамнеза СН [7, 8]. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) алоглиптин и саксаглиптин увеличивали вероятность госпитализации по поводу СН на 19 и 27% соответственно [9]. В связи с этим возникла необходимость поиска новых гипогликемических препаратов с благоприятным профилем безопасности у кардиологических пациентов.

В исследовании DAPA-HF была продемонстрирована хорошая переносимость дапаглифлозина пациентами с СН со сниженной ФВ: не было выявлено достоверного превышения частоты нежелательных явлений (кетозацидоза, ухудшения функции почек, гипотонии, переломов и т.д.) в группе лечения по сравнению с группой контроля [2]. Так, ожидается хорошая переносимость дапаглифлозина у стабильных пациентов с ОИМ.

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.

Таким образом, изучение дапаглифлозина у больных с ОИМ 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 (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, возникновение или декомпенсация сердечной недостаточности) и качество жизни

(КЖ) 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, 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 ОИМ.

### **Научная новизна**

Впервые изучено влияние терапии дапаглифлозином у больных с ОИМ на течение заболевания, частоту неблагоприятных событий в течение года.

Впервые проведена оценка переносимости терапии дапаглифлозином у больных с ОИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа, начиная с раннего госпитального периода, в рамках проспективного исследования.

Впервые исследовано влияние дапаглифлозина на функциональное состояние и структуру миокарда у пациентов с ОИМ с применением МРТ с контрастированием.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Показана безопасность и хорошая переносимость назначения дапаглифлозина у пациентов с ОИМ, начиная с 72 часов от начала заболевания.

2. Применение импульсных последовательностей для оценки структуры миокарда и получение T1-карт, количественно отражающих диффузные изменения в миокарде, при проведении МР-томографии у пациентов с ОИМ 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 ОИМ 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 ОИМ и СД по сравнению с пациентами без СД наблюдались более низкие значения ФВ ЛЖ, больший КДО ЛЖ, размер инфаркта, зоны отека. У пациентов с ОИМ и СД выявлено наличие диффузных изменений в миокарде (вероятно, соответствующие фиброзу) в сохранном миокарде по сравнению с пациентами без СД.

3. Терапия дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с ОИМ приводила к улучшению КЖ 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 переносилась пациентами с ОИМ.

## **Внедрение результатов исследования в 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 апробация 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: конференция по неотложной кардиологии (онлайн-конференция, 23-24 ноября 2020 года), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 7-9 сентября 2021 года), XIV Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии-2021» (Москва, 10-12 ноября 2021 года), конференция по неотложной кардиологии Уральского федерального округа (онлайн-конференция, 23-24 ноября 2021 года), European Congress of Radiology (Вена, 13-15 июля, 2022 года), конференция по неотложной кардиологии Южного федерального округа (онлайн-конференция, 17-18 марта 2022 года), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше» и 62-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 7-9 июня 2022 года), XXV Ежегодная сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 15-17 мая, 2022 года), XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 24-26 мая 2022 года), Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10 ноября 2022 года), XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых

диагностов и терапевтов (Москва, 30 мая-1 июня 2023 года), Межрегиональная конференция по неотложной кардиологии Уральского федерального округа (онлайн-конференция, 28-29 ноября 2023 года).

### **Личный вклад автора в получение результатов исследования**

Автор самостоятельно проводила подбор и анализ литературы по теме исследования, курировала пациентов на этапах их поступления в палату реанимации и интенсивной терапии и при повторных госпитализациях, принимала непосредственное участие в проведении МРТ сердца с отсроченным контрастированием и обработке полученных результатов, проводила тканевой анализ с оценкой размера инфаркта, размера очагов МСО, размера ГЗ, получала T1-карты миокарда. Автор составляла общую базу данных, самостоятельно проводила статистический анализ полученных данных. Автор лично написала все разделы диссертации, подготовила печатные работы и устные сообщения.

### **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.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Распространенность сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда и влияние постинфарктной сердечной недостаточности на прогноз

СН – частое осложнение ИМ, которое во многом определяет течение болезни и прогноз. СН при ИМ можно разделить на острую и хроническую, причины и механизмы развития этих вариантов СН не всегда совпадают.

Острая СН обусловлена преимущественно нарушением функции миокарда вследствие некроза кардиомиоцитов, оглушения миокарда и возникновением механических осложнений (разрыва папиллярных мышц с развитием острой митральной недостаточности, разрыва межжелудочковой перегородки или свободной стенки ЛЖ). После восстановления коронарного кровотока СН может развиваться или усугубляться вследствие реперфузионного повреждения миокарда и возникновения микрососудистой обструкции (феномен «no-reflow»).

В основе механизмов развития хронической СН лежат преимущественно процессы ремоделирования миокарда на фоне хронической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ремоделирование ЛЖ у пациентов с ОИМ первоначально носит адаптивный характер, однако со временем приводит к структурным и функциональным изменениям - дилатации ЛЖ и снижению ФВ в ответ на повреждение миокарда [10, 11, 12]. С прогностической точки зрения неблагоприятным ремоделированием миокарда ЛЖ считается увеличение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ  $> 15\%$ . Оно наблюдается в 30% случаев переднего инфаркта миокарда и примерно в 17% случаев инфаркта миокарда другой локализации даже при своевременном первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и применении современной терапии СН (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов

рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторов (ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР)) [12].

Частота СН у пациентов, госпитализированных с ОИМ, по разным данным, находится в интервале от 14% до 36%. В одном из наблюдений среди 483 случаев ОИМ, выявленных с 1992 по 1996 год, у 4% пациентов признаки СН были зарегистрированы при поступлении, еще у 39% СН развилась во время госпитализации [13].

В регистре острого коронарного синдрома (ОКС) GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) среди 13707 пациентов с ОКС, госпитализированных с 1999 по 2001 г, у 13% СН присутствовала на момент госпитализации и еще у 5,6 % развилась в стационаре [14]. С 2007 по 2011 гг. в американском регистре ACTION (Acute coronary treatment and intervention outcomes network) из 187803 пациентов с ИМ СН была выявлена у 16%: 12% на момент госпитализации и еще у 4% во время госпитализации [15]. В национальном норвежском наблюдательном исследовании, включившем 86771 пациента с острым ИМ с 2001 по 2009 г, общая частота СН была на уровне 18,7% (на момент госпитализации или развившаяся в стационаре) [16].

Ранняя диагностика ИМ, внедрение ранней реперфузионной терапии, возможность проведения ЧКВ привели к уменьшению частоты СН на этапе госпитального лечения. Вместе с тем отмечался рост распространенности СН при поступлении в стационар.

Частота госпитальной СН по данным Шведского регистра SWEDHEART (The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) снизилась с 46% в эпоху тромболитической терапии (1996 г.) до 28% в эпоху ЧКВ (2008 г.) [17]. Кроме того, повышение точности диагностики и выявление даже небольших ИМ с меньшим риском развития СН могло повлиять на частоту выявления случаев СН в стационаре.

СН, возникающая вследствие ИМ, обуславливает неблагоприятный прогноз пациентов с ИМ. Так, в исследовании на основе канадского регистра инфаркта

миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) (4825 пациентов), наличие СН на момент госпитализации увеличивало госпитальную смертность в 1,87 раз [18]. Данные французского регистра ОИМ FAST-MI (The French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) говорят о том, что у пациентов с СН риск госпитальной смертности был значительно выше, чем у пациентов без СН – 12,2% и 3,0%, соответственно, а через год после перенесенного ИМ эта разница стала еще больше – 26,6% и 5,2%, соответственно [19]. По данным австралийского наблюдательного исследования (20812 пациентов с ОИМ) распространенность СН, диагностированной на момент госпитализации по поводу ОИМ в период с 1996-1998 гг. по 2005-2007 гг., снизилась с 28,1% до 16,5%. Однако смертность в группе пациентов с СН снизилась незначительно – с 20,5% до 15,9% по сравнению с пациентами без СН, среди которых смертность снизилась с 11,8% до 4,8%. Также в исследовании показано, что увеличение риска смерти в 2,2 раза сохраняется через 28 дней и через год по сравнению с пациентами без СН [1]. По данным регистра SWEDENHEART госпитальная, 30-дневная и годовая смертность больных с ИМ, у которых развивалась СН, снизилась за период с 1996 по 2008 гг. с 19% до 13%, с 23% до 17% и с 36% до 31%, соответственно ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Анализ тринадцатилетней выживаемости показал более высокую смертность у пациентов с СН по сравнению с пациентами без СН (скорректированное ОР: 2,1; 95% ДИ: 2,06–2,13) [17].

Арсенал препаратов, улучшающих прогноз пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью включает три основные группы препаратов. Так, прием ББ снижает риск повторного ИМ и ССС на 20-25% через 2 года лечения [20], раннее назначение иАПФ уменьшает ССС на 20-30% [21, 22, 23], назначение АМКР не позднее 7 суток от ОИМ уменьшает общую смертность на 31% [24].

За последнее десятилетие только три препарата, назначаемые в дополнение к стандартной терапии СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), продемонстрировали свою эффективность – ивабрадин в исследовании SHIFT [25], сакубитрил/валсартан в исследовании PARADIGM-HF [26] и верицигуат в исследовании VICTORIA [27].

Тем не менее, несмотря на прием всех групп препаратов с доказанной эффективностью, смертность пациентов с СНнФВ остается высокой [28, 29].

## 1.2. Инфаркт миокарда и сахарный диабет

За последние десятилетия распространенность СД увеличилась в 4 раза – с 108 млн. в 1980 г. до 422 млн. в 2014 г., а к 2040 году ожидается увеличение еще на 10% [30]. Большинство больных с СД умирают от ССО, связанных с микро- и макроангиопатией. Наличие СД само по себе удваивает риск развития СН [31, 32, 33]. Так, при увеличении гликированного гемоглобина на 1% риск развития СН увеличивается на 15%. Сочетание СД и СН сопровождается повышением риска госпитализаций вследствие СН (гСН), а также общей и ССС - выживаемость пациентов с СД 2 типа и СН в среднем составляет около 4 лет от момента постановки диагноза СН [34].

Помимо высокого риска развития СН, больные с СД находятся в группе повышенного риска развития ИМ. Установлено, что при наличии СД 2 типа без перенесенного ИМ почти такой же риск развития ИМ, как и у больных с ранее перенесенным ИМ.

Пациенты с ИМ и СД имеют очень высокий риск развития СН. Так, по данным шведского регистра SWEDHEART у пациентов с СД после первого ИМ чаще возникала СН, чем у пациентов без СД (22% и 12%), что еще более выражено при повторном инфаркте (33% и 23%) [1]. У пациентов, госпитализированных с первым ОИМ без СН и выписанных с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , риск СН при наличии диабета был выше (1,56; 95% ДИ:1,39–1,76) по сравнению с пациентами без СД. Аналогичные результаты были получены для риска смерти и комбинированного события (СН и смерть).

Наличие СД у пациентов с ИМ ассоциировано с двукратным увеличением госпитальной смертности [35, 36]. Кроме того, в крупном итальянском исследовании было показано, что скорректированный риск внутрибольничной

смертности у пациентов с ОИМ прогрессивно увеличивался по мере увеличения продолжительности СД с наиболее высоким риском для длительности диабета более 10 лет: ОР 1,98, 95%ДИ: 1,83-2,15. Аналогичная зависимость была выявлена и для риска смерти в течение года [37]. По данным крупного мета-анализа, суммарно включавшего 432066 пациентов с диабетом и 1182108 пациентов без диабета, не было отмечено снижения краткосрочной и долгосрочной смертности у пациентов с ОИМ и СД по сравнению с пациентами без СД, несмотря на проводимое лечение [36].

До недавнего времени только 2 из 8 групп применяемых сахароснижающих препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) оказывали либо нейтральное, либо незначительное положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы. Так, положительное влияние бигуанидов (метформина) у пациентов с СН была продемонстрирована только по данным мета-анализа 9 когортных исследований. В ряде рандомизированных клинических исследований по безопасности группа агонистов глюкагон-подобного пептида-1 (аГПП-1): семаглутид, ликсисенатид и эксенатид, продемонстрировала нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы, в том числе на риск развития СН. Другой представитель данной группы - лираглутид - в исследовании LEADER снижал ССС на 13% по сравнению с плацебо, однако не влиял на частоту госпитализаций из-за СН [38].

Кроме того, применение ряда средств, напротив, увеличивало риск развития ССО. Например, в крупных рандомизированных исследованиях RECORD (n=4447) и PROactive (n=5238), назначение тиазолидиндионов розиглитазона и пиоглитазона приводило к увеличению частоты госпитализации по поводу СН в 1,5–2 раза, в том числе у больных без предшествовавшего анамнеза СН [7, 8].

Прием иДПП-4 алоглиптин и саксаглиптин увеличивал вероятность госпитализации по поводу СН на 19% и 27%, соответственно [9].

Таким образом, пациенты с СД и ИМ имеют высокий риск повторных ИМ, прогрессирования СН и риск смерти, в связи с чем необходим поиск новых

препаратов для первичной и вторичной профилактики СН у пациентов, перенесших ИМ, а также снижения риска повторных ИМ и ССС.

### **1.3 Концепция современной сахароснижающей терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Учитывая высокие риски ССС у пациентов с СД и ССЗ, с 2008 года согласно требованиям Агенства Министерства здравоохранения и социальных служб США по контролю качества пищевых продуктов и медикаментозных препаратов - FDA (Food and Drug Administration) все новые сахароснижающие препараты должны быть исследованы относительно влияния на сердечно-сосудистые исходы, прежде всего СН. В рамках этого проекта были проведены крупные исследования по изучению различных противодиабетических препаратов, в том числе иНГЛТ2.

#### **1.3.1 Блокаторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа – сахароснижающие препараты с благоприятным сердечно-сосудистым профилем**

В 2015 году завершилось исследование EMPA-REG OUTCOME – первое в своем классе исследование по анализу сердечно-сосудистых исходов [39]. В исследование было включено 7028 пациентов, которые были рандомизированы к приему эмпаглифлозина 10 мг или 25 мг и плацебо. Продолжительность наблюдения составила 3,1 года. Все пациенты были с СД 2 типа и диагностированными ССЗ. Было доказано, что эмпаглифлозин оказался не только безопасен для пациентов с доказанными ССЗ, но и снижал ССС на 38% и общую смертность на 32%. Неожиданной находкой оказалось то, что эмпаглифлозин снижал риск госпитализаций по поводу СН на 35%. Однако количество пациентов с СН было небольшим – всего 10% от общего числа, поэтому требовалось подтверждение этого эффекта на большей выборке пациентов (Таблица 1).

Таблица 1. – Исследования влияния сахароснижающих препаратов блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на сердечно-сосудистые исходы

	<b>DECLARE-TIMI 58</b> [40]	<b>EMPA-REG OUTCOME</b> [41]	<b>CANVAS Program</b> [42]	<b>VERTIS CV</b> [43]
Препарат и его доза, мг	Дапагли-флозин 10	Эмпагли-флозин 10 и 25	Канагли-флозин 100, 300	Эртугли-флозин 5 или 15
Количество пациентов, n	17160	7028	10142	8246
Средний возраст, лет	63,9	63,1	63,3	64,4
Период наблюдения, лет	4,2	3,1	3,6	3,5
Известное ССЗ, %	41	100	65,6	100
Функция почек, критерии включения	>60 мл/мин (Кокрофт-Голт)	≥30 мл/мин (MDRD)	>30мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ)	>30мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ)
Первичная конечная точка, ОШ (95% ДИ)	МАСЕ 0,93 (0,84-1,03), p=0,17 ССС/гСН 0,83 (0,73-0,95), p=0,005	МАСЕ 0,86 (0,74-0,99), p<0,001 «не хуже» и p=0,04 «лучше»	МАСЕ 0,86 (0,75-0,97), p<0,001 «не хуже» и p=0,02 «лучше»	МАСЕ 0,97 (0,85-1,11), p<0,001 «не хуже» ССС/гСН 0,88 (0,75-1,03) p=0,11
Вторичная конечная точка				

Продолжение таблицы 1.

	<b>DECLARE-TIMI 58</b> [40]	<b>EMPA-REG OUTCOME</b> [41]	<b>CANVAS Program</b> [42]	<b>VERTIS CV</b> [43]
ССС, ОШ/ОР (95% ДИ)	0,98 (0,82-1,17)	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,92 (0,77-1,11)
Общая смертность, ОШ/ОР (95% ДИ)	0,93 (0,82-1,04)	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,80-1,08)
гСН, ОШ/ОР (95% ДИ)	0,73 (0,61-0,88)	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,70 (0,54-0,90)
Нефатальный ИМ, ОШ/ОР (95% ДИ)	0,89 (0,77-1,01)	0,87 (0,70-1,09)	0,85 (0,69-1,05)	1,04 (0,86-1,27)
Фатальный/нефатальный инсульт, ОШ (95% ДИ)	1,01 (0,84-1,21)	1,18 (0,89-1,56)	0,90 (0,71-1,15)	1,00 (0,76-1,32)

В 2018 году были опубликованы результаты еще одного исследования DECLARE-TIMI 58, цель которого заключалась в оценке влияния на сердечно-сосудистые исходы другого представителя группы иНГЛТ2 дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и с ССЗ или факторами риска ССЗ [40]. В исследование включили 17160 пациентов, которые были рандомизированы в группу приема дапаглифлозина 10 мг и группу плацебо, длительность наблюдения составила 4,2 года. Это первое исследование, где в качестве первичной конечной точки эффективности препарата был заявлен комбинированный показатель ССС и госпитализаций по поводу СН. Было показано, что дапаглифлозин превосходил плацебо в контроле гликемии и не увеличивал, но и не уменьшал число крупных неблагоприятных событий (ССС, ИМ, инсульт) у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В подгруппе пациентов с СНнФВ снижение частоты

госпитализаций по поводу СН/ССС (ОР 0,62, 95% ДИ: 0,45-0,86) было выражено в большей степени на 38%, чем у пациентов без СНнФВ – на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ:0,76-1,02),  $p=0,046$ . Дапаглифлозин снижал частоту госпитализаций по поводу СН на 36% у пациентов с СНнФВ и на 24% у пациентов без СНнФВ. Снижения ССС у пациентов без СНнФВ на терапии дапаглифлозином не наблюдалось (ОР 1,08; 95% ДИ:0,89-1,31), тогда как у пациентов с СНнФВ смертность в группе дапаглифлозина была ниже на 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34-0,90),  $p=0,012$  [44]. Аналогичные результаты были получены для общей смертности: у больных СНнФВ на терапии дапаглифлозином общая смертность снизилась на 41% (ОР 0,59; 95% ДИ:0,40-0,88), а у больных без СНнФВ снижения общей смертности не наблюдалось (ОР 0,97; 95% ДИ:0,86-1,10),  $p=0,016$ . Однако и в этом исследовании число пациентов с СНнФВ было небольшим – 3,9%, а анализ данных ретроспективным.

Исследование с канаглифлозином CANVAS (являющееся частью проекта CANVAS-Program), включавшее 10142 пациента, продолжалось 188 недель [42]. Пациенты были рандомизированы в группу приема канаглифлозина (100 мг или 300 мг один раз в сутки) или плацебо. Все пациенты были с СД 2 типа, а больше половины (65,6%) были с известными ССЗ. В группе приема канаглифлозина крупные неблагоприятные события (ССС, ИМ, инсульт) возникали на 14% реже, а частота госпитализаций по поводу СН была ниже на 23%. Различия по ССС и общей смертности были незначимыми. Снижение ССС или госпитализаций по поводу СН было более выраженным в группе пациентов, имеющих СН, и не зависело от ФВ. Положительное влияние канаглифлозина на крупные неблагоприятные события (ССС, инфаркт миокарда, инсульт) сохранялось как в группе пациентов с ССЗ, так и в группе без ССЗ.

Еще одно исследование с эртуглифлозином VERTIS CV у более чем 8000 пациентов с СД 2 типа и известным ССЗ было менее успешным – не было значимых различий по частоте крупных неблагоприятных событий (ССС, ИМ, инсульт), а также общей и ССС [43]. Однако наблюдалось 30% снижение риска

госпитализаций по поводу СН. Четких объяснений отсутствия положительного эффекта для эртуглифлозина пока нет.

В 2019 году Европейское общество кардиологов (ESC - European Society of Cardiology) совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD - European Association for the Study of Diabetes) опубликовало рекомендации по профилактике и лечению ССЗ у пациентов с диабетом и преддиабетом, где иНГЛТ2: эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин, рекомендуются пациентам с СД 2 типа и ССЗ или высоким/очень высоким риском ССЗ в качестве монотерапии или в дополнение к метформину для снижения риска сердечно-сосудистых событий (в частности, госпитализаций по поводу СН) [45]. Эмпаглифлозин рекомендуется пациентам с известным ССЗ для снижения риска смерти.

Таким образом, способность иНГЛТ2 снижать частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ФР развития ССЗ выгодно отличает эту группу препаратов.

### **1.3.2 Новые перспективы блокаторов натрий-глюкозного котранспортера в лечении сердечной недостаточности**

Примечательно, что положительные последствия гипогликемического эффекта иНГЛТ2 реализуются через несколько лет, а исследования демонстрируют быстрое наступление эффекта - сразу после рандомизации. Вероятно, иНГЛТ2 обладают особенными свойствами, отличающимися от остальных сахароснижающих препаратов. Это послужило поводом для проведения рандомизированных исследований у пациентов с СН не только с СД 2 типа, но и с нормальным метаболизмом глюкозы [41, 46, 47, 48, 49].

Исследование дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) было первым проспективным исследованием, в котором целенаправленно изучалась

эффективность дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ [50]. 4744 пациента, включенных в исследование, были рандомизированы 1:1 в группу приема дапаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки и в группу плацебо. В исследование включались пациенты с СН с ФВ менее 40% с II-IV ФК по NYHA (New York Heart Association), примерно половина из которых была с СД 2 типа. Комбинированная первичная конечная точка включала ухудшение СН (госпитализация или потребность во внутривенном введении диуретиков) или смерть от сердечно-сосудистых причин. Медиана наблюдения составила 18,2 месяца. В группе приема дапаглифлозина первичная конечная точка наблюдалась у 16,3% пациентов, в группе плацебо – 21,2% (ОШ 0,74; 95% ДИ:0,65-0,85,  $p < 0,001$ ). Отмечалось значимое снижение частоты комбинированной первичной конечной точки: ССС или госпитализаций по причине СН в группе дапаглифлозина за счет обоих компонентов на 18% и 30% соответственно. Примечательным оказалось то, что эффект присутствовал и даже был более выраженным у пациентов без СД (снижение относительного риска на 17% в частоте достижения первичной конечной точки у пациентов без СД 2 типа и на 13% - у пациентов с СД 2 типа). Эффект наступал быстро и становился значимым уже к 28-му дню лечения [51]. В группе дапаглифлозина большая часть пациентов находилась на оптимальной терапии СН: 94% пациентов получали иАПФ или БРА либо ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) (56% иАПФ, 28% БРА, 11% АРНИ), 96% принимали ББ, 71% - АМКР, у 34% пациентов были имплантированы кардиовертер-дефибриллятор (КВД) или устройство сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д), что свидетельствует о способности дапаглифлозина влиять на остаточный риск смерти от СН. На терапии дапаглифлозином наблюдалось небольшое количество нежелательных явлений - не больше, чем в группе контроля.

На основании этих данных впервые сахароснижающий препарат был рекомендован пациентам с СНнФВ без СД 2 типа, что нашло отражение и в официальной инструкции к препарату, и в обновленных российских, а позже и в европейских, рекомендациях по лечению СНнФВ с наивысшим классом и уровнем доказательности IA [52, 53].

Похожие результаты были получены для эмпаглифлозина в исследовании EMPEROR-Reduced [3]. Пациенты с СН с ФВ менее 40% с II-IV ФК по NYHA в количестве 3730 были рандомизированы на группу приема 10 мг эмпаглифлозина 1 раз в сутки и группу плацебо. Медиана наблюдения - 16 месяцев. В группе приема эмпаглифлозина относительный риск ССС или госпитализации по поводу СН был ниже на 25%, но только за счет снижения риска госпитализаций по поводу СН. Снижения ССС не наблюдалось. Эффект сохранялся и в подгруппе пациентов без СД 2 типа.

Мета-анализ исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, включавший суммарно 8474 пациента, показал 13%-е снижение общей смертности и 14%-е снижение ССС в группе лечения иНГЛТ2 [54]. Для первичной комбинированной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН) снижение относительного риска составило 26%, отдельно для госпитализаций по поводу СН – 31%. При анализе подгрупп пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа, а также приема/неприема сакубитрила/валсартана положительный эффект иНГЛТ2 сохранялся.

Дапаглифлозин и эмпаглифлозин продемонстрировали более выраженное снижение относительного и абсолютного риска ССС или госпитализаций из-за СН по сравнению с уже известным сакубитрилом/валсартаном в сопоставимых группах пациентов с СН [55].

В исследованиях, изучающих влияние иНГЛТ2 на сердечно-сосудистые исходы, у части пациентов с ССЗ и СД без исходной СН, получавших иНГЛТ2, наблюдалось снижение частоты первой госпитализации по поводу СН. Ограничения в виде различных критериев диагноза СН, отсутствие данных о ФВ у части пациентов, небольшое число пациентов с СН не позволяли провести анализ эффектов иНГЛТ2 у пациентов без СН или с СН с сохраненной ФВ (СНсФВ). Возникла необходимость в проведении рандомизированных исследований для проверки гипотезы об эффективности иНГЛТ2 не только у пациентов с СНнФВ, но и у пациентов с СНсФВ.

Обнадеживающими оказались результаты исследования эмпаглифлозина для пациентов с СНсФВ – EMPEROR-Preserved [56]. В исследование было включено 5988 пациентов с СН с ФВ более 40%, наблюдались пациенты в среднем 26,2 месяца. Первичная конечная точка была такой же, как и в предыдущих исследованиях – смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по причине ухудшения СН. У 49% пациентов имел место СД 2 типа, средняя ФВ ЛЖ составляла 52%, а большая часть пациентов имели II ФК по NYHA. Оказалось, что эмпаглифлозин снижал комбинированный риск ССС или госпитализаций из-за СН на 21% за счет снижения госпитализаций по поводу СН (на 29%). Положительный эффект эмпаглифлозина сохранялся и у пациентов без СД 2 типа.

Похожим по дизайну было исследование эффективности дапаглифлозина у пациентов с СНсФВ DELIVER, куда включались пациенты с сохранной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ (>40%, n=6263) [57]. Длительность исследования составила 2,3 года. Дапаглифлозин приводил к раннему и устойчивому снижению частоты первичной конечной точки (ССС или госпитализации по поводу СН) во всех возрастных группах, включая пациентов старше 75 лет. Эффект сохранялся независимо от ФВ ЛЖ преимущественно за счет снижения частоты госпитализаций по поводу СН [58].

Таким образом, в настоящее время стало очевидным, что многогранность и польза действия иНГЛТ2 не ограничивается их гипогликемическим эффектом.

### **1.3.3 Механизмы действия блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа**

Снижение сердечно-сосудистого риска при приеме иНГЛТ2 происходит в короткие сроки после начала лечения. Скорость наступления эффекта свидетельствует о том, что в его основе лежат механизмы, отличные от гипогликемического действия, которое требует более длительного времени для

реализации благоприятного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, в исследовании EMPAREG OUTCOME было показано, что положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы не зависело от исходного уровня и снижения гликированного гемоглобина. Другие сахароснижающие препараты, например, иДПП-4, не продемонстрировали положительного влияния на сердечно-сосудистую систему.

В настоящее время в России зарегистрировано 5 препаратов группы иНГЛТ2: дапаглифлозин (Форсига), эмпаглифлозин (Джардинс), канаглифлозин (Инвокана), ипраглифлозин (Суглат), эртуглифлозин (Стигларта).

Все иНГЛТ2 имеют похожие фармакокинетические характеристики: быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, имеют длительный период полувыведения (что позволяет принимать их 1 раз в сутки), метаболизируются в печени преимущественно за счет глюкуронирования до неактивных метаболитов и выводятся, в основном, почками. У иНГЛТ2 отсутствуют значимые лекарственные взаимодействия.

НГЛТ2 расположен в первом и втором сегментах проксимальных извитых почечных канальцах и реабсорбирует 90% отфильтрованной глюкозы, остальные 10% глюкозы реабсорбируются с помощью натрий-глюкозного котранспортера 1 типа (НГЛТ1) (Рисунок 1). НГЛТ2 представляет собой транспортный белок, который переносит глюкозу в цитоплазму клетки против градиента концентрации по механизму вторично-активного транспорта.

Глифлозины блокируют рецепторы НГЛТ2, вызывая глюкозурию и натрийурез, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК) за счет осмотического диуреза и снижению реабсорбции жидкости. Этим можно объяснить уменьшение КДО ЛЖ и снижение артериального давления (АД), а следовательно, снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ. Диуретический эффект достигается в большей степени за счет уменьшения объема интерстициальной, чем внутрисосудистой жидкости, что не вызывает рефлекторной активации симпатoadреналовой системы (САС) в ответ на чрезмерное снижение внутрисосудистого объема [59].



систолического АД отмечено в среднем на 4 мм рт. ст. диастолического – на 2 мм рт. ст. Уменьшение ОЦК в начале терапии иНГЛТ2 может объяснять начальное снижение систолического АД на 5 мм рт. ст. [64].

Ряд клинических исследований продемонстрировали положительное влияние иНГЛТ2 на развитие ССО (преимущественно на риск госпитализаций по поводу СН) у пациентов с СНсФВ, однако механизмы действия глифлозинов у пациентов с СНсФВ до конца не изучены. СНсФВ патогенетически отличается от СНнФВ и обусловлена, прежде всего, диастолической дисфункцией ЛЖ [65]. Низкая эффективность иАПФ/БРА [66, 67, 68], АМКР [69] и сакубитрила/валсартана [70] при СНсФВ позволяет предположить наличие отличных от нейрогормональной активации патогенетических механизмов при СНсФВ. Потенциальными мишенями могут быть изменения на клеточном и тканевом уровне – воспаление, изменение метаболизма миокарда, кальциевого обмена и состава внеклеточного матрикса.

Ионы кальция являются ключевым компонентом, участвующим в сопряжении возбуждения и сокращения кардиомиоцитов, регуляции автоматизма сердца; они также участвуют в регуляции транскрипции генов, активация которых приводит к гипертрофии миокарда и патологическому ремоделированию сердца. При СН и СД 2 типа обмен кальция в кардиомиоцитах нарушается. Повышение активности фосфоламбана, который ингибирует рецепторы кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулула (СР) (SERCA2a), приводит к снижению обратного захвата кальция СР. Это, в свою очередь, приводит к удлинению диастолы (вызывая диастолическую дисфункцию) и снижает концентрацию кальция в СР, необходимую для последующего сокращения, обуславливая систолическую дисфункцию.

Подобным образом, фосфорилирование рианодиновых рецепторов СР (RyR<sub>2</sub>) вызывает утечку кальция из СР во время диастолы, что еще больше снижает содержание кальция в СР, а избыток кальция в цитозоле кардиомиоцитов приводит к увеличению аритмогенного потенциала.

В исследовании Lee T.I. и др. было показано, что эмпаглифлозин улучшает диастолическую функцию миокарда [71]. Препарат ингибирует активность кальций кальмодулин-зависимой киназы II типа (CaMKII) с последующим снижением утечки ионов кальция из СР и увеличением содержания ионов кальция в СР, что приводит к улучшению кальциевого обмена. Поздний ток ионов  $\text{Na}^+$  снижается, предположительно, вследствие ингибирования натрий-водородного обменника 1 типа (NHE1) и снижения эффективности  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменника (NCX) (из-за снижения  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ). Кроме того, ингибирование CaMKII может приводить к уменьшению позднего тока  $\text{Na}^+$ . При СН повышенная концентрация ионов кальция в цитозоле способствует диастолической дисфункции, которая уменьшается при применении эмпаглифлозина. Повышенная экспрессия переносчика глюкозы 1-го типа (ГЛЮТ1) приводит к повышенному поглощению глюкозы, что потенциально увеличивает образование аденозинтрифосфата (АТФ) путем окислительного фосфорилирования. Ингибирование CaMKII в сочетании с повышенным внутриклеточным уровнем  $\beta$ -гидроксибутирата ( $\beta$ ОНВ) может приводить к ингибированию гистондеацетилазы (HDAC) и, таким образом, снижать транскрипцию генов, ассоциированных с вторичной гипертрофией миокарда (Рисунок 2).

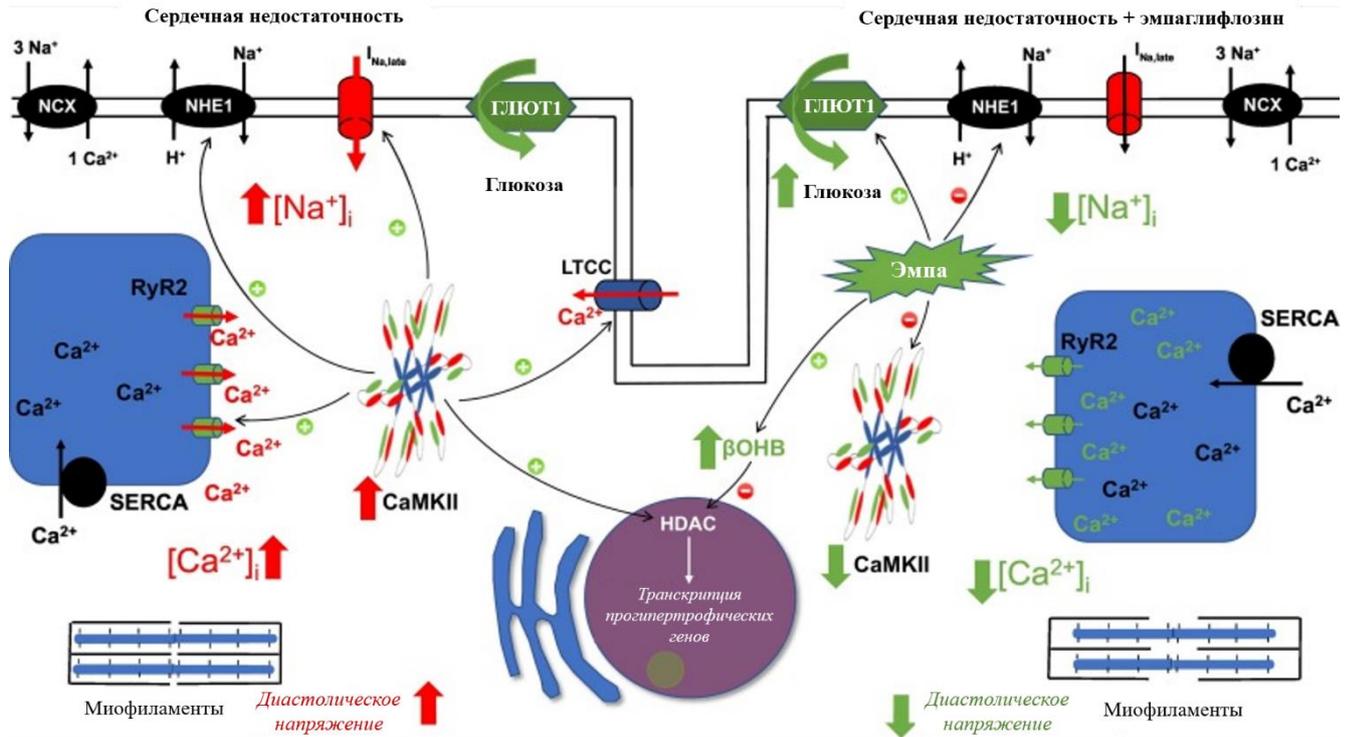


Рисунок 2. – Схематическое изображение основных механизмов эмпаглифлозина при сердечной недостаточности на клеточном уровне. CaMKII – кальций кальмодулин-зависимая киназа II типа, CP – саркоплазматический ретикулум, NCX – обменник  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , NHE1 –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  обменник 1 типа,  $I_{\text{Na,late}}$  – поздний ток  $\text{Na}^+$ , ГЛЮТ1 – переносчик глюкозы 1 типа, LTCC –  $\text{Ca}^{2+}$ -канал L-типа,  $\text{RyR}_2$  – рианодинный рецептор 2 типа, SERCA –  $\text{Ca}^{2+}$  АТФаза саркоплазматического ретикулума, HDAC – гистондеацетилаза;  $\beta\text{ОНВ}$  –  $\beta$ -гидроксibuтират. Адаптировано из [71]

При патологических состояниях, таких как СН и СД 2 типа, на клеточной мембране кардиомиоцитов наблюдается повышенная экспрессия НГЛТ1 и NHE1, увеличивается концентрация натрия в цитоплазме. Это снижает эффективность насосов на мембране кардиомиоцитов и митохондриях, что приводит к повышению концентрации кальция в цитоплазме и снижению его концентрации в митохондриях. Такой дисбаланс ионов кальция сопровождается гипертрофией миоцитов, усилением окислительного стресса и ускорением гибели кардиомиоцитов [72, 73]. НГЛТ2 не экспрессируются в кардиомиоцитах, однако существуют убедительные данные в пользу того, что иНГЛТ2 влияют на обмен

кальция путем изменения внутрицитоплазматической концентрации натрия. Например, эмпаглифлозин повышает активность SERCA2a и снижает  $RyR_2$ -зависимую утечку кальция из СР [71, 74, 75, 76]. Группа препаратов иНГЛТ2 способствуют уменьшению окислительного стресса путем ингибирования NHE1 и, возможно, НГЛТ1 [77, 78].

От 70% до 90% АТФ, синтезируемого в сердце, образуется при окислении свободных жирных кислот (СЖК), а оставшаяся часть – из глюкозы, кетонов, аминокислот с разветвленной цепью и лактата. Соотношение между этими субстратам меняется в зависимости от нагрузки на миокард, перфузии и биодоступности субстрата. Кетоны являются более эффективным субстратом для выработки энергии, чем СЖК и глюкоза (производят большее количество АТФ с меньшей затратой кислорода по сравнению с глюкозой и СЖК, соответственно). Группа препаратов иНГЛТ2 может повышать уровень кетонов в плазме за счет увеличения их синтеза в печени, активации липолиза, таким образом влияя на энергетический обмен в миокарде [79]. Данная гипотеза была подтверждена в экспериментальном исследовании на модели постинфарктной СН у свиней при приеме эмпаглифлозина 10 мг в течение 2 месяцев после инфаркта [80]. Однако долгосрочное влияние умеренной кетонемии на энергетический обмен в миокарде пока неизвестно.

Интересные данные были продемонстрированы в экспериментальном исследовании на крысах – прием канаглифлозина в течение 4 недель до ИМ уменьшал размер ИМ у крыс с СД и без СД [81]. Способность иНГЛТ2 уменьшать реперфузионное повреждение миокарда после ИМ требует подтверждения в клинических исследованиях.

Обсуждаются и другие механизмы действия иНГЛТ2 с потенциальным положительным влиянием на ССС: уменьшение воспаления в миокарде, угнетение симпатической нервной системы, снижение урикемии, уменьшение массы эпикардального жира, повышение уровня эритропоэтина. На сегодняшний момент выделить ведущий механизм быстро наступающего благоприятного воздействия иНГЛТ2 на сердечно-сосудистую систему затруднительно.

#### **1.4 Обоснование изучения эффективности блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда**

Повреждение миокарда при ИМ происходит в результате ишемии, возникающей остро при закупорке коронарной артерии, либо в условиях критического дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода миокардом. Нехватка кислорода приводит к некрозу кардиомиоцитов. Необратимая потеря жизнеспособного миокарда приводит к снижению систолической функции ЛЖ и патологическому ремоделированию миокарда ЛЖ, что клинически проявляется СН. С другой стороны, нейрогуморальный ответ, обусловленный гиперактивацией РААС и САС, также приводит к ремоделированию миокарда, затрагивая «здоровые» участки миокарда и повышает риск развития СН.

Учитывая раннее начало процессов ремоделирования ЛЖ, кардиопротективная терапия должна назначаться как можно скорее.

Существуют убедительные доказательства эффективности раннего начала приема кардиопротективных препаратов после ИМ у пациентов с СНнФВ (ФВ менее 40%), таких как иАПФ/БРА, бета-адреноблокаторов, АМКР. В настоящий момент во всех клинических исследованиях с иНГЛТ2 ОИМ был критерием исключения, поэтому данные о применении иНГЛТ2 у пациентов с ОИМ отсутствуют.

Был проведен ряд исследований на животных моделях, в которых было показано, что предварительное назначение иНГЛТ2 приводило к уменьшению размера инфаркта. Так, в исследовании Nikolaou P.E. и др. предварительное назначение эмпаглифлозина в течение 6 недель приводило к уменьшению размера ИМ, однако введение препарата всего за 24 и 4 часа до ИМ не влияло на размер ИМ у лабораторных мышей без СД 2 типа [82]. Предполагается, что эффект достигался путем уменьшения окислительного стресса и уменьшения эндотелиальной дисфункции. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании на лабораторных крысах – введение эмпаглифлозина в течение 28 суток до ИМ

(выполнялась хирургическая перевязка передней нисходящей артерии (ПНА)) уменьшало размер ИМ, при этом эффект не зависел от гликемического статуса [83]. Было выдвинуто предположение о том, что кардиопротективные свойства эмпаглифлозина могли быть обусловлены снижением уровня экспрессии профибротических генов, за счет чего уменьшалось образование рубцовой ткани в пограничной зоне ИМ.

Дапаглифлозин, который вводился самцам крыс Вистар через 2-4 часа после ИМ, вызываемого перевязкой ПНА, улучшал сократительную способность миокарда, уменьшал инфильтрацию миокарда макрофагами и кардиальный фиброз уже к 4 неделе после начала лечения, предположительно, за счет изменения метаболизма миокарда [84].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что превентивное назначение глифлозинов, а также начало терапии в ранние сроки ИМ может оказывать кардиопротективное действие.

В настоящий момент опубликованы данные только одного небольшого клинического исследования эмпаглифлозина у пациентов с ОИМ [85]. Исследование началось в 2017 году, было включено 476 пациентов с острым ИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа. Эмпаглифлозин назначался в первые 72 часа, длительность лечения – 26 недель. Первичная конечная точка – изменение уровня NT-proBNP. Вторичные конечные точки – изменение ФВ через 6, 26 недель терапии, изменение диастолической функции ЛЖ через 6 и 26 недель терапии, гликированного гемоглобина, массы тела, уровня бета-гидроксibuтирата, повторные госпитализации по поводу СН. Было показано более выраженное снижение уровня NT-proBNP в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо: на 15 % ниже для группы эмпаглифлозина (95% ДИ: -4,4%; 23,6%) после коррекции на исходный уровень NT-proBNP, пол и наличие СД,  $p=0,026$ . Абсолютное увеличение ФВ ЛЖ в группе эмпаглифлозина было значимо больше: 1,5%, 95% ДИ:0,2-2,9%,  $p=0,029$ . Конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) и КДО ЛЖ к 26 неделе лечения были меньше в группе эмпаглифлозина на 7,5 мл (95% ДИ:3,4-11,5 мл,  $p=0,015$ ) и 9,7 мл (95% ДИ:3,7-15,7

мл,  $p=0,015$ ), соответственно. Было показано и улучшение диастолической функции ЛЖ: снижение E/e было на 6,8% больше в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо (95% ДИ:1,3-11,3%,  $p=0,015$ ) [85].

В 2023 году завершатся еще два крупных исследования иНГЛТ2 у пациентов с ОИМ – с дапаглифлозином и эмпаглифлозином.

В 2020 году анонсировано масштабное исследование дапаглифлозина DAPA-MI у пациентов с ОИМ с СД 2 типа и без СД 2 типа с ФВ ЛЖ менее 50% [регистрационный номер NCT04564742]. Планируется включить 6400 пациентов. Первичной конечной точкой заявлено время до первой госпитализации по поводу СН или ССС. Вторичные конечные точки – крупные неблагоприятные события (ССС, ИМ, инсульт), ИМ, ССС, общая смертность и время до развития СД 2 типа.

В исследование с эмпаглифлозином EMPACT-MI планируется включить 6522 пациентов с ОИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST) с высоким риском развития СН (симптомы СН, необходимость в/в диуретической терапии или ФВ менее 45%) с СД 2 типа или без СД 2 типа без предшествующей СН. Включение пациентов – не позднее 14 суток с момента госпитализации [регистрационный номер NCT04509674].

Таким образом, существующие экспериментальные данные о кардиопротективных свойствах иНГЛТ2, клинические данные о доказанной пользе иНГЛТ2 при СН (частого осложнения ИМ) независимо от статуса СД, а также данные исследования ЕММУ в виде улучшения функции ЛЖ при раннем назначении глифлозинов после ИМ, дают основания полагать, что иНГЛТ2 у пациентов с ОИМ потенциально могут улучшать клинические исходы.

### **1.5 Патофизиология постинфарктного ремоделирования миокарда**

Примерно у 1/4 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в течение первого месяца развивается дилатация ЛЖ, что носит компенсаторный характер для поддержания адекватного сердечного выброса. У 20% пациентов, перенесших

ИМпST, наблюдается прогрессирующее расширение полости ЛЖ, приводящее к тяжелой дисфункции ЛЖ [86]. Увеличение КДО ЛЖ было связано с более частым возникновением ССС, повторных ИМ, госпитализаций по поводу СН [87]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что КСО ЛЖ и индексированный конечный систолический объем левого желудочка (иКСО ЛЖ) тоже являются предикторами неблагоприятного исхода [88, 89].

Патологическое ремоделирование миокарда заключается не только в дилатации полости ЛЖ и нарушении геометрии ЛЖ. Это сложный механизм, включающий в себя процессы активации нейрогуморальной системы, гипертрофии миокарда, возникновение интерстициального фиброза, процессов воспаления, регенерации и репарации миокарда, изменений метаболизма на клеточной уровне.

Реперфузионное повреждение миокарда возникает после восстановления кровотока из-за окисления сукцината, накопившегося в результате ишемии, что приводит к образованию активных форм кислорода. Длительное образование радикалов кислорода приводит к гибели миоцитов, активации матриксных металлопротеиназ, ремоделированию митохондрий, что поддерживает процессы патологического ремоделирования миокарда [90].

В условиях длительной перегрузки объемом и давлением происходит активация прогипертрофических молекулярных путей, что приводит к диффузному фиброзу миокарда и непропорциональному увеличению толщины стенки ЛЖ, усугубляя его дисфункцию. Кроме того, после ИМ активация миофибробластов, продуцирующих коллаген, приводит к прогрессированию заместительного фиброза. Триггерами для активации миофибробластов служит перерастяжение мышечных волокон и воспалительная реакция. Причем процессы формирования фиброзной ткани происходят не только в инфарктной зоне, но и в сохранном миокарде. Так, в зависимости от особенностей и локализации отложения белков внеклеточного матрикса выделяют два вида фиброза: репаративный и реактивный. При репаративном фиброзе происходит непосредственное замещение зоны некроза после ИМ, а реактивный фиброз является следствием патологической

сверхактивации миофибробластов и представлен периваскулярным и интерстициальным фиброзом [90].

Воспалительная реакция является физиологическим ответом на некроз и апоптоз в зоне инфаркта. Инфильтрация миокарда нейтрофилами и макрофагами, которые удаляют клеточный детрит, еще больше стимулирует провоспалительную реакцию. В дальнейшем медиаторы воспаления, воспалительные и иммунные клетки опосредованно участвуют в формировании фиброзной ткани. Однако даже после завершения образования рубцовой ткани, неповрежденный миокард продолжает рекрутировать провоспалительные клетки [91]. Таким образом, хроническая активация цитокинов и инфильтрация миокарда воспалительными клетками, вероятно, вносит свой вклад в патологическое ремоделирование миокарда.

После ИМ повышается активность РААС и САС, что также приводит к ремоделированию миокарда. Уровень активации РААС и САС коррелирует с тяжестью и исходами СН и является предиктором плохого прогноза [92].

Увеличение напряжения стенок и растяжение перинфарктного и сохранного миокарда приводит к секреции натрийуретического пептида (BNP) кардиомиоцитами предсердий и желудочков. Натрийуретический пептид – это гормон, регулирующий диурез, натрийурез, вазодилатацию и ингибирующий РААС и САС. BNP является надежным предиктором прогноза у пациентов, перенесших ИМ [93]. Его концентрация может отражать профибротические процессы и может быть использована для стратификации риска пациентов с риском патологического ремоделирования [94].

Изучаемые в настоящий момент патофизиологические механизмы патологического ремоделирования миокарда могут помочь в определении потенциальных терапевтических мишеней, а также могут быть использованы в диагностических и прогностических целях.

## **1.6 Применение МРТ сердца с гадолинием у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым выполнена реваскуляризация**

МРТ сердца с контрастированием является золотым стандартом в неинвазивной оценке функции и объемных показателей ЛЖ, оценке жизнеспособности миокарда и его структурных характеристик. После публикации Четвертого универсального определения ИМ роль МРТ сердца с контрастированием в неинвазивной диагностике ИМ укрепилась еще больше [95]. Основными преимуществами МРТ перед другими визуализирующими методиками являются способность точно выявлять изменения в ткани миокарда и высокая воспроизводимость метода.

После проведения реперфузии при остром инфаркте в миокарде происходят динамические изменения тканей, такие как: отек, воспаление, обструкция сосудов микроциркуляторного русла, кровоизлияния в миокард, некроз кардиомиоцитов, и в конечном итоге возникает заместительный фиброз.

### **Размер инфаркта миокарда**

Наиболее оптимальными для определения *размера инфаркта* являются T1-взвешенные изображения (T1-ВИ). Хелаты гадолиния представляют собой внеклеточное контрастное вещество. После внутривенного введения контрастный препарат из капиллярного русла диффундирует в интерстициальное пространство. В острый период ИМ с нарушением целостности мембран кардиомиоцитов увеличивается объем интерстициальной жидкости, что снижает скорость вымывания и приводит к увеличению концентрации контраста по сравнению с неповрежденным миокардом. На T1-ВИ изображениях поврежденный участок миокарда выглядит гиперинтенсивным (более ярким). В хроническом периоде ИМ умершие кардиомиоциты замещаются внеклеточным матриксом, что также приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и накоплению контрастного вещества. Для получения МР-изображений с отсроченным контрастированием обычно используется последовательность «инверсия-

восстановление» на задержке дыхания через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата.

Размер инфаркта может меняться с течением времени. Так, размер инфаркта на МР-изображениях с отсроченным контрастированием, полученных в первые дни после ИМ, будет больше, чем при повторном сканировании через несколько дней или недель. Это обусловлено неоднородностью зоны инфаркта, которая наряду с поврежденным миокардом включает жизнеспособные участки. В остром периоде МР-изображения с отсроченным контрастированием отражают как жизнеспособные участки, так и нежизнеспособные в зоне инфаркта, а в хронический период – только нежизнеспособный. Оптимальным сроком выполнения МРТ сердца с контрастированием принято считать от 3 до 7 дней с момента манифестации ИМ [96, 97].

### **Отек миокарда**

МРТ сердца обладает возможностью определения повышенного содержания жидкости в миокарде [98]. Дифференцировка внутриклеточного и внеклеточного отека сложна. МРТ лучше определяет увеличение объема внеклеточного компартмента. Так как именно во внеклеточном пространстве наблюдается увеличение жидкости в острый период ИМ, это определяет высокую диагностическую ценность метода. Для выявления отека используются T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), где гиперинтенсивные участки (светлые) отражают наличие отека. Данная методика позволяет отличить острое повреждение миокарда от хронического [99].

### **Картирование миокарда**

В последнее время в дополнение к стандартным МР-последовательностям добавились новые методы, такие как T1-, T2- и T2\*-картирование миокарда.

T1-картирование миокарда представляет собой количественный метод, с помощью которого можно измерить время релаксации T1 (мс) каждого пикселя миокарда и создать карту значений T1. Таким образом получается количественно оценить диффузный миокардиальный фиброз, который невозможно обнаружить на МР-томограммах с отсроченным контрастированием.

Нативное T1-картирование миокарда выявляет очаговые и диффузные изменения миокарда, в том числе ИМ. «Нативное T1-картирование в выявлении наличия острого ИМпST обладает высокой диагностической точностью по сравнению с МРТ с отсроченным контрастированием, а тяжесть поражения миокарда на нативных T1-картах достоверно коррелирует с тяжестью поражения на МР томограммах с отсроченным контрастированием» [100]. Фракция внеклеточного объема (ФВО) рассчитывается при наличии значений T1 как до, так и после введения контрастного вещества и отражает долю внеклеточного объема жидкости в миокарде. Было показано, что значения ФВО, отражающее наличие кардиального фиброза, позволяют прогнозировать клинические исходы [101].

### **Зона риска или индекс спасенного миокарда**

Под зоной риска понимается «спасенный» в результате проведенной реваскуляризации миокард. Первые исследования для определения зоны риска использовали размер отека на T2-ВИ, который при ретроспективной оценке был больше, чем зона накопления контрастного вещества на T1-ВИ с отсроченным контрастированием [102]. Однако в настоящее время известно, что зона отека не является постоянной, а меняется с течением времени в том числе под воздействием различных факторов (например, длительности ишемии). В настоящее время исследуются возможности T1- и T2-картирования для оценки зоны риска [103, 104].

### **Гетерогенная зона**

Было показано, что зона инфаркта не является однородной и состоит из «*ядра инфаркта*» (зона некроза) и перинфарктной или *гетерогенной зоны*. В острый период инфаркта ГЗ представляет собой участки некроза, мозаично чередующиеся с участками неповрежденного миокарда. Далее гистологическим субстратом ГЗ уже будет чередование участков выживших кардиомиоцитов, окруженных внеклеточным матриксом, с формирующимися в последующем участками фиброза. Такая неоднородность зоны повреждения связана с высокой аритмогенностью. В ряде небольших исследований была доказана корреляция размера ГЗ и возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [105, 106, 107].

## **Микрососудистая обструкция**

МСО возникает в результате реперфузионного повреждения миокарда чаще у пациентов с длительным периодом ишемии и поздними сроками реваскуляризации [108, 109]. Патофизиологические механизмы заключаются в повреждении эндотелия вследствие ишемии, дальнейшем сужении просвета капилляров и нарушении кровотока. Микроэмболизация агрегатами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов вызывает дополнительную механическую обструкцию и воспалительную реакцию [109, 110]. На отсроченных МР-изображениях МСО выглядит как гипоинтенсивное ядро в гиперинтенсивной зоне инфаркта [111].

### **1.6.1 Прогностическая значимость МР-характеристик миокарда у пациентов с реваскуляризированным инфарктом миокарда**

В настоящее время доказана прогностическая ценность определения различных МР-параметров (ФВ ЛЖ, МСО, размер инфаркта) у пациентов с ИМ, что позволяет использовать их в качестве суррогатных конечных точек в пилотных исследованиях [112, 113]. Так, по данным мета-анализа 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) было продемонстрировано увеличение общей смертности и частоты госпитализаций по поводу СН в течение 1 года при увеличении размера ИМ, даже после коррекции на возраст, пол, СД, артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, время ишемии, курение [114]. Наличие и выраженность МСО у пациентов с реваскуляризированным ИМпСТ является дополнительным независимым предиктором смертности и госпитализаций по поводу СН в течение 1 года после коррекции на размер инфаркта [115].

В нескольких исследованиях было показано прогностическое значение ряда показателей: объемы ЛЖ [116, 117], ФВ ЛЖ [118], оценка деформации миокарда ЛЖ [119]. Доказательства независимой прогностической ценности других параметров (нарушение перфузии, сегментарная подвижность стенок ЛЖ, отек или интрамиокардиальное кровоизлияние (ИМК)) менее надежны [120].

Картирование миокарда, оценивающее изменения времени релаксации T1, T2 и/или ФВО как в инфарктном, так и в сохранном миокарде, имеют большие перспективы для более объективной, независимой от оператора оценки характеристики ткани. Хотя эти показатели имеют взаимосвязь с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ, в настоящее время мало данных об их связи с клиническими исходами.

Воспроизводимость МРТ между сканированиями для количественной оценки объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ выше, чем у эхокардиографии, что позволяет уменьшить размер выборки в исследованиях на 55-93% для обнаружения изменений этих параметров с сопоставимой мощностью [121].

Таким образом, данные МРТ сердца с контрастированием могут быть использованы в исследованиях для косвенной оценки эффективности кардиопротективной терапии, а именно иНГЛТ2. С развитием новых МР-методик и проведением исследований их клинической ценности, количество суррогатных конечных точек возможно будет увеличиваться и может способствовать исследованию новых, ранее неизвестных эффектов кардиопротективной терапии.

### **1.6.2 Изучение влияния блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на процессы ремоделирования с применением МРТ сердца с контрастированием**

После получения положительных результатов влияния иНГЛТ2 на прогноз у пациентов с СН в ряде исследований изучалось влияние этой группы препаратов на процессы ремоделирования ЛЖ (Таблица 2).

У пациентов с СНнФВ и СД 2 типа или преддиабетом (исследование SUGAR-DM-HF) прием эмпаглифлозина ассоциировался с обратным ремоделированием ЛЖ по сравнению с плацебо (отмечено снижение КСО ЛЖ и КДО ЛЖ) и снижением уровня NT-proBNP [122]. В другом проспективном исследовании

REFORM (n=56) оценивали влияние дапаглифлозина на КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ с помощью МРТ у пациентов с СН и с СД 2 типа [123]. Дапаглифлозин не влиял на изменение объемов ЛЖ и ФВ ЛЖ. Стоит отметить, что средняя ФВ ЛЖ была 45,5%, большинство пациентов были I и II ФК по NYHA.

В исследовании DAPA-LVH с применением МРТ (n=66) у пациентов с СД 2 типа и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) было показано, что терапия дапаглифлозином 10 мг 1 раз в сутки в течение 12 месяцев приводила к снижению расчетной массы миокарда ЛЖ в среднем на 3,2 г [124]. В похожем по дизайну исследовании с эмпаглифлозином среди пациентов с СД 2 типа и ИБС прием эмпаглифлозина 10 мг в течение 6 месяцев сопровождался значимым снижением индекса массы миокарда левого желудочка (иММ ЛЖ) на  $3,35 \text{ г/м}^2$  (-5,9; -0,81),  $p=0,01$  [125]. Снижение ММ ЛЖ не было связано с гипотензивным эффектом иНГЛТ2 [125].

В исследовании EMPA-TROPISM терапия эмпаглифлозином 10 мг в течение 6 месяцев у пациентов с СН с ФВ менее 50% без СД 2 типа приводила к уменьшению КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, ММ ЛЖ, а также к увеличению ФВ ЛЖ, и улучшению КЖ [126]. При дополнительном анализе было показано уменьшение объема эпикардальной жировой ткани, интерстициального фиброза миокарда по данным T1-картирования, а также снижение маркеров воспаления.

Таким образом, влияние иНГЛТ2 на ремоделирование ЛЖ остается спорным. Больше данных в пользу положительного влияния иНГЛТ2 на ремоделирование ЛЖ. В настоящее время отсутствуют исследования влияния иНГЛТ2 на процессы ремоделирования в группе пациентов с ОИМ.

Таблица 2. – Исследования влияния блокаторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на ремоделирование левого желудочка с применением МРТ сердца с отсроченным контрастированием

Название исследований	Препарат	Длительность исследования	Критерии включения, n	Основные первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
SUGAR-DM-HF [126]	Эмпаглифлозин	36 недель	СНнФВ+СД или преддиабет, n=105	иКСО ЛЖ Глобальный продольный стрейн ЛЖ	КДО ЛЖ -6.0 95% ДИ:-10.8;-1.2мл/м <sup>2</sup> , p=0,015 иКДО ЛЖ -8.2 95% ДИ:-13.7;-2.6 мл/м <sup>2</sup> , p=0,0042 NT-proBNP – 28% (2-47%), p=0,038 Оценка КЖ по Канзасскому опроснику ТШХ
REFORM [123]	Дапаглифлозин	12 месяцев	СД+СН с ФВ<45% I-III ФК по NYHA СКФ≥45 мл/мин/м <sup>2</sup> n =56	иКСО ЛЖ (Δ2,49 мл/м <sup>2</sup> ; 95% ДИ:-6,30-11,28) КСО ЛЖ (Δ4,82 мл 95% ДИ:-13,28-22,93),	КДО ЛЖ Δ7,83 мл 95% ДИ:-15,05;30,70) ИММЛЖ Δ2,5г/м <sup>2</sup> (-3,95-8,95) ФВ ЛЖ Δ0,96% (-3,32-4,69)

Продолжение таблицы 2.

Название исследования	Препарат	Длительность исследования	Критерии включения, n	Основные первичные конечные точки	Вторичные конечные точки
DAPA-LVN [124]	Дапа-глифлозин	12 месяцев	ГЛЖ+СД2 типа n =66	Масса ЛЖ	↓ суточного систолического АД ↓ ночного систолического АД ↓ массы тела ↓ висцеральной жировой ткани ↓ подкожной жировой ткани ↓ резистентности к инсулину ↓ СРБ
EMPA HEART [125]	Эмпа-глифлозин	6 месяцев	СД + ИБС (ИМ давностью более 6 месяцев, реваскуляризация более 2 месяцев), n =97	иММ ЛЖ (-Δ3,35 г/м <sup>2</sup> , 95% ДИ: -5,9; -0,81)	↓КДО ЛЖ -Δ0,9 мл/м <sup>2</sup> , 95% ДИ:-8,5;-6,7 ↓КСО ЛЖ -Δ2,2 мл/м <sup>2</sup> , 95% ДИ: -7,3;2,8) ↑ФВ ЛЖ Δ2,2% 95% ДИ:-0,2;4,7) ↓NT-proBNP Δ7,4 пг/мл, 95%ДИ: -10,3;25,1)

Продолжение таблицы 2.

<b>Название исследования</b>	<b>Препарат</b>	<b>Длительность исследования</b>	<b>Критерии включения, n</b>	<b>Основные первичные конечные точки</b>	<b>Вторичные конечные точки</b>
EMPA-TROPISM [126]	Эмпаглифлозин	6 месяцев	Стабильная СН с ФВ менее 50% NYHA II-III без СД 2 типа, n =84	↓КДО ЛЖ (-25,1±26,0 мл) ↓КСО ЛЖ (-26,6±20,5 мл)	↓ММ ЛЖ -17,8±31,9 г ↑ФВ ЛЖ 6,0±4,2 ↑Пикового потребления кислорода ↑ТШХ ↑ КЖ (канзасский опросник)

## Заключение

Известно, что наличие СД у пациентов с ИМ ассоциировано с ухудшением прогноза. Среди пациентов с ИМ и СД чаще возникает СН. Однако на сегодняшний момент до конца не изучены причины неблагоприятного течения ИМ у пациентов с СД.

Кроме того, многие группы сахароснижающих препаратов приводят к более высокой частоте развития СН. Несмотря на появляющиеся данные о безопасности сахароснижающих препаратов, только две группы гипогликемических препаратов – агПП-1 и иНГЛТ2 показали положительное влияние на прогноз пациентов с ССЗ и СД независимо от контроля гликемии. Группа иНГЛТ2 продемонстрировала преимущество в виде снижения ССС и госпитализаций по поводу ухудшения СН у пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ и наличия СД. У пациентов с ОИМ иНГЛТ2 не изучены.

Значимость МРТ сердца у пациентов с ИМ возросла. Точность определения объемных показателей и структурных характеристик миокарда наряду с высокой воспроизводимостью метода делает МРТ незаменимым инструментом в диагностике и стратификации риска у пациентов с ИМ. Такие показатели как ФВ ЛЖ, наличие МСО, размер ИМ являются независимыми предикторами ССС. Изучение сложных механизмов патологического ремоделирования миокарда, лежащих в основе развития постинфарктной СН, требует внедрения новых методик визуализации, позволяющих выявлять диффузные изменения в миокарде не только в инфарктной зоне, но и в сохранном миокарде. Одной из таких методик является картирование миокарда, способное количественно оценить диффузный фиброз. Определение специфических маркеров ССС, различных МР-показателей, их динамики, позволит оценить эффективность терапии и улучшить стратификацию риска у пациентов с ОИМ.

Таким образом, представляется актуальным и практически важным изучение эффективности и безопасности иНГЛТ2 у пациентов с ОИМ с СД и без СД на основании анализа структурных и объемных характеристик сердца, изученных с

помощью МРТ с контрастированием в острый период ИМ и в динамике через 6 месяцев наблюдения. Определение динамики показателей основных терапевтических мишеней: ФВ ЛЖ, объемов ЛЖ, размера инфаркта, показателей диффузного фиброза сохранного миокарда на фоне лечения иНГЛТ2 поможет понять механизмы действия этой группы препаратов.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1 Критерии включения в исследование**

1. Возраст более 18 лет
2. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании
3. ОИМ с подъемом сегмента ST согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (до 7 суток), которым было выполнено успешное первичное ЧКВ

### **2.2 Критерии исключения из исследования**

1. Противопоказания к проведению МРТ (наличие МР-несовместимого искусственного водителя ритма/имплантируемого КВД, кохлеарных имплантов, клипс сосудов головного мозга, инородных металлических предметов, инсулиновых помп; масса тела более 150 кг; аллергические реакции на гадолиний в анамнезе; клаустрофобия)
2. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> (по формуле СКД-ЕPI)
3. Наличие противопоказаний к приему дапаглифлозина (беременность и период лактации, наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозно-галактозная мальабсорбция, повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз)
4. Тяжелая степень деменции
5. Отказ пациента от проведения исследования
6. Ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет, основанная на клиническом суждении

### 2.3 Дизайн исследования

Скрининг для участия в исследовании осуществлялся во время экстренной госпитализации пациентов с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST в ПРИТ 1к/о ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России. При наличии критериев включения и отсутствия критериев исключения пациенты после подписания информированного добровольного согласия включались в исследование. Выполнялось обследование, описанное в разделе методы исследования, проводилась оценка качества жизни по Канзасскому опроснику.

После проведения МРТ сердца с контрастированием пациенты каждой группы (с СД и без СД) были распределены в группу дапаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки и группу контроля. Распределение осуществлялась методом конвертов с равной вероятностью (1:1).

Длительность лечения пациентов составляла 6 месяцев с момента приема первой дозы препарата.

Через полгода после распределения в группы лечения или контроля 80 пациентов прошли вторую точку исследования – повторную госпитализацию. Проводилась оценка клинического статуса, объективный осмотр, анализ лабораторных данных (клинический анализ крови, общий анализ мочи, уровень BNP, гликированного гемоглобина), ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография, холтеровское мониторирование. Повторно проводилась МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием. Пациенты повторно заполняли Канзасский опросник для количественной оценки КЖ.

Третья точка исследования – контакт по телефону с оценкой жалоб пациентов и наличия ССО через 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

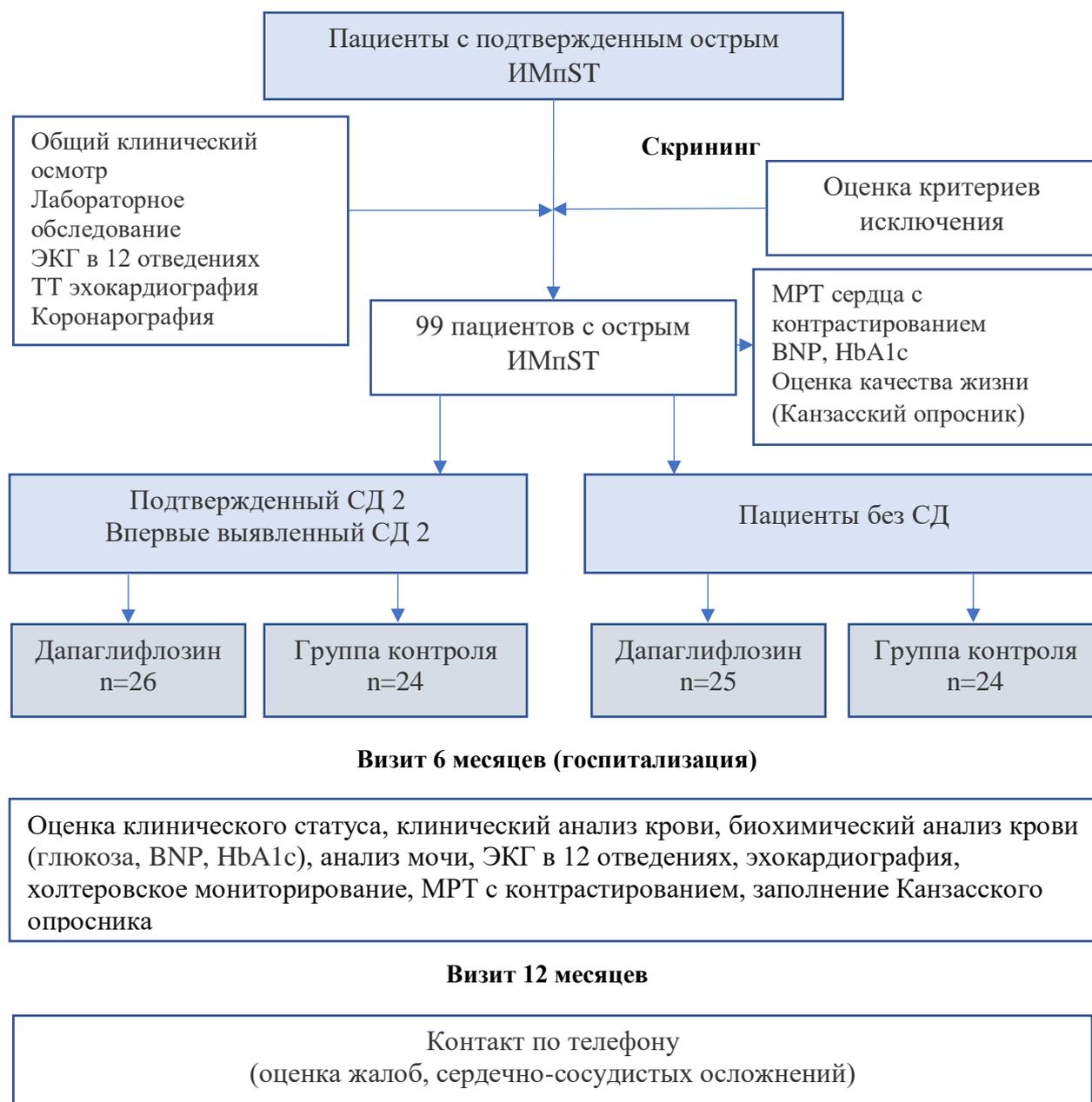


Рисунок 3. – Дизайн исследования

Первичные конечные точки эффективности:

- 1) динамика ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, иКДО ЛЖ, КСО ЛЖ, иКСО ЛЖ
- 2) изменение размера зоны инфаркта, ГЗ, размера инфаркта
- 3) динамика значений времени до- и постконтрастного T1-картирования, ФВО
- 4) оценка параметров безопасности: эпизодов гипотонии, гипогликемии, кетоацидоза, ухудшение функции почек, аллергические реакции.

Вторичные конечные точки:

- 1) динамика гликированного гемоглобина
- 2) изменение уровня BNP
- 3) частота крупных неблагоприятных ССО – ССС, ИМ, инсульт.
- 4) манифестация или прогрессирование СН + ССС; в исследовании не было зарегистрировано ни одного летального исхода, в связи с чем комбинированная конечная точка была редуцирована (исключена ССС)

В исследовании манифестацию или прогрессирование СН определяли по клиническим признакам: появлению или прогрессированию одышки, отеков нижних конечностей, снижению переносимости физических нагрузок и/или по факту госпитализации в связи с развитием СН или декомпенсацией СН.

## **2.4 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Исследование проведено на базе отдела неотложной кардиологии и отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол №261 заседания Комитета от 26 октября 2020 года). Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование включено 99 пациентов с острым ИМпST, которым было проведено стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА), за период с 2021 г. по 2023 г., 70 из которых были мужчинами (70,7%). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $61 \pm 10$  лет. Диагноз СД был установлен у 50 пациентов, у 12 из которых – впервые выявленный. Исходно диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) имел место у 2 пациентов (1 пациент с СД). От повторной госпитализации отказались 15 человек, 7 пациентов

были не доступны для телефонного контакта через год наблюдения. Повторную госпитализацию прошло 80 из 99 пациентов. Средний период наблюдения составил 378 [219-581] дней. Полная клиническая характеристика общей группы пациентов и лекарственная терапия представлены в Таблице 3.

Таблица 3. – Характеристика общей группы пациентов, n=99

Показатели		Значение
<b>Клинические параметры</b>		
Мужской пол, абс. (%)		70 (70,7)
Возраст, М ± SD, лет		61±10
Время от начала симптомов до ЧКВ, Ме[Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ], мин		235[160-360]
Локализация ИМ, абс. (%)	передний	52(52,5)
	нижний	36(36,4)
	боковой	11(11,1)
Инфаркт-связанная артерия, абс. (%)	Ствол ЛКА	1 (1,0)
	ПНА	50 (50,5)
	ОА	15 (15,2)
	ПКА	32 (32,2)
	ИМА	1 (1,0)
Окклюзия инфаркт-связанной артерии, абс. (%)		68 (68,7)
Трехсосудистое поражение коронарных артерий, абс. (%)		54 (54,5)
Введение ингибиторов IIb/IIIa во время ЧКВ, абс. (%)		8 (8,1)
Наличие феномена «no-reflow», абс. (%)		1 (1,1)
Достижение полной реваскуляризации в течение 45 дней, абс. (%)		70 (70,7)
СД, абс. (%)		50 (50,5)
Длительность СД, Ме, годы		6 [2-12]
ХОБЛ, абс. (%)		4 (4,0)
ПИКС, абс. (%)		7 (7,1)
ИБС, абс. (%)		12 (12,1)
ОНМК/ТИА, абс. (%)		12 (12,1)
АГ, абс. (%)		72 (72,7)
ФП, абс. (%)		10 (10,1)
Исходная ХСН, абс. (%)		2 (2,0)
Курение, абс. (%)		38 (39,2)

Продолжение таблицы 3.

Показатели	Значение
<b>Клинические параметры</b>	
ИМТ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ],	29 [26-31]
Вес, М ± SD, кг	86 ±15
<b>Лабораторные показатели</b>	
СКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup> по СКД-ЕРІ, Ме	88 [69-97]
BNP, пг/мл, Ме	144 [84-236]
Гликированный гемоглобин (%), Ме	6 [6-8]
<b>Сахароснижающая терапия у пациентов с СД на момент включения в исследование (% от общего количества пациентов)</b>	
Метформин, абс. (%)	34 (34,3)
Инсулин, абс. (%)	8 (8,1)
иДПП-4, абс. (%)	8 (8,1)
Производные сульфонилмочевины (гликлазид), абс. (%)	8 (8,1)
Производные сульфонилмочевины (глимепирид), абс. (%)	6 (6,1)
аГПП-1, абс. (%)	2 (2,0)
<b>Медикаментозная терапия на момент повторной госпитализации через 6 месяцев от ИМ</b>	
иАПФ/БРА, абс. (%)	69 (84,1)
Сакубитрил/валсартан, абс. (%)	3 (3,7)
Бета-блокаторы, абс. (%)	67 (81,7)
АМКР, абс. (%)	15 (18,3)
Статины, абс. (%)	76 (92,7)
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	73 (89,0)
Клопидогрел, абс. (%)	11 (13,4)
Тикагрелор, абс. (%)	60 (73,2)
Прасугрел, абс. (%)	8 (9,8)
Метформин, абс. (%)	25 (30,5)
Инсулин, абс. (%)	4 (4,9)
иДПП-4, абс. (%)	9 (11,0)
Производные сульфонилмочевины (гликлазид), абс. (%)	4 (4,9)
Производные сульфонилмочевины (глимепирид), абс. (%)	3 (3,7)
аГПП-1, абс. (%)	3 (3,7)

## 2.4 Методы исследования

Пациентам, госпитализированным в ПРИТ 1 к/о «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с подтвержденным диагнозом ОКСпST, проводилась экстренная коронароангиография и первичное ЧКВ согласно действующим клиническим рекомендациям.

Диагноз острого ИМ устанавливался согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда при наличии острого повреждения миокарда в сочетании с клиническими проявлениями острой ишемии миокарда [95]. Т. е. нарастание и/или снижение уровня сердечного тропонина (при условии, что хотя бы одно значение превышало 99 перцентиль от верхней границы нормы) должно сочетаться хотя бы с одним признаком из нижеперечисленных:

- симптомы ишемии миокарда;
- появление новых изменений на ЭКГ, характерных для ишемии;
- появление патологического зубца Q;
- появление нового участка нежизнеспособного миокарда или нового участка нарушения сократимости, соответствующих ишемической этиологии, по данным визуализирующих методов;
- Выявление внутрикоронарного тромбоза при ангиографии или аутопсии (не относится к типам 2 и 3 ИМ).

Для острого ИМпST использовались ЭКГ критерии, приведенные в рекомендациях европейского общества кардиологов от 2017 года:

- новые подъемы сегмента ST в точке J в двух смежных отведениях  $\geq 2,5$  мм у мужчин до 40 лет,  $\geq 2$  мм у мужчин  $\geq 40$  лет или  $\geq 1,5$  мм у женщин в отведениях  $V_2 - V_3$  и/или  $\geq 1$  мм в других отведениях;
- в случае заднего ИМ подъем сегмента ST должен составлять  $\geq 0,5$  мм в отведениях  $V_7 - V_9$ ;
- при блокаде левой ножки пучка Гиса и желудочковой электрокардиостимуляции: конкордантная элевация сегмента ST  $\geq 1$  мм в отведениях с положительным

комплексом QRS, конкордантная депрессия сегмента  $ST \geq 1$  мм в отведениях V1-V3, дискордантная элевация сегмента  $ST \geq 5$  мм в отведениях с отрицательным комплексом QRS.

Критерии диагностики сахарного диабета 2 типа согласно рекомендациям министерства здравоохранения по сахарному диабету 2 типа у взрослых (2019 год):

- уровень глюкозы венозной крови натощак более 7,0 ммоль/л, подтвержденный хотя бы одним повторным измерением;
- уровень гликированного гемоглобина 6,5% и выше (в случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный гликированный гемоглобин или однократное определение гликированного гемоглобина + однократное определение уровня глюкозы крови).

Критерии отсутствия сахарного диабета 2 типа – нормальный уровень глюкозы плазмы венозной крови менее 6,1 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 6,0%.

Всем пациентам проводился общий клинический осмотр, сбор анамнеза (с уточнением сроков начала ИМ, проводимой реваскуляризации, данные о наличии и длительности СД 2 типа, принимаемой терапии, в том числе сахароснижающей).

Оценка КЖ выполнялась с помощью Канзасского опросника. Пациенты заполняли полную форму канзасского опросника, состоящую из 23 вопросов и 7 доменов. Для каждого домена подсчитано суммарное количество баллов и выражено в процентах. Для оценки динамики качества жизни использовались значения баллов домена качества жизни, выраженные в процентах.

Консультация врача эндокринолога для пациентов с СД 2 типа и впервые выявленным СД 2 типа проводилась в рамках первичной госпитализации при необходимости, далее – по месту жительства.

Пациентам выполнялось лабораторное обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, стандартный биохимический анализ крови, в том числе с определением уровня глюкозы, в/ч тропонина, определялись уровни гликированного гемоглобина, BNP. Для определения уровня BNP использовался

стандартный электрохемилюминесцентный метод на основе тест-систем на иммунохимических анализаторах Abbott (США).

Проводились инструментальные методы обследования: электрокардиография в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография (на аппаратах Vivid 9, Vivid 7), холтеровское мониторирование ЭКГ. Дополнительно всем пациентам при отсутствии противопоказаний проведена МРТ сердца с контрастированием препаратами гадолиния.

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.

Пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включающую дезагреганты, антикоагулянты по показаниями, ББ, иАПФ/БРА, статины при отсутствии противопоказаний. В случае верификации СН при наличии показаний назначались АМКР, диуретическая терапия, сакубитрил/валсартан в соответствии с актуальными на момент проведения исследования клиническими рекомендациями.

#### **2.4.1 Протокол выполнения МРТ сердца с контрастированием**

МРТ с контрастированием выполнялась на МР-томографе Siemens Magnetom Aera мощностью магнитного поля 1,5 Тл. 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 включала:*

- кино-МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинные оси, короткая ось ЛЖ) с оценкой ФВ, нарушения локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ (Рисунок 4.1 А-В)

- T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки распространенности отека миокарда, наличие которого оценивалось как повышение интенсивности сигнала (ИС) более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом (Рисунок 4.2 А-В)

- нативное T1-картирование миокарда (Рисунок 5А)

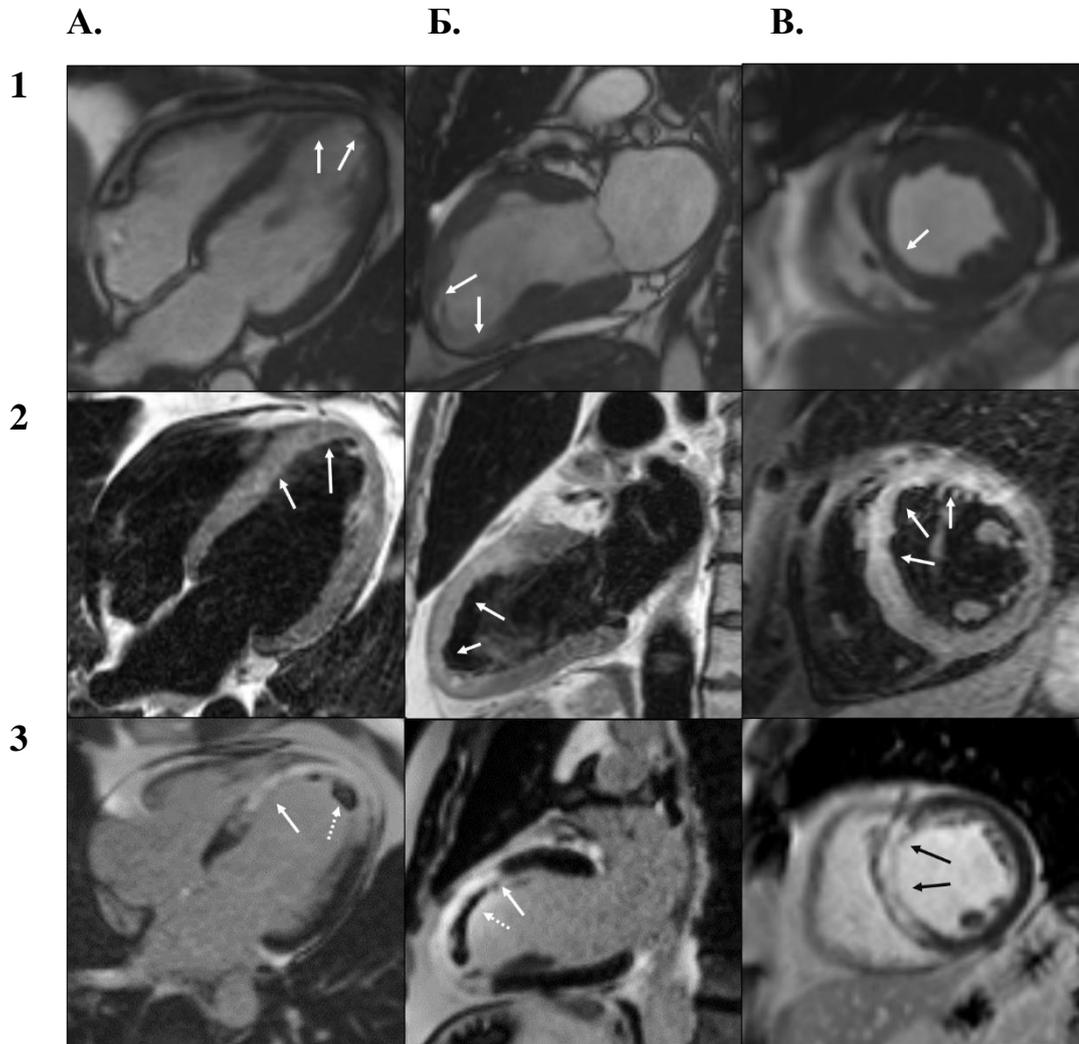


Рисунок 4. – МР-томография сердца. А. – четырехкамерная длинная ось ЛЖ; Б. – двухкамерная длинная ось ЛЖ; В. – короткая ось ЛЖ на уровне средних сегментов; 1. Кино-МРТ (систола), гипокинез апикальных сегментов, верхушки, средних сегментов межжелудочковой перегородки ЛЖ. 2. T2-ВИ (зона отека миокарда указана стрелками). 3. МР-томограммы с отсроченным контрастированием. Участки накопления контрастного препарата в передней стенке (апикальные и средние сегменты) и межжелудочковой перегородке указаны стрелками, тромб в области верхушки ЛЖ – пунктирной стрелкой;

*Контрастная часть включала в себя:*

- раннее контрастирование (через 2 минуты после внутривенного введения контрастного препарата);
- отсроченное контрастирование (через 10-20 минут после внутривенного введения контрастного препарата) (Рисунок 4.3 А-В);
- постконтрастное T1-картирование миокарда (через 8 минут после внутривенного введения контрастного препарата) с определением времени релаксации T1 (мс) (Рисунок 5Б).

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

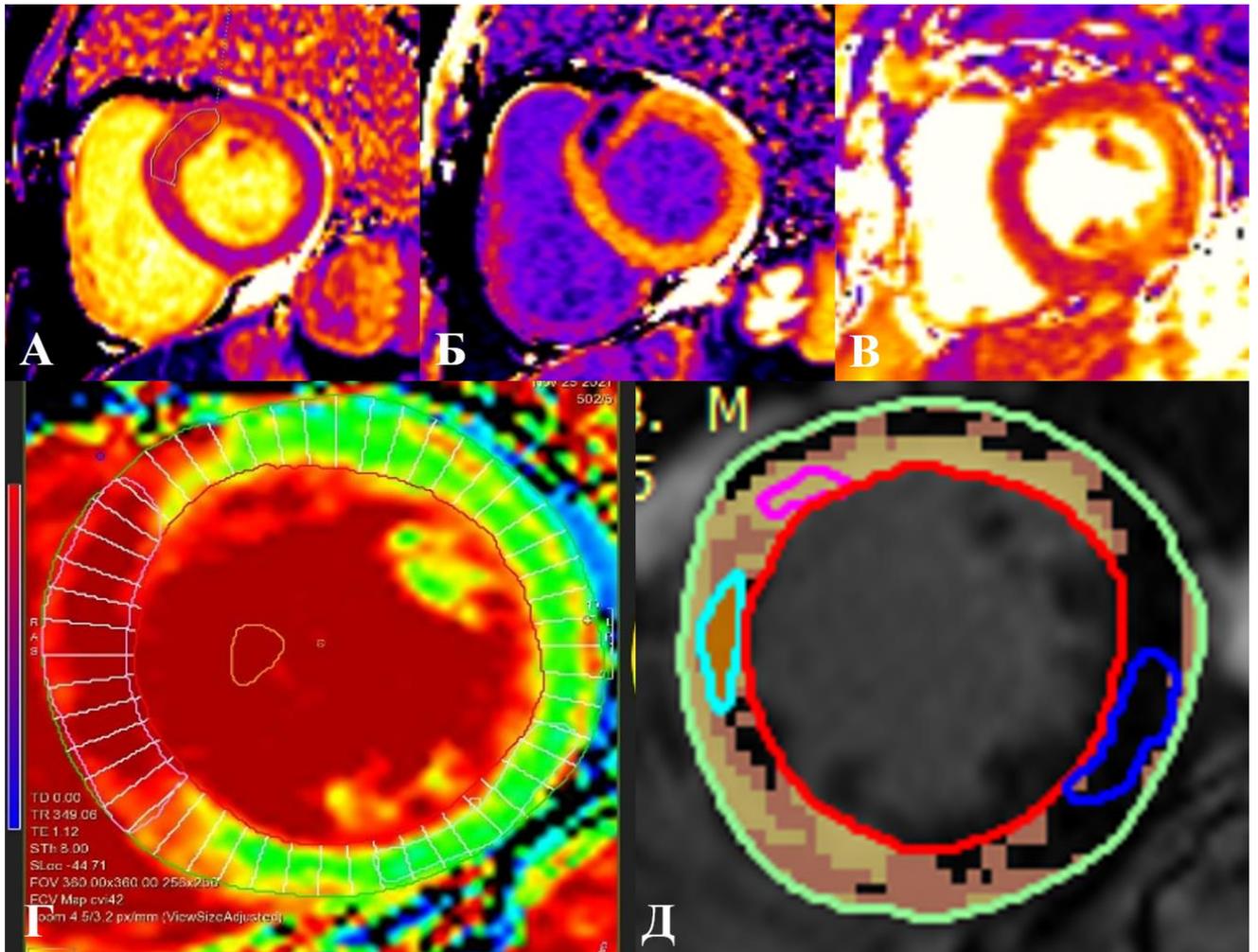


Рисунок 5. – Картирование миокарда и пример постобработки МР-томограмм ЛЖ (короткая ось ЛЖ). А. – Бесконтрастное T1-картирование миокарда; Б. – Постконтрастное T1-картирование миокарда; В. – T2-картирование миокарда, (выявление отека); Г. – Пример построения карты, отражающей фракцию внеклеточного объема: красным цветом обозначена зона инфаркта, зеленым – сохраненный миокард; Д. Пример тканевого анализа МР-томограмм с отсроченным контрастированием;

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 5Д).

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 5Г).

## 2.6 Статистический анализ

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 (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

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).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

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.

## Глава 3. Результаты

### **3.1 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и качество жизни у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета 2 типа по данным проспективного исследования в течение года**

Включенные в исследование пациенты (n=99) после проведения МРТ с контрастированием методом конвертов были распределены в группы приема дапаглифлозина 10 мг и контроля. 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 %), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 2 пациентов (2,17%), появление признаков СН или декомпенсация СН были зарегистрированы у 9 пациентов (9,78 %), крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы (MACE: 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 (Рисунок 6) (Таблица 4).

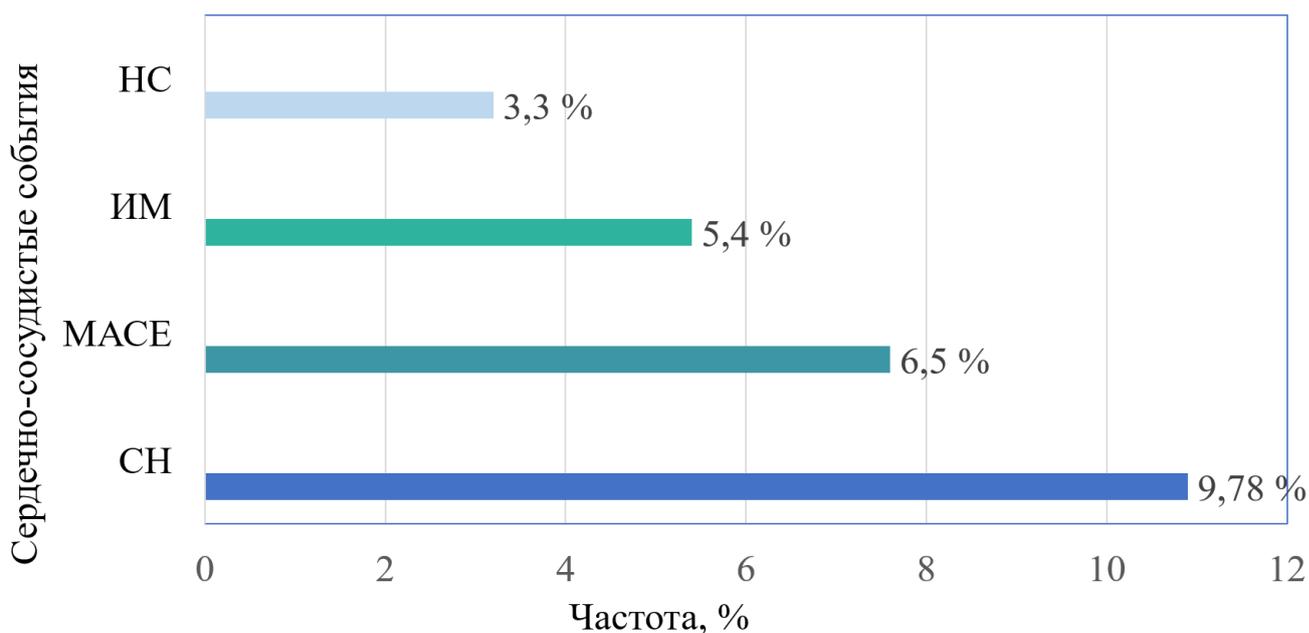


Рисунок 6. – Частота сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных в течение года наблюдения (%). НС - нестабильная стенокардия, ИМ - инфаркт миокарда, MACE (Major Adverse Cardiac Events) – крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, СН – сердечная недостаточность, ССС – сердечно-сосудистая смерть

Таблица 4. – Сердечно-сосудистые события, зарегистрированные за период наблюдения 614 дней

Показатели	Абс.	%	95%ДИ
ИМ	5	5,4	1,8 – 12,2
Нестабильная стенокардия	3	3,3	0,7 – 9,2
Стенокардия напряжения	6	6,5	2,4 – 13,7
ОНМК/ТИА	2	2,2	0,3 – 7,6
Плановое ЧКВ	17	18,5	11,1 – 27,9
Плановое АКШ	3	3,3	0,7 – 9,2
СН	9	9,8	4,6 – 17,8
MACE (ССС, ИМ, инсульт)	6	6,5	2,4 – 13,7

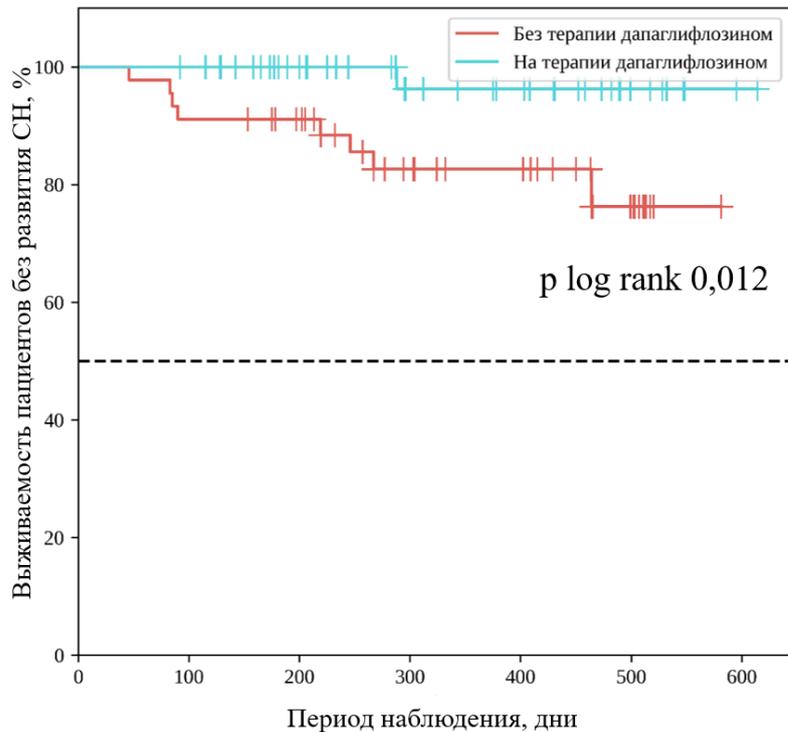
Продолжение таблицы 4.

<b>Показатели</b>	<b>Абс.</b>	<b>%</b>	<b>95%ДИ</b>
Плановая реваскуляризация (ЧКВ+АКШ)	18	19,6	12,0 – 29,1

### **3.1.1 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа**

Выполнен сравнительный анализ групп пациентов с манифестацией/ухудшением СН и пациентов без развития СН (Таблица 1, Приложение). В среднем СН развивалась через  $199 \pm 136$  дней после ИМ. Были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: ФВ ЛЖ, BNP, наличию фибрилляции предсердий (ФП).

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости у исследуемых в зависимости от терапии дапаглифлозином (Рисунок 7). Под термином «бессобытийная выживаемость» понимается промежуток времени от начала лечения до начала развития или прогрессирования СН или до завершения исследования.



		Период наблюдения, дни						
		0-100	100-200	200-300	300-400	400-500	500-600	
Без терапии дапаглифлозином	Наблюдений	45	41	37	25	20	9	0
	Цензурировано	0	0	4	13	18	28	37
	Событий	0	4	4	7	7	8	8
На терапии дапаглифлозином	Наблюдений	47	46	34	24	20	7	1
	Цензурировано	0	1	13	22	26	39	45
	Событий	0	0	0	1	1	1	1

Рисунок 7. – Кривая Каплана-Мейера, характеризующая бессобытийную (без развития СН) выживаемость пациентов в зависимости от терапии дапаглифлозином,  $p=0,012$  (Log Rank, Mantel Cox)

Различия бессобытийной выживаемости (без развития СН), оцененные с помощью критерия Mantel-Cox, были статистически значимыми ( $p=0,012$ ). Нескорректированное отношение шансов (ОШ) развития СН в течение года на терапии дапаглифлозином составило 0,122 с 95% ДИ:0,015-0,974,  $p=0,047$ . Соответственно, терапия дапаглифлозином снижала риск развития СН в 8,21 раза.

В результате проведенного однофакторного анализа значимыми факторами риска развития СН оказались СД (ОШ 5,095 с 95% ДИ:1,057-24,564), наличие ФП (ОШ 5,475 с 95% ДИ:1,353-22,151), повышение уровня ВПР в острый период ИМ (ОШ 1,002 с 95% ДИ:1,001-1,004), увеличение массы инфарктной зоны (ОШ 1,060 с 95% ДИ:1,017-1,105) (Таблица 5).

При оценке взаимосвязи бессобытийной выживаемости (без СН) с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса с включением значимых факторов, полученных на этапе однофакторного анализа, и принудительным включением заведомо значимых факторов была получена следующая модель пропорциональных рисков,  $p < 0,001$ .

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp (-0,037 \times X_{\text{возраст}} - 0,001 \times X_{\text{время ишемии}} + 3,185 \times X_{\text{СД}} - 2,412 \times X_{\text{прием дапаглифлозином}} + 0,003 \times X_{\text{BNP}} + 2,027 \times X_{\text{ФП}} + 0,083 \times X_{\text{инфарктная зона}}),$$

где  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск развития СН для  $i$ -того элемента наблюдения (в %),  $h_0(t)$  – базовый риск развития СН за определенный временной период  $t$  (в %),  $X_{\text{возраст}}$  – возраст,  $X_{\text{время ишемии}}$  – время ишемии,  $X_{\text{СД}}$  – наличие СД (0 – нет СД, 1 – есть СД),  $X_{\text{прием дапаглифлозином}}$  – терапия дапаглифлозином (0 – Без терапии дапаглифлозином, 1 – На терапии дапаглифлозином),  $X_{\text{BNP}}$  – исходный уровень BNP,  $X_{\text{ФП}}$  – наличие ФП (0 – нет ФП, 1 – есть ФП),  $X_{\text{инфарктная зона}}$  – масса инфарктной зоны, г. (Таблица 5).

Таблица 5. – Факторы риска развития постинфарктной сердечной недостаточности в течение года (многофакторный анализ)

Фактор риска	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Возраст	1,041; 0,976 – 1,109	0,221	0,964; 0,885 – 1,049	0,391
Время от начала симптомов до ЧКВ	0,999; 0,997 – 1,002	0,673	0,999; 0,997 – 1,001	0,359
СД	5,095; 1,057 – 24,564	<b>0,042*</b>	24,167; 1,542 – 378,789	<b>0,023*</b>

Продолжение таблицы 5.

Фактор риска	Нескорректированное ОШ		Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
Терапия дапаглифлозином	0,110; 0,014 – 0,881	<b>0,038*</b>	0,090; 0,009 – 0,892	<b>0,040*</b>
BNP	1,002; 1,001 – 1,004	< <b>0,001*</b>	1,003; 1,001 – 1,006	<b>0,013*</b>
ФП	5,475; 1,353 – 22,151	<b>0,017*</b>	7,591; 1,017 – 56,665	<b>0,048*</b>
Масса инфарктной зоны, г	1,060; 1,017 – 1,105	<b>0,006*</b>	1,087; 1,028 – 1,149	<b>0,003*</b>

\* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Согласно данным многофакторного 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 11,158 раз (Таблица 5, Рисунок 8).

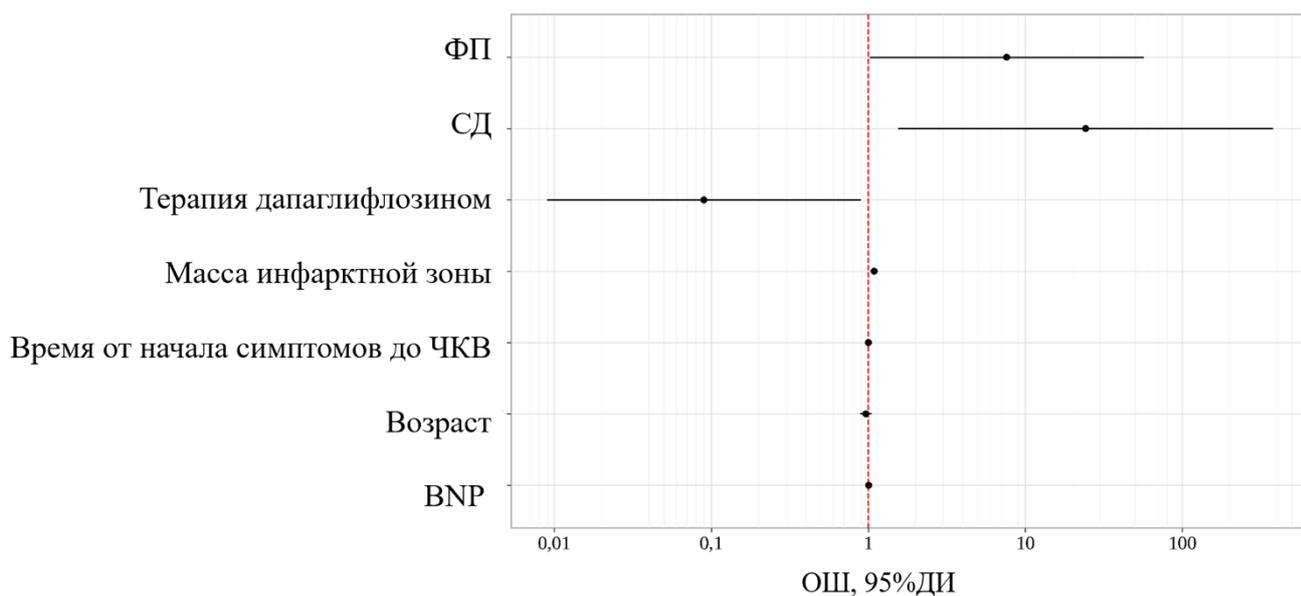


Рисунок 8. – Факторы риска развития постинфарктной сердечной недостаточности на примере многофакторного анализа с построением графика «форест-плот». ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, BNP (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Таким образом, наличие СД было самым сильным фактором развития постинфарктной СН. Прием дапаглифлозина ассоциировался со снижением риска развития постинфарктной СН в 11,2 раза.

Полная реваскуляризация миокарда была выполнена у 70 пациентов (70,7%). При оценке влияния наличия полной реваскуляризации, выполненной в течение 45 дней от начала ИМ, на риск развития СН в течение года ОШ составило 0,276 с 95% ДИ:0,074-1,033,  $p=0,056$ . Т. е. наличие полной реваскуляризации уменьшало риск развития постинфарктной СН. При принудительном включении данного показателя в вышеуказанную многофакторную модель значимость влияния терапии дапаглифлозином на риск развития СН нивелировалась: скорректированное ОШ составило 0,441 с 95% ДИ:0,158-1,228,  $p=0,117$ . Так, с учетом возраста, времени от начала симптомов до ЧКВ, исходного уровня BNP, наличия ФП, СД, полноты реваскуляризации, массы инфарктной зоны и приема

дапаглифлозина, значимыми факторами, влияющими на риск развития постинфарктной СН оказались только исходный уровень BNP и масса инфарктной зоны: скорректированное ОШ 1,002 с 95% ДИ:1,000-1,003,  $p=0,037$  и скорректированное ОШ 1,040 с 95% ДИ:1,003-1,078,  $p=0,034$ , соответственно (Рисунок 9).

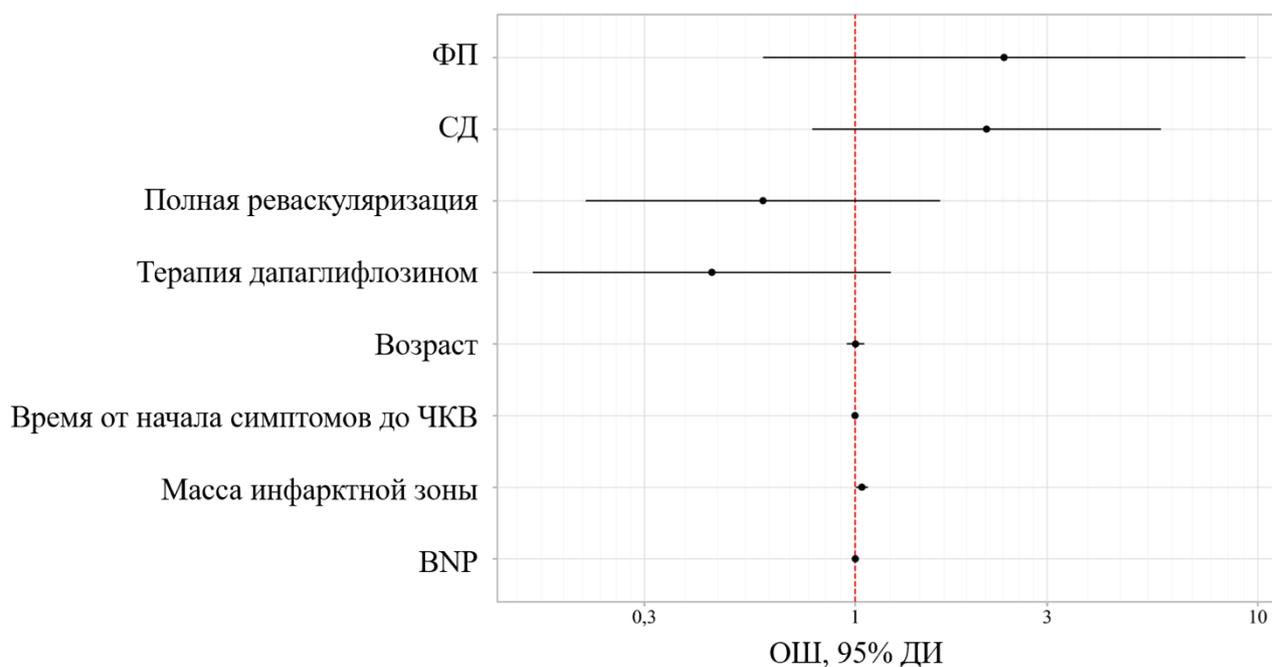


Рисунок 9. – Факторы риска развития постинфарктной сердечной недостаточности на примере многофакторного анализа с построением графика «форест-плот». ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, BNP (brain natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Был проведен анализ влияния терапии дапаглифлозином на развитие СН в течение года от ИМ в подгруппе пациентов с СД. Отмечалась тенденция к меньшей частоте развития СН в группе лечения дапаглифлозином по сравнению с группой контроля,  $p=0,061$  (Рисунок 10). Нескорректированное ОШ составило 0,18 с 95% ДИ:0,021-1,51,  $p=0,114$ . После поправки на возраст, время ишемии, 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 наличия полной реваскуляризации ОШ составило 0,018 с 95% ДИ:0,000-2,343,  $p=0,106$ .

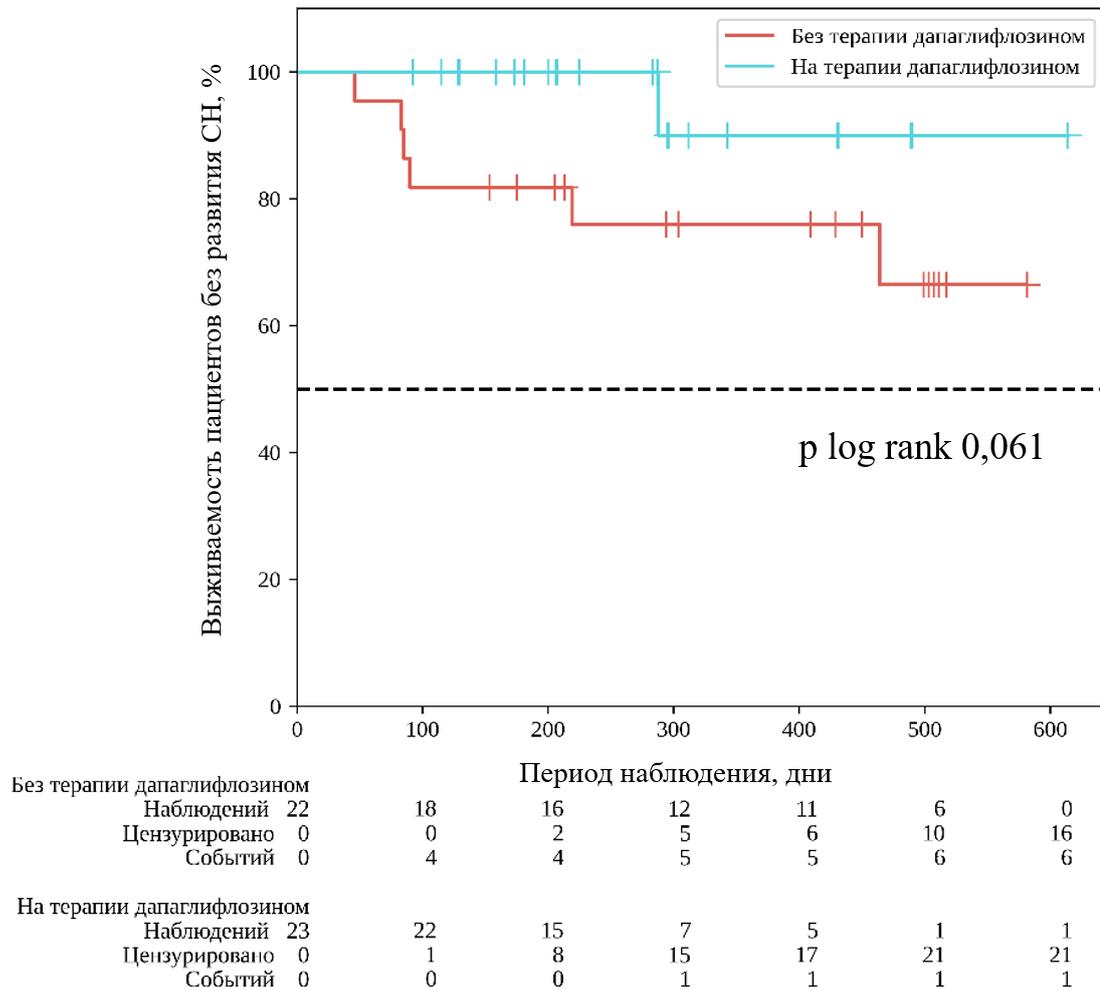


Рисунок 10. – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную (без развития или ухудшения сердечной недостаточности) выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином,  $p=0,061$  (Log Rank, Mantel Cox)

Был проведен анализ влияния терапии дапаглифлозином на развитие СН в течение года от ИМ в подгруппе пациентов без СД. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста правдоподобия, не были статистически значимыми,  $p=0,096$  (Рисунок 11).

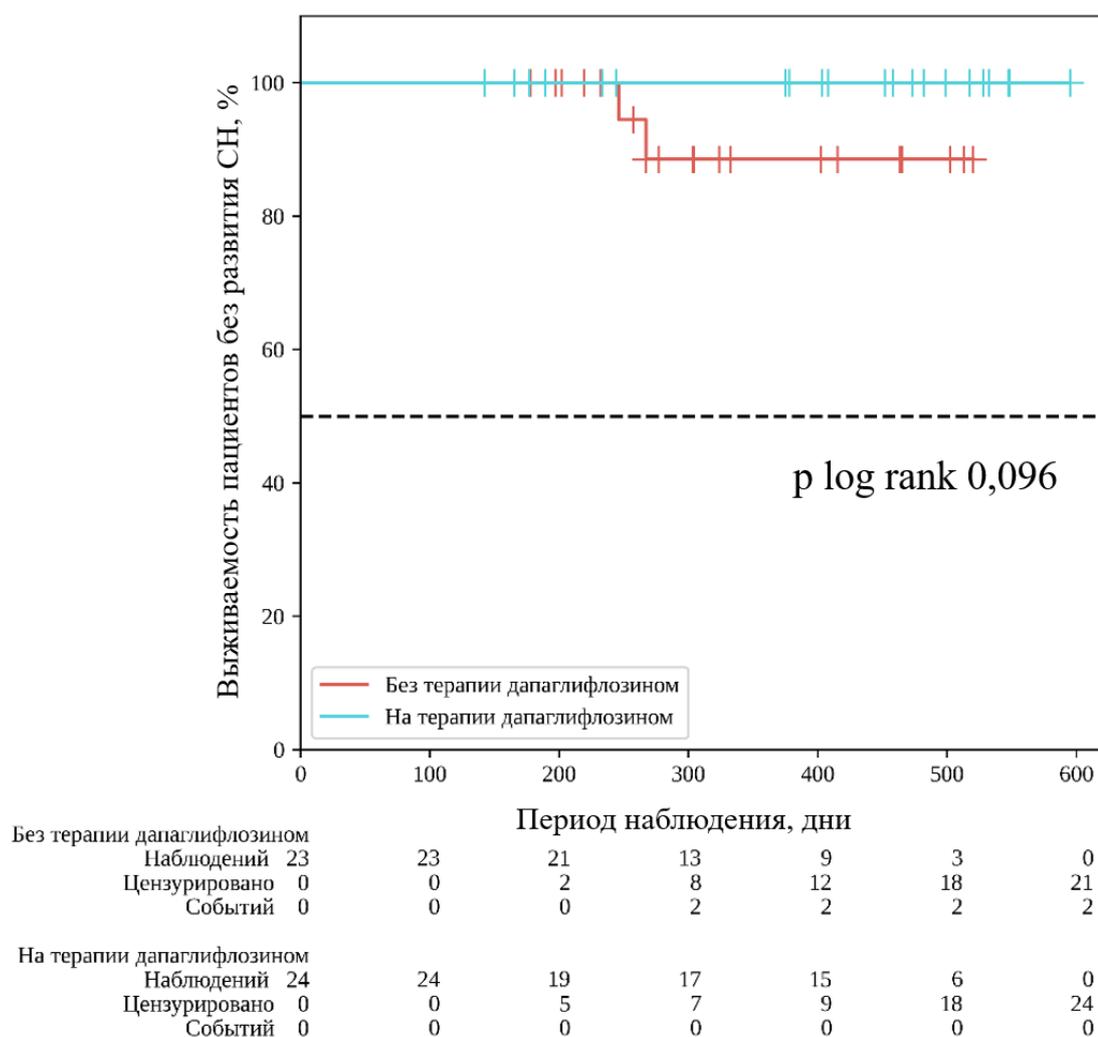


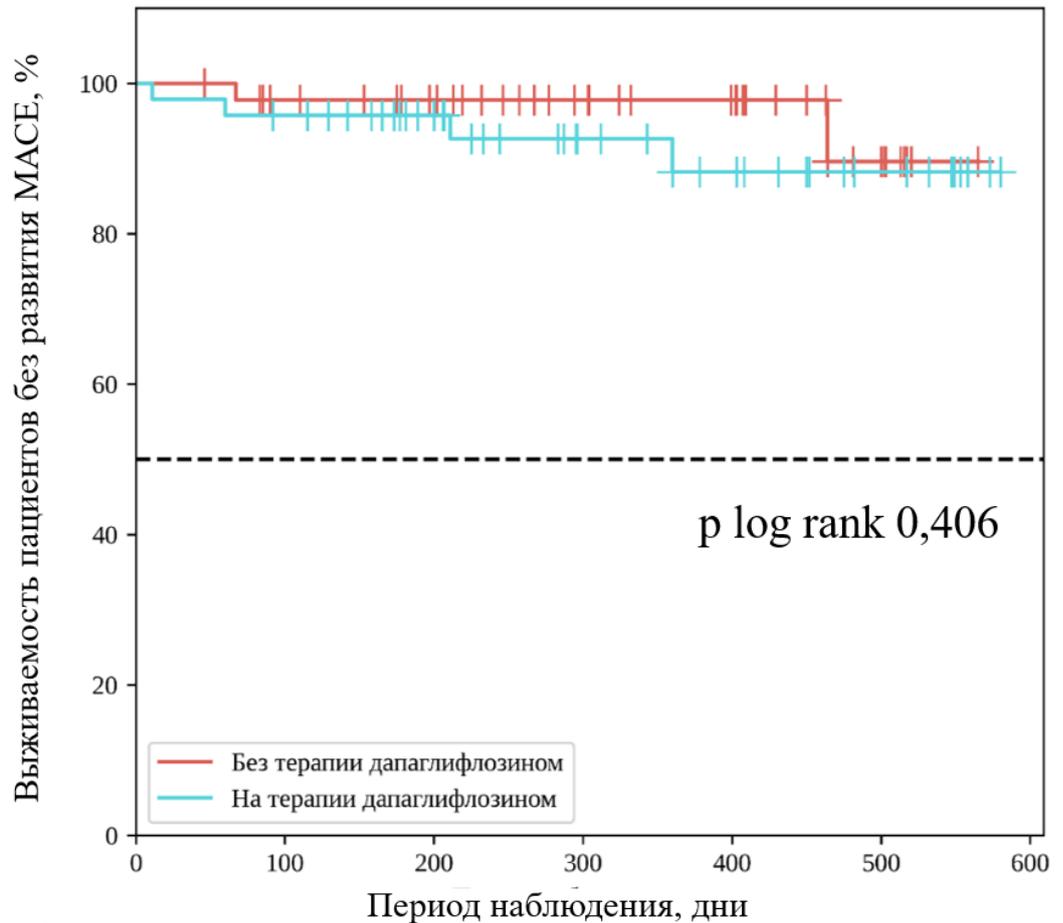
Рисунок 11. – Кривые Каплана-Мейера, характеризующие бессобытийную выживаемость (без развития сердечной недостаточности) пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином,  $p=0,096$  (Log Rank, Mantel Cox)

Нескорректированное ОШ составило 0,000,  $p=0,996$ . После поправки на возраст, время ишемии, исходный уровень ВНР, наличие ФП и массу инфарктной зоны, ОШ составило 0,618 с 95%ДИ:0,123-3,108,  $p=0,560$ , а при дополнительном включении в модель наличия полной реваскуляризации ОШ составило 0,642 с 95% ДИ:0,127-3,257,  $p=0,593$ .

### **3.1.2 Анализ влияния дапаглифлозина на частоту развития крупных неблагоприятных событий (смерть, инфаркт, инсульт) у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа**

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. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы,  $p=0,406$  (Рисунок 12). Нескорректированное ОШ составило 2,011 с 95% ДИ:0,368-10,984,  $p=0,420$ .



		Период наблюдения, дни					
		0-100	100-200	200-300	300-400	400-500	500-600
Без терапии дапаглифлозином							
Наблюдений	46	41	36	25	19	8	0
Цензурировано	0	4	9	20	26	36	44
Событий	0	1	1	1	1	2	2
На терапии дапаглифлозином							
Наблюдений	47	44	33	23	18	10	0
Цензурировано	0	1	12	21	25	33	43
Событий	0	2	2	3	4	4	4

Рисунок 12. – Кривые Каплана-Мейера, отражающие бессобытийную (без развития инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) выживаемость в зависимости от терапии дапаглифлозином в общей группе пациентов,  $p=0,406$ . MACE (Major Adverse Cardiac Events) – крупные неблагоприятные события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

После поправки на пол, возраст, СД, наличие многососудистого поражения коронарных артерий ОШ развития МАСЕ на терапии дапаглифлозином составило 3,066 с 95% ДИ:0,480-19,582,  $p=0,236$ .

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости (без развития МАСЕ) в подгруппе пациентов с СД в зависимости от приема дапаглифлозина. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимыми,  $p=0,551$  (Рисунок 13). Нескорректированное ОШ развития МАСЕ на терапии дапаглифлозином составило 2,031 с 95% ДИ:0,184-22,405,  $p=0,563$ .

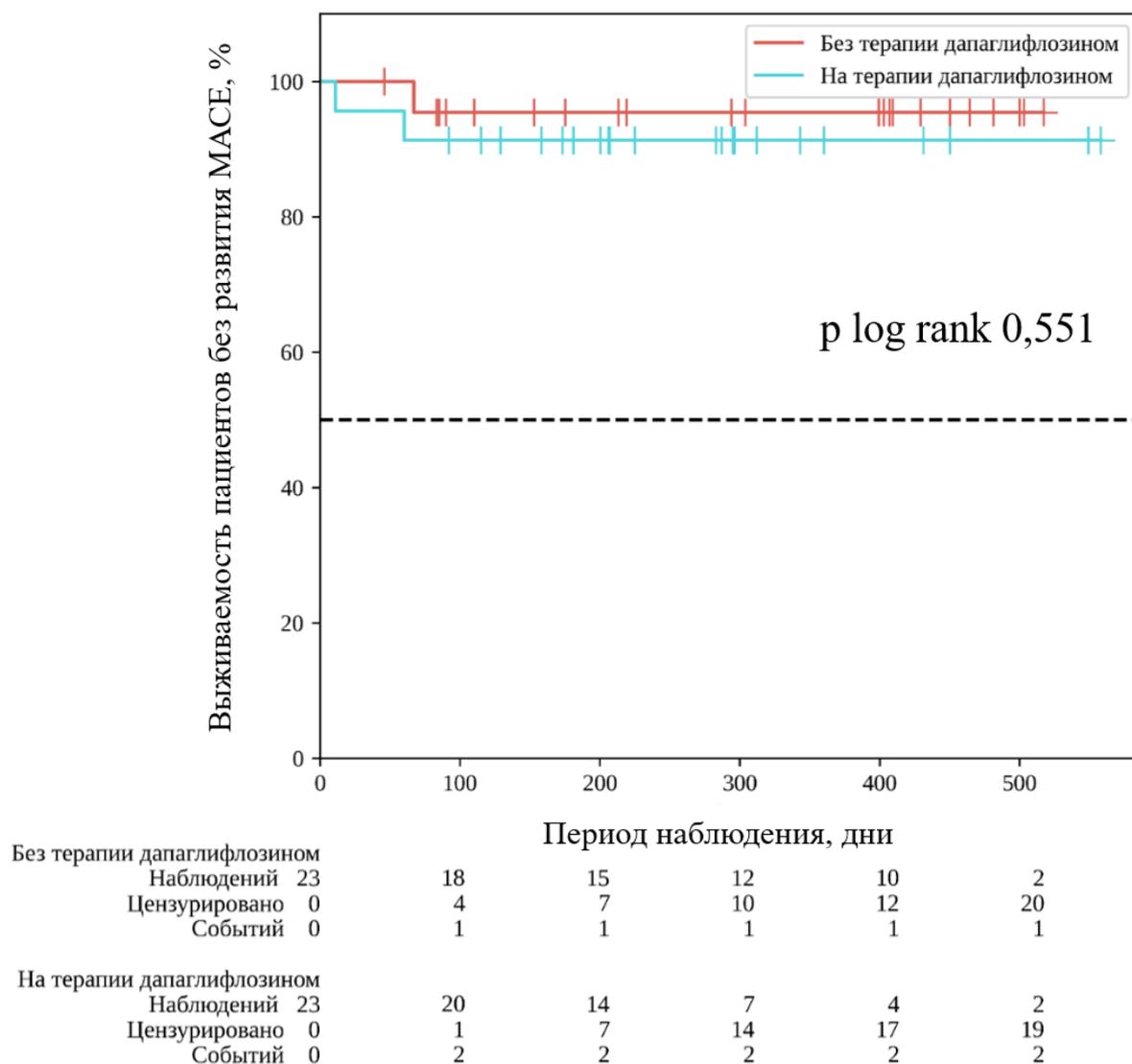


Рисунок 13. – Кривые Каплана-Мейера, отражающие бессобытийную (без развития инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) выживаемость в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом,  $p=0,551$ . МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events) – крупные неблагоприятные события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

Был выполнен анализ бессобытийной выживаемости (без развития МАСЕ) в подгруппе пациентов с ИМ без СД в зависимости от приема дапаглифлозина. Различия бессобытийной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы,  $p=0,735$  (Рисунок 14). Нескорректированное ОШ составило 1,5 с 95% ДИ:0,134-16,934,  $p=0,739$ .

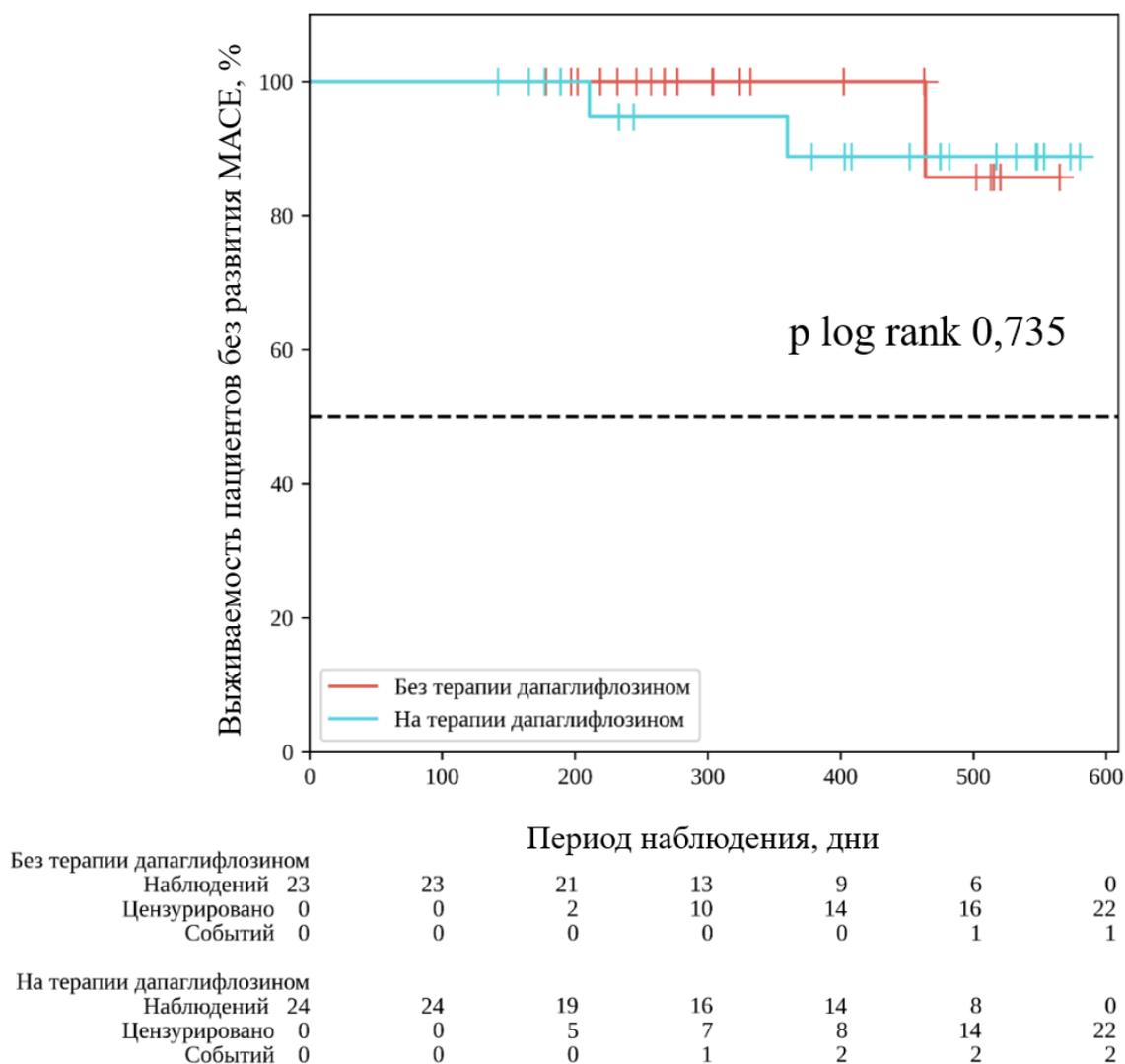


Рисунок 14. – Кривые Каплана-Мейера, отражающие бессобытийную (без развития инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) выживаемость в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с ИМ без СД,  $p=0,735$ . МАСЕ (Major Adverse Cardiac Events) – крупные неблагоприятные события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт)

### 3.1.3 Анализ влияния дапаглифлозина на качество жизни у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа

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». Также существует два суммарных показателя: «функциональный статус», объединяющий домены ограничения физических нагрузок и симптомов, и «суммарный клинический показатель», объединяющий функциональный статус и домены КЖ и влияние на социальную сферу. Полученная сумма баллов по каждому из доменов была выражена в процентах, где 100% соответствовало максимально возможное количество баллов для конкретного домена. Баллы, вычисленные для каждого из доменов, представлены в Таблице 6.

Таблица 6. – Сумма баллов, рассчитанных по Канзасскому опроснику, в группе контроля и группе дапаглифлозина

Показатели	Группа контроля, n=35		Группа дапаглифлозина, n=44	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Ограничение физических нагрузок, баллы, Ме	29 [27-30]	29 [27-30]	28 [24,75-30]	29 [25,75-30]
Симптомы, баллы, Ме	35 [30-40,5]	35 [32-40]	34 [30-39,25]	37,5 [30-40,25]
Самопомощь, баллы, Ме	8 [6-9]	8 [8-9]	8 [7-9]	8 [7,75-9]

Продолжение таблицы 6.

Показатели	Группа контроля, n=35		Группа дапаглифлозина, n=44	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Влияние на социальную сферу, баллы, Me	20 [16-20]	20 [16-20]	17,5 [15,75-20]	19,5 [16-20]
Качество жизни, баллы, Me	11 [9-13,5]	11 [9-13,5]	10 [8,75-12,25]	13 [10-14]
Функциональный статус, баллы, Me	64 [55-70]	63 [57-70]	62 [57-68]	66 [54,5-69,5]
Суммарный клинический показатель, баллы Me	92 [84-103]	94 [85-103]	91 [80,5-97,5]	94 [79,5-104]

Me – медиана

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: отмечался прирост баллов на 20%,  $p < 0,001$  (Таблица 7).

Таблица 7. – Анализ динамики баллов (выраженных в процентах), количественно отражающих качество жизни пациентов через 6 месяцев после инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	КЖ, % Оценка в острый период ИМ		КЖ, % Оценка через 6 месяцев		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=35	73	60 – 90	73	67 – 87	0,631
Группа лечения, n=44	67	58 – 82	87	73 – 93	< <b>0,001*</b>
p	0,366		<b>0,001*</b>		-

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В подгруппе пациентов с СД на этапе повторной госпитализации через 6 месяцев различия между группами контроля и лечения оставались статистически значимыми,  $p=0,032$  (Рисунок 15). Прирост баллов у пациентов с ИМ и СД в течение 6 месяцев составил 20%,  $p=0,005$ , у пациентов в группе контроля только 3%,  $p=0,79$ . В подгруппе пациентов без СД на этапе повторного наблюдения через 6 месяцев различия между группами контроля и лечения оставались статистически значимыми,  $p=0,012$  (Рисунок 16). Прирост баллов у пациентов с ИМ без СД в течение 6 месяцев также составил 20%,  $p=0,003$ , у пациентов в группе контроля уровень качества жизни остался прежним – 73%,  $p=0,765$ .

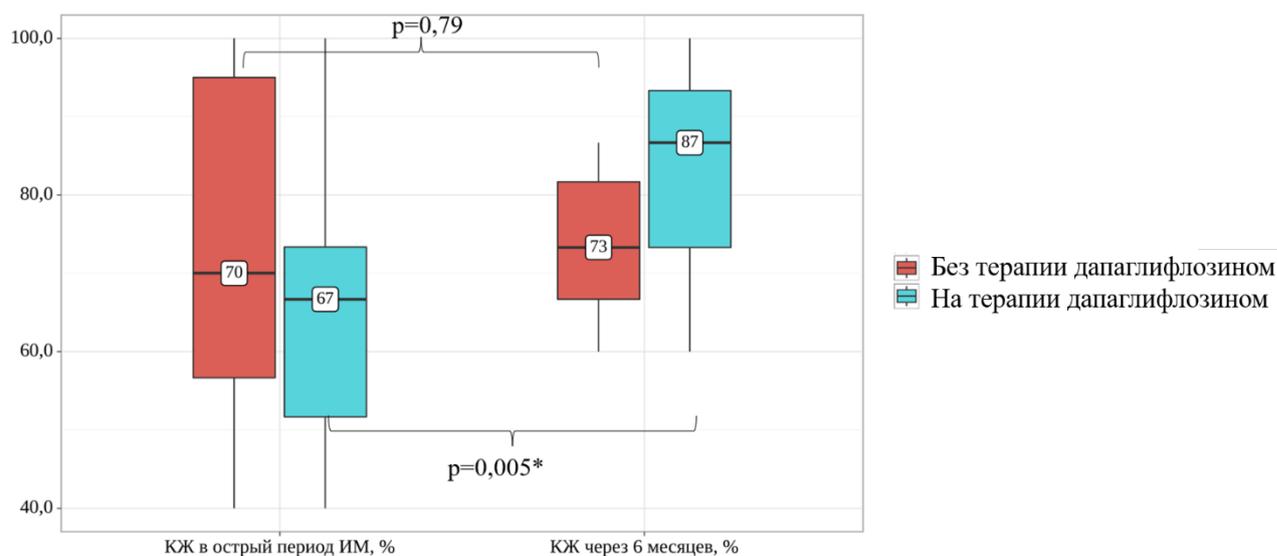


Рисунок 15. – Анализ динамики суммы баллов, количественно отражающих качество жизни пациентов с инфарктом миокарда и диабетом через 6 месяцев после инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином. КЖ – качество жизни, ИМ-инфаркт миокарда, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

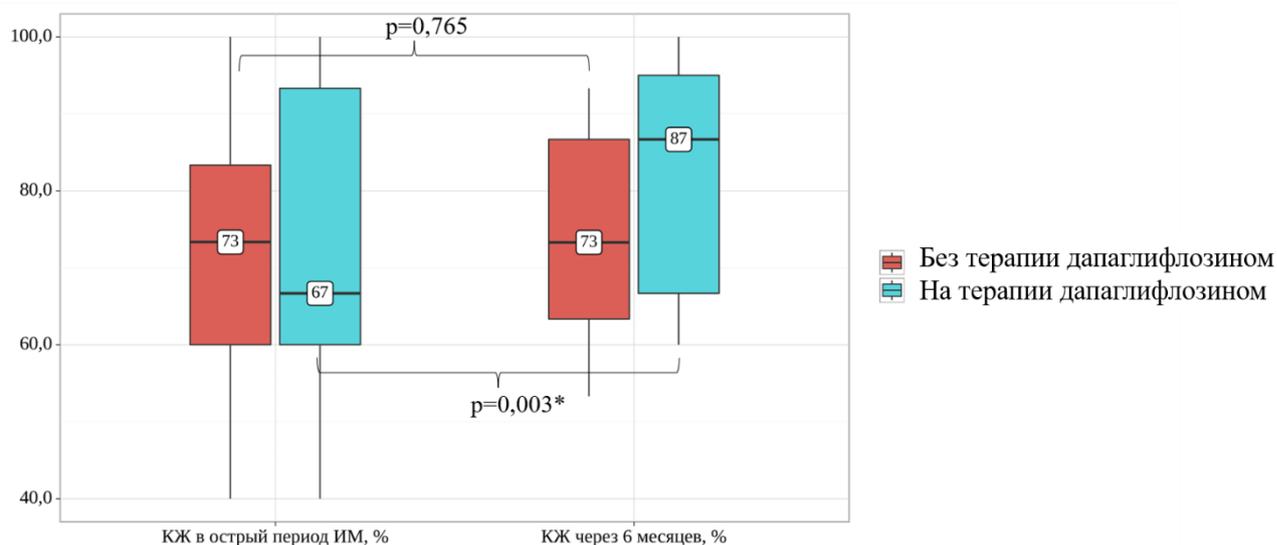


Рисунок 16. – Анализ динамики суммы баллов, количественно отражающих качество жизни пациентов с инфарктом миокарда без диабета через 6 месяцев после инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. КЖ – качество жизни, ИМ – инфаркт миокарда, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе подгрупп пациентов с СД и без СД прирост баллов был одинаковым и составил 20%.

Таким образом, терапия дапаглифлозином у пациентов с ИМ с СД и без СД улучшает качество жизни в течение 6 месяцев.

### **3.2 Анализ влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

#### **3.2.1 Исследование влияния дапаглифлозина на объемные показатели левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в общей группе пациентов с инфарктом миокарда**

##### **3.2.1.1 Объемные параметры левого желудочка**

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 (Таблица 3, Приложение).

Был выполнен анализ динамики ФВ ЛЖ через полгода от ИМ в зависимости от терапии дапаглифлозином. Исходные значения ФВ ЛЖ были сопоставимы в группе контроля и лечения,  $p=0,665$ . В группе лечения отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ через полгода наблюдения с  $50 \pm 9 \%$  до  $52 \pm 10 \%$ ,  $p=0,047$  (Рисунок 17). 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 18).

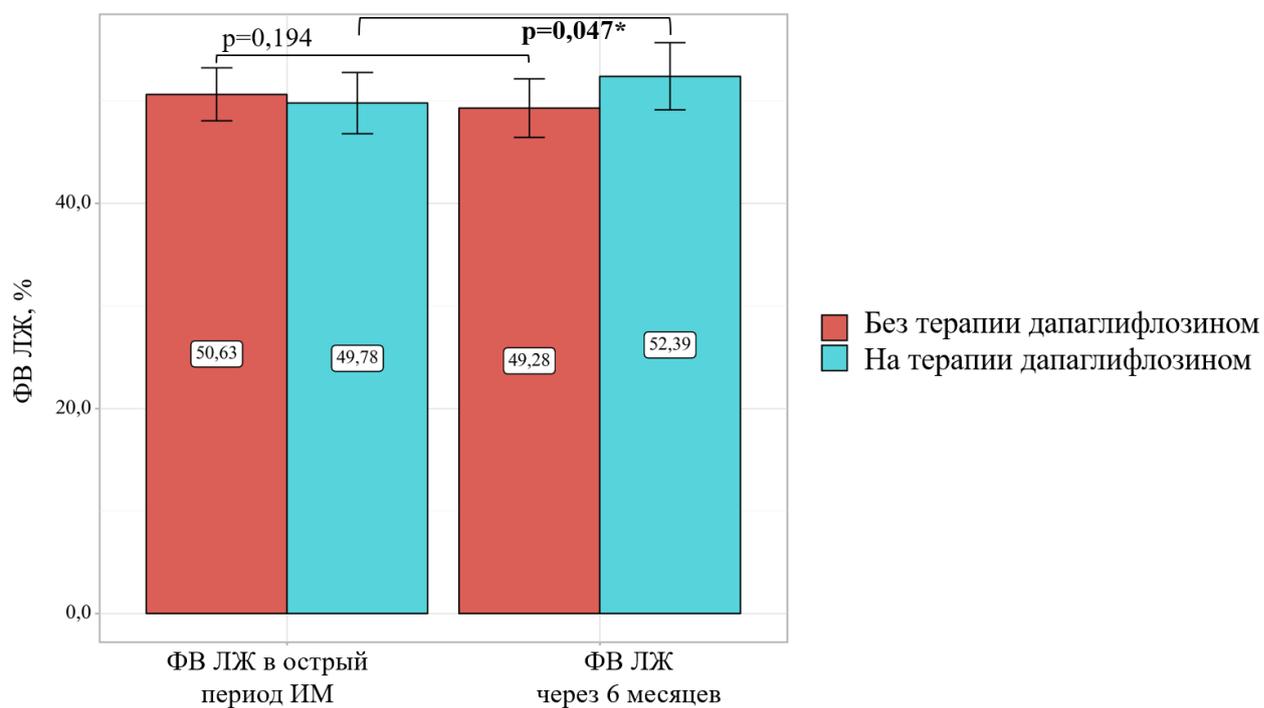


Рисунок 17. – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, \*– различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

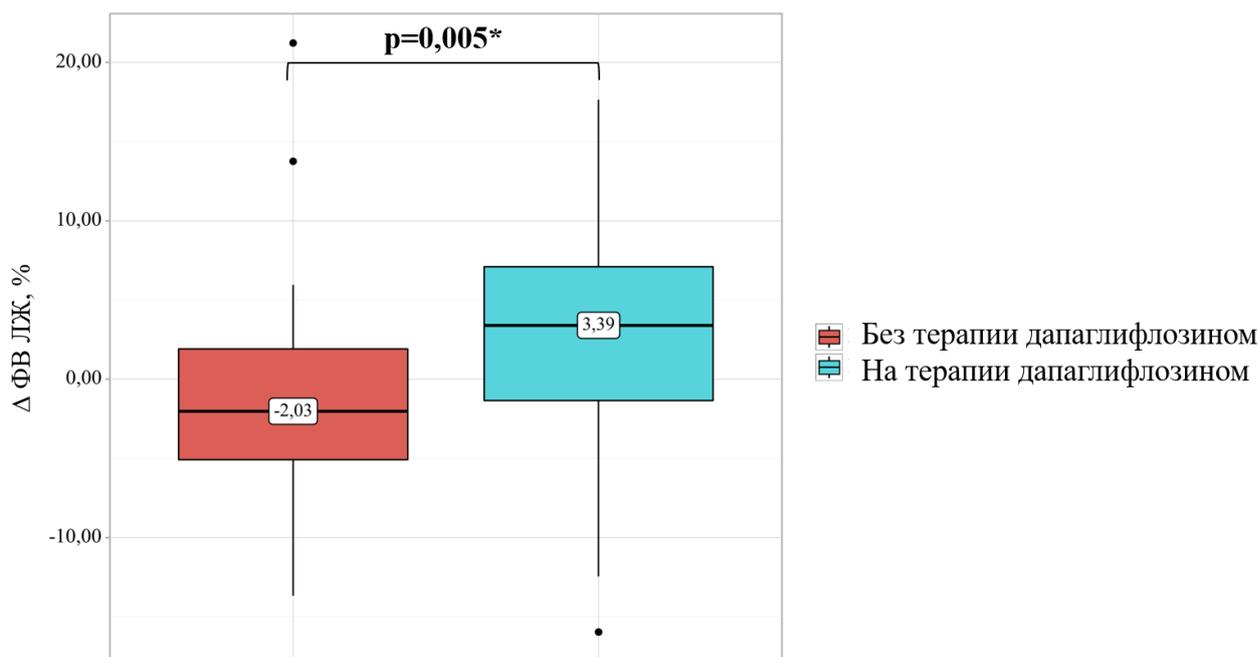


Рисунок 18. – Сравнение динамики фракции выброса левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сравнении значений КДО ЛЖ и иКДО ЛЖ в группе лечения исходно и через 6 месяцев наблюдения значимых различий выявлено не было:  $p=0,192$  для КДО ЛЖ и  $p=0,693$  для иКДО ЛЖ (Рисунок 19). При сравнении  $\Delta$ КДО ЛЖ в зависимости от терапии дапаглифлозином отмечалось уменьшение КДО ЛЖ на 4  $[-16;8]$  % в группе лечения и отсутствие изменений в группе контроля 0  $[-11;16]$ , однако различия не были статистически значимыми,  $p=0,299$  (Рисунок 20). Отмечалось незначительное снижение иКДО ЛЖ в группе лечения на  $1 \pm 11$  мл/м<sup>2</sup> и увеличение иКДО ЛЖ на  $3 \pm 10$  мл/м<sup>2</sup> в группе контроля, но различия не достигали статистической значимости,  $p=0,169$  (Рисунок 21).

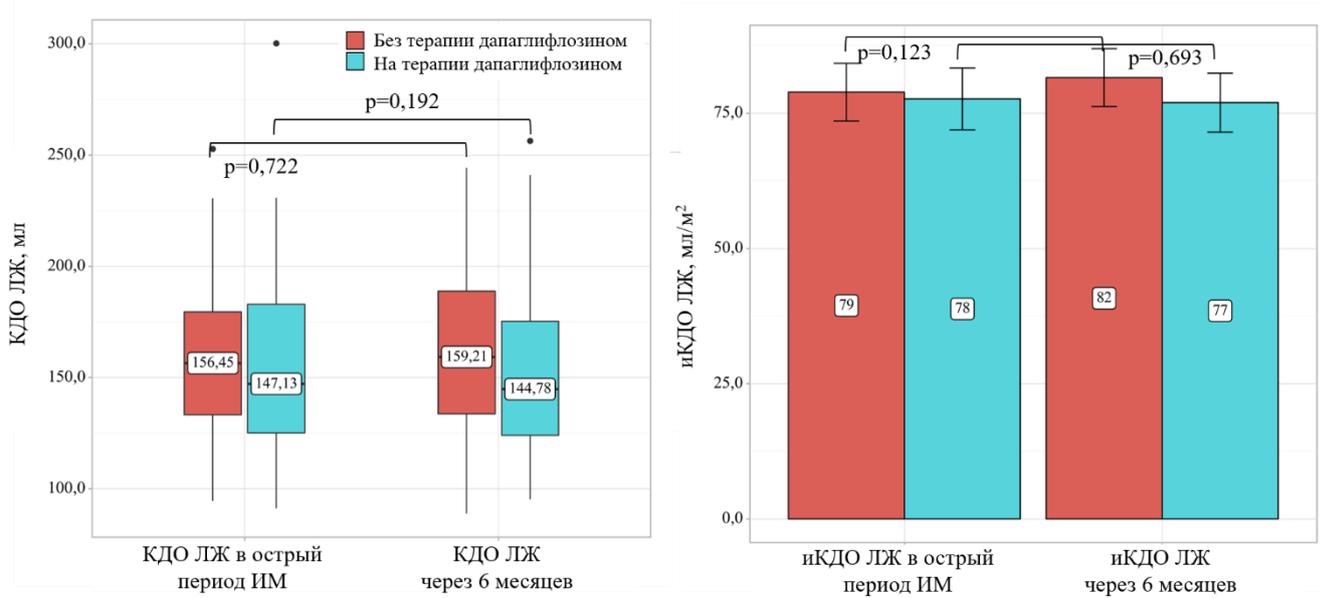


Рисунок 19. – Анализ динамики конечного диастолического объема левого желудочка (слева) и индексированного конечного диастолического объема левого желудочка (справа) в зависимости от терапии дапаглифлозином. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка

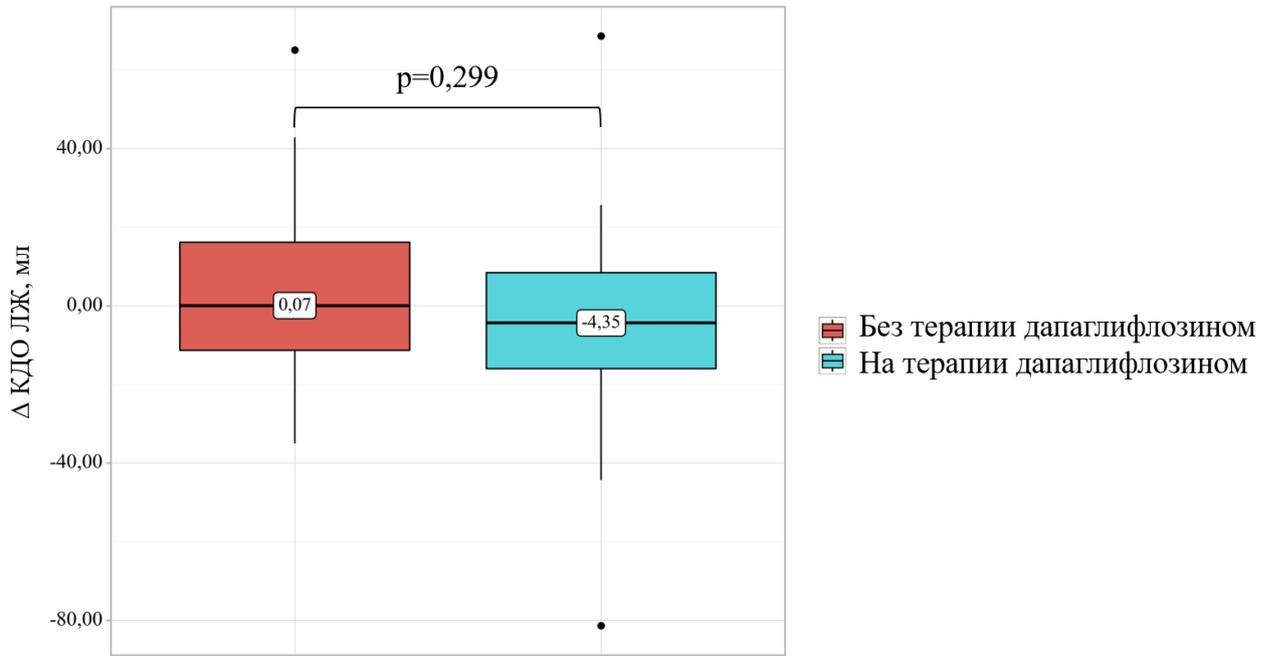


Рисунок 20. – Сравнение  $\Delta$  конечного диастолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

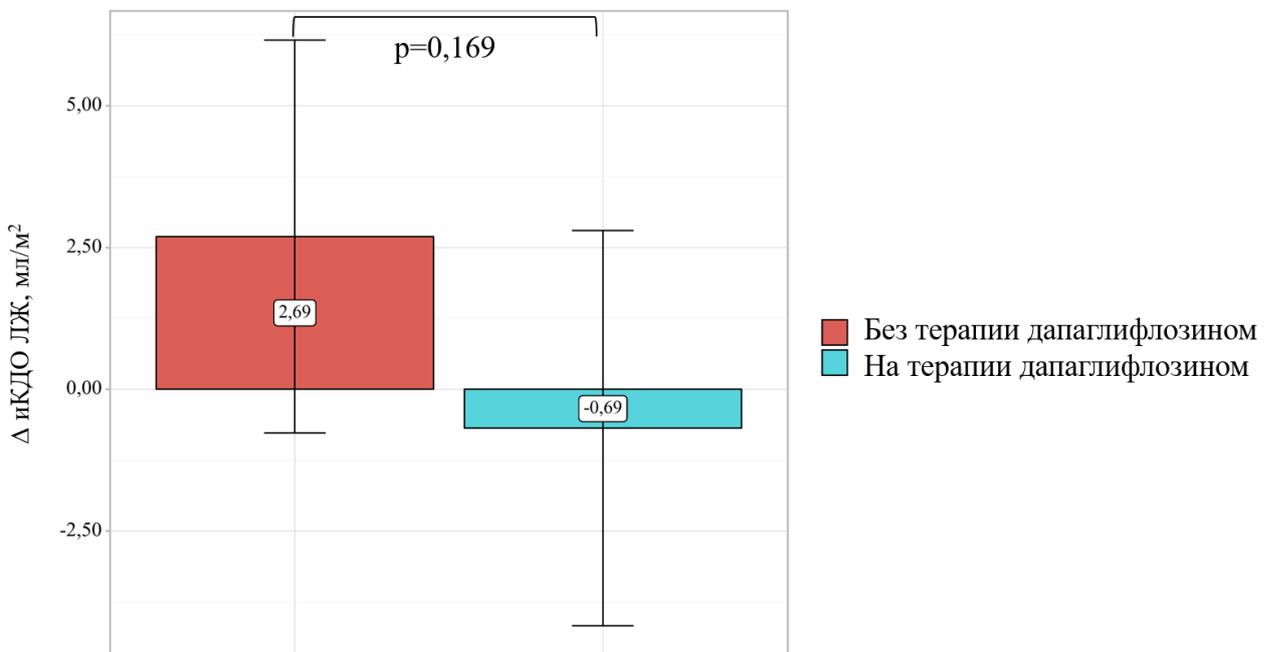


Рисунок 21. – Сравнение динамики индексированного конечного диастолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка

Исходные значения КСО ЛЖ были сопоставимы,  $p=1,000$ . При сравнении исходных значений КСО ЛЖ и через 6 месяцев в группе лечения выявлены статистически значимые различия,  $p=0,012$ . 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,  $p=0,005$  (Рисунок 22).

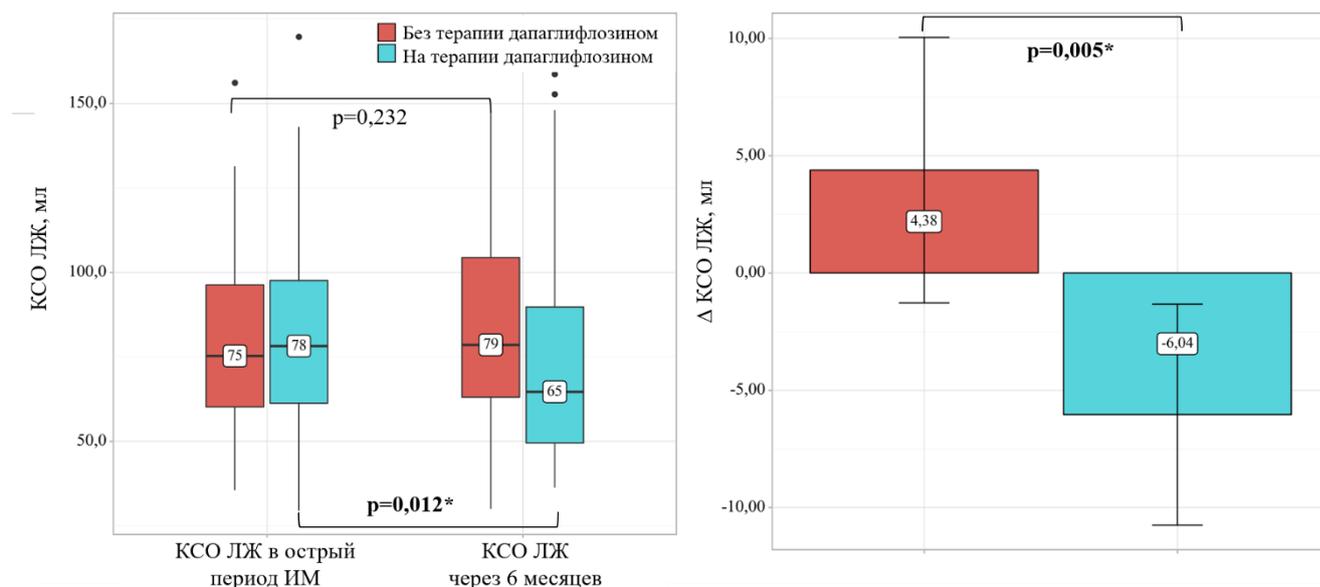


Рисунок 22. – Анализ динамики конечного систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

Исходные значения иКСО ЛЖ значимо не различались,  $p=0,919$ . При сравнении исходных значений иКСО ЛЖ и через 6 месяцев отмечалась тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ в группе лечения,  $p=0,081$ . При сравнении  $\Delta$  иКСО ЛЖ выявлено достоверное снижение иКСО ЛЖ на  $2 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup> в группе лечения и увеличение иКСО ЛЖ на  $3 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup> в группе контроля,  $p=0,003$  (Рисунок 23).

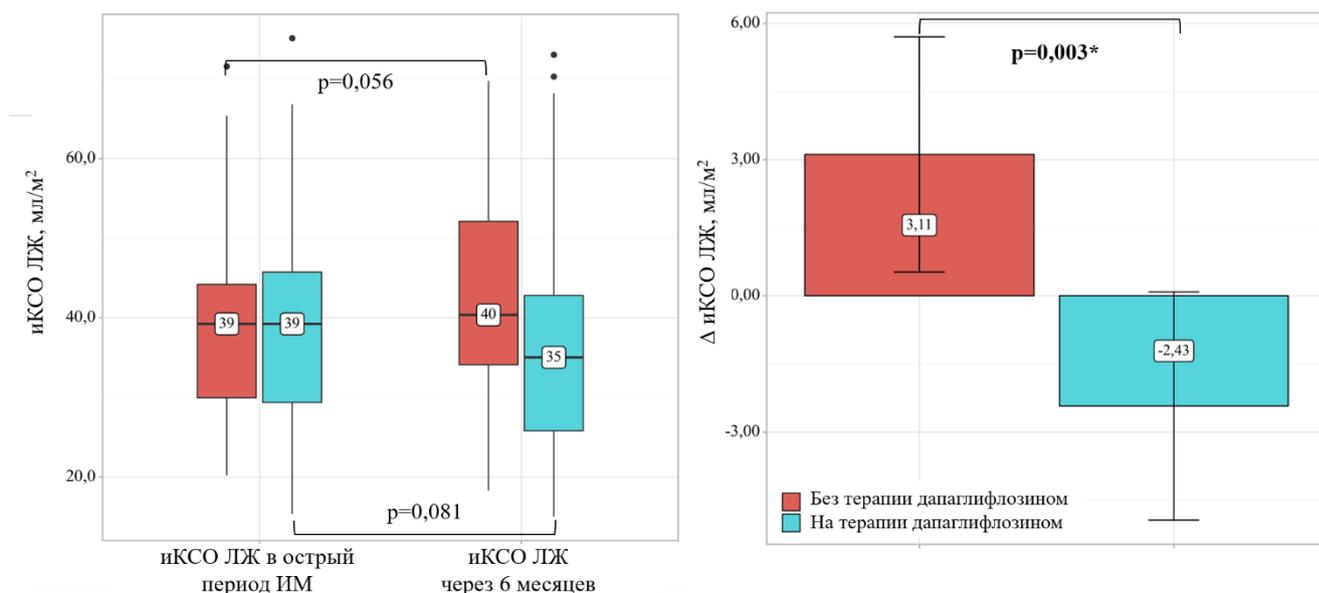


Рисунок 23. – Анализ динамики индексированного конечного систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином. иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### 3.2.1.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка по данным МРТ (размер инфаркта, масса инфарктной, гетерогенной зоны, наличие микрососудистой обструкции)

У 70 пациентов МР-томограммы, полученные в острый период ИМ и через 6 месяцев, были удовлетворительного качества для проведения постобработки изображений. В группе лечения отмечалась тенденция к более длительному периоду от начала симптомов до ЧКВ: 260 [185-370] мин в группе лечения и 185 [145-322] мин в группе контроля,  $p=0,095$ . В группе лечения достоверно реже встречалось трехсосудистое поражение коронарных артерий: 59% в группе контроля и 41% в группе лечения,  $p=0,026$ . В группе лечения достоверно чаще встречалась АГ: 61,7% и 38,3%,  $p=0,034$ . По остальным параметрам группы были сопоставимы.

При проведении дополнительного анализа установлено, что масса инфарктной и ГЗ не различалась в группах пациентов с наличием и отсутствием трехсосудистого поражения коронарных артерий ( $p=0,735$  и  $p=0,499$ , соответственно). Масса инфарктной и ГЗ не различались между группами пациентов с АГ и без АГ ( $p=0,969$  и  $p=0,407$ , соответственно). При проведении корреляционного анализа между временем от начала симптомов и массой инфарктной и ГЗ достоверных корреляций выявлено не было ( $p=0,396$  и  $p=0,901$ , соответственно).

Учитывая наличие статистически значимых различий сравниваемых групп (лечения и контроля) по наличию АГ, трехсосудистому поражению коронарных артерий, а также тенденцию к различию по времени от начала симптомов до ЧКВ, была выполнена псевдорандомизация методом PSM, в результате которой получились две группы по 25 пациентов в каждой. Различия по наличию АГ ( $p=1,000$ ), трехсосудистому поражению ( $p=1,000$ ) и времени от начала симптомов до ЧКВ ( $p=0,351$ ) были статистически не значимыми. Далее выполнено сравнение групп, полученных в результате псевдорандомизации.

В ходе анализа различий массы инфарктной зоны между группами лечения и контроля в острый период ИМ и через 6 месяцев выявлено не было. При оценке динамики массы инфарктной зоны статистически значимых изменений в группах лечения и контроля установлено не было,  $p=0,258$  и  $p=0,097$ , соответственно (Таблица 8).

Таблица 8. – Анализ динамики массы инфарктной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда.

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Инфарктная зона (г) в острый период ИМ		Инфарктная зона (г) через 6 месяцев		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=25	13	8 – 19	12	7 – 18	0,097
Группа лечения, n=25	15	8 – 21	12	6 – 18	0,258
p	0,992		0,938		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах

При оценке динамики массы ГЗ было установлено статистически значимое уменьшение массы ГЗ как в группе лечения (p=0,025), так и в группе контроля (p=0,011). При сравнении массы ГЗ на первом этапе наблюдения достоверных различий между группами выявлено не было (p=0,600). При повторном обследовании через 6 месяцев различий массы ГЗ между группами лечения и контроля выявлено не было, p=0,815 (Таблица 9).

Таблица 9. – Анализ динамики массы гетерогенной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ГЗ в острый период ИМ (г)		ГЗ через 6 месяцев (г)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=25	22	17 – 28	18	13 – 24	<b>0,011*</b>
Группа лечения, n=25	21	16 – 28	17	15 – 22	<b>0,025*</b>
p	0,600		0,815		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе динамики массы пораженного миокарда, рассчитанного как сумма инфарктной и ГЗ, было выявлено достоверное уменьшение в группе контроля, p=0,011. В группе лечения отмечалась тенденция к уменьшению массы пораженного миокарда, p=0,085 (Таблица 10).

Таблица 10. – Анализ динамики размера инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходный размер инфаркта (г)		Размер инфаркта через 6 месяцев (г)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=25	40	25 – 49	31	22 – 41	<b>0,011*</b>
Группа лечения, n=25	36	27 – 49	33	22– 38	0,085
p	0,727		0,816		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \*– различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таким образом, убедительных данных о том, что уменьшение массы инфарктной и гетерогенной зон было связано с действием препарата, получено не было.

### 3.2.1.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда с использованием картирования миокарда

T1-карты удовлетворительного качества и в острый период ИМ, и через 6 месяцев были получены у 70 пациентов, из них 37 получали дапаглифлозин.

В группе лечения достоверно реже наблюдалось трехсосудистое поражение коронарных артерий,  $p=0,026$ . По остальным параметрам группы не различались.

При сравнении значений нативного T1-картирования сохранного миокарда в острый период ИМ и через 6 месяцев достоверных различий между группами лечения и контроля не выявлено ( $p=0,389$ ,  $p=0,547$ , соответственно). При оценке динамики значений бесконтрастного T1-картирования сохранного миокарда в группах контроля и лечения различий выявлено не было,  $p=0,145$  и  $p=0,137$ , соответственно (Таблица 11).

Таблица 11. – Анализ динамики значений бесконтрастного T1-картирования сохранного миокарда в зависимости от приема дапаглифлозина

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=30	1024 ± 37	1010 – 1038	1011 ± 38	996 – 1025	0,145
Группа лечения, n=37	1016 ± 37	1003 – 1028	1005 ± 34	994 – 1016	0,137
p	0,389		0,547		-

M ± SD – среднее значение со стандартным отклонением

Исходные значения бесконтрастного T1-картирования инфарктной зоны были сопоставимы в группах контроля и лечения,  $p=0,362$ . При оценке изменения

значений нативного T1-картирования инфарктной зоны отмечалось статистически значимое снижение показателя как в группе лечения ( $p < 0,001$ ), так и в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Однако при сравнении значений бесконтрастного T1-картирования на этапе повторного обследования значимых различий между группами не выявлено,  $p = 0,399$  (Таблица 12).

Таблица 12. – Анализ динамики значений бесконтрастного T1-картирования инфарктной зоны в зависимости от приема дапаглифлозина

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=24	1278 ± 62	1251 – 1304	1134 ± 64	1107 – 1161	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=32	1259 ± 85	1228 – 1290	1153 ± 94	1119 – 1187	< <b>0,001*</b>
p	0,362		0,399		-

M ± SD – среднее значение со стандартным отклонением, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе динамики значений времени продольной релаксации постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда и инфарктной зоны как в группе контроля, так и в группе лечения достоверных различий выявлено не было (Таблицы 13, 14).

Таблица 13. – Анализ динамики значений времени постконтрастного Т1-картирования сохранного миокарда в зависимости от приема дапаглифлозина в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				р
	Время постконтрастного Т1- картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного Т1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=31	459 ± 56	438 – 480	476 ± 62	453 – 498	0,199
Группа лечения, n=35	485 ± 65	463 – 507	483 ± 51	465 – 500	0,880
р	0,088		0,606		-

М ± SD – среднее значение со стандартным отклонением

Таблица 14. – Анализ динамики значений времени постконтрастного Т1-картирования инфарктной зоны в зависимости от приема дапаглифлозина в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время постконтрастного Т1- картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного Т1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=24	309 ± 69	280 – 338	299 ± 73	268 – 329	0,541
Группа лечения, n=30	318 ± 68	292 – 343	306 ± 69	281 – 332	0,544
p	0,636		0,688		-

М ± SD – среднее значение со стандартным отклонением

В ходе проведенного анализа динамики ФВО сохранного миокарда в течение 6 месяцев после ИМ достоверных изменений показателя не выявлено как в группе контроля (p=0,381), так и в группе лечения (p=0,819). Статистически значимых различий на этапе повторного обследования между группами лечения и контроля выявлено не было, p=0,721 (Таблица 15).

Таблица 15. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема сохранного миокарда в зависимости от приема дапаглифлозина

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО сохранного миокарда в острый период ИМ, %		ФВО сохранного миокарда через 6 месяцев, %		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=29	24	23 – 27	25	23 – 28	0,381
Группа лечения, n=35	26	23 – 28	26	22 – 27	0,819
p	0,309		0,721		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах

Был выполнен анализ динамики ФВО инфарктной зоны. При оценке динамики показателя отмечалось увеличение значений ФВО в группе контроля с 51% до 60%, различия носили достоверный характер, p=0,029. Между группами лечения и контроля различия были недостоверными, p=0,597 (Таблица 16).

Таблица 16. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема инфарктной зоны в зависимости от приема дапаглифлозина

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО инфарктной зоны в острый период ИМ, %		ФВО инфарктной зоны через 6 месяцев, %		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=19	51	45 – 60	60	47 – 69	<b>0,029*</b>
Группа лечения, n=26	57	48 – 64	58	47 – 68	0,990
p	0,232		0,597		-

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

### 3.2.2 Исследование влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа

#### 3.2.2.1 Фракция выброса и объемные параметры левого желудочка

В анализ вошло 33 пациента с СД, 17 из них находились на терапии дапаглифлозином.

Отмечалась тенденция к более длительному течению СД у пациентов в группе контроля: 10 [4-12] лет и 3 [0-7] года,  $p=0,099$ . В группе лечения было 9

пациентов с впервые выявленным СД, а в группе контроля только 3,  $p=0,100$ . По остальным параметрам группы были сопоставимы.

При анализе динамики ФВ ЛЖ 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 24).

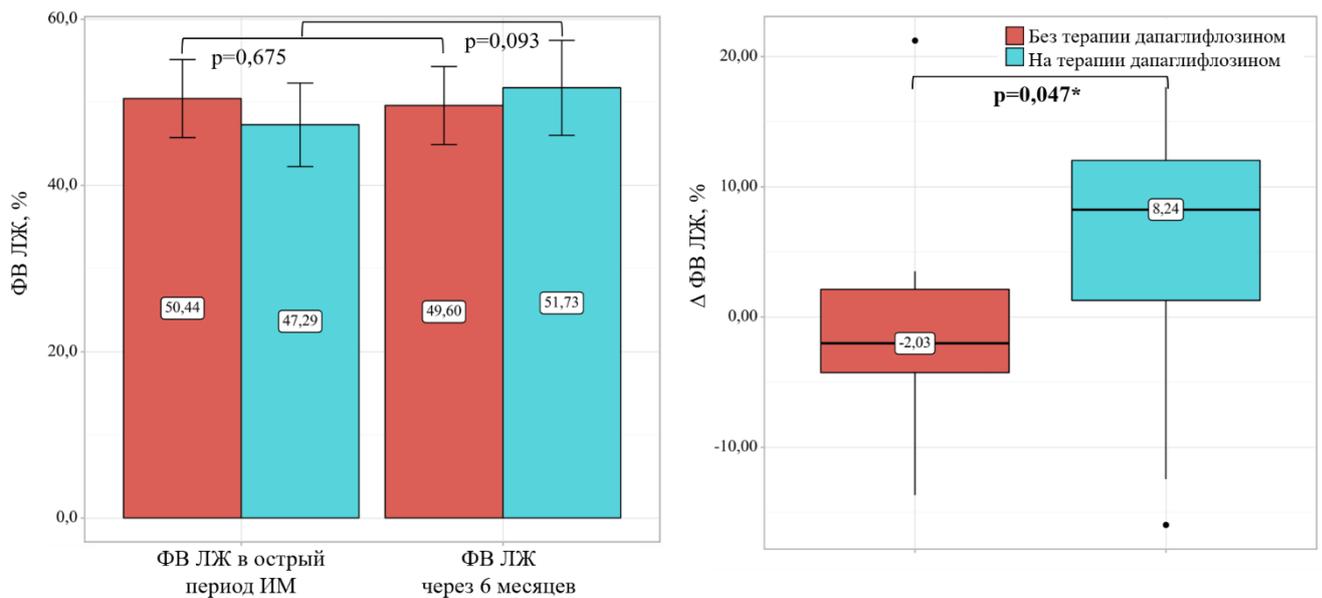


Рисунок 24. – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с диабетом. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

В группах лечения и контроля статистически значимых изменений КДО ЛЖ через 6 месяцев выявлено не было,  $p=0,237$  и  $p=0,772$ , соответственно. Исходные значения КДО ЛЖ в группах были сопоставимы:  $166 \pm 42$  мл в группе контроля и  $168 \pm 47$  мл в группе лечения,  $p=0,878$  (Рисунок 26).

Аналогичные результаты получены для иКДО ЛЖ: достоверной динамики не отмечалось,  $p=0,671$  для группы контроля и  $p=0,405$  для группы лечения (Рисунок 25).

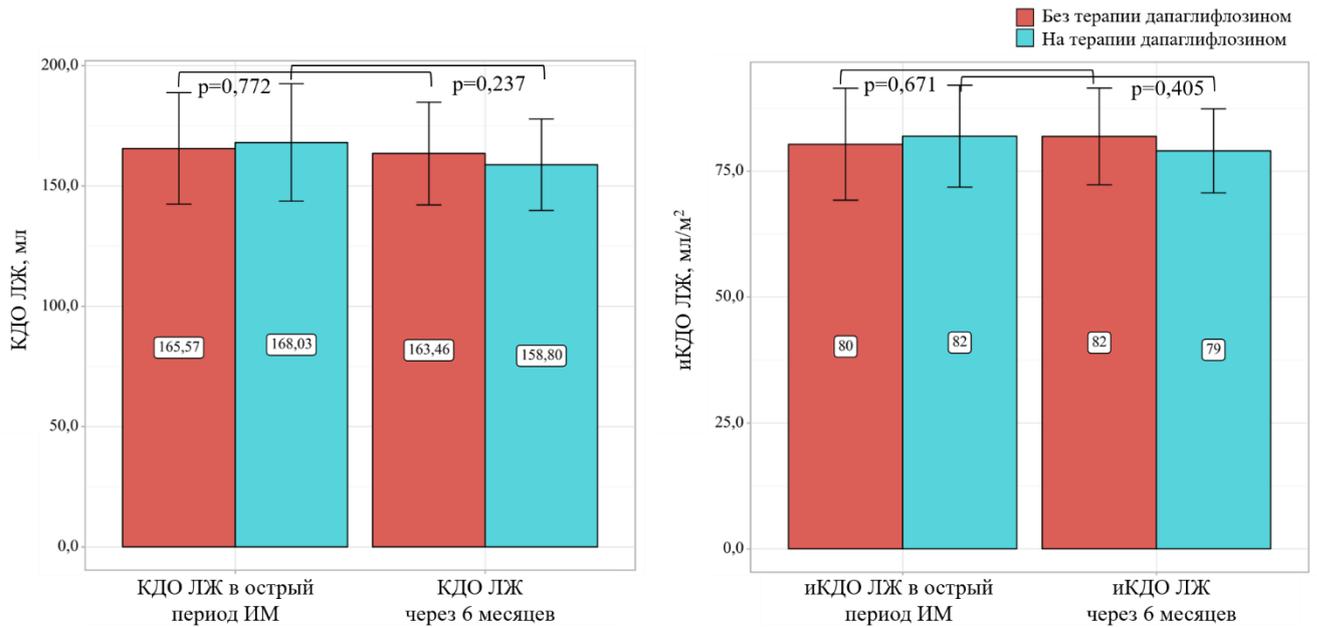


Рисунок 25. – Анализ динамики конечного диастолического объема левого желудочка (слева) и индексированного диастолического объема левого желудочка (справа) через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с диабетом. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

В ходе анализа динамики КСО ЛЖ у пациентов с ИМ и СД в группе лечения было установлено достоверное снижение КСО ЛЖ,  $p=0,04$ . В группе терапии дапаглифлозином отмечалась тенденция к уменьшению КСО ЛЖ на  $11 \pm 18$  мл и его увеличению на  $2 \pm 19$  мл в группе контроля,  $p=0,065$  (Рисунок 26). При повторном обследовании через 6 месяцев значения КСО ЛЖ между группами не различались,  $p=0,331$ .

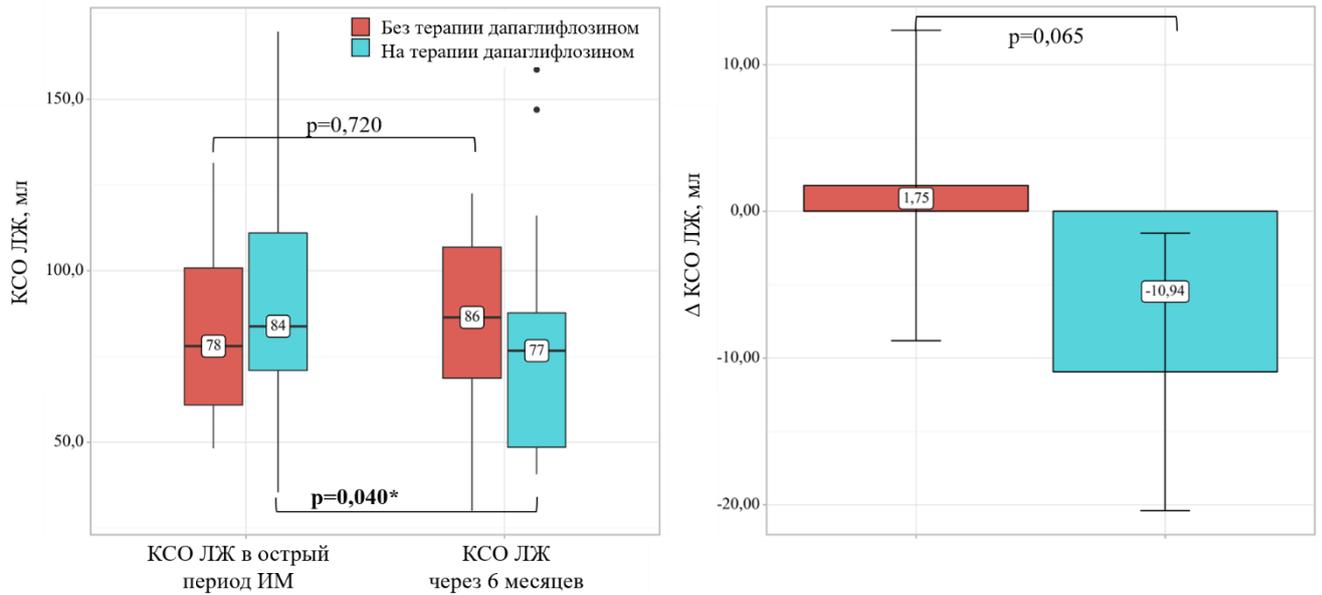


Рисунок 26. – Анализ динамики конечного систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с диабетом. КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе динамики иКСО ЛЖ были получены похожие результаты: отмечалась тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ в группе лечения,  $p=0,056$ . При сравнении 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 27).

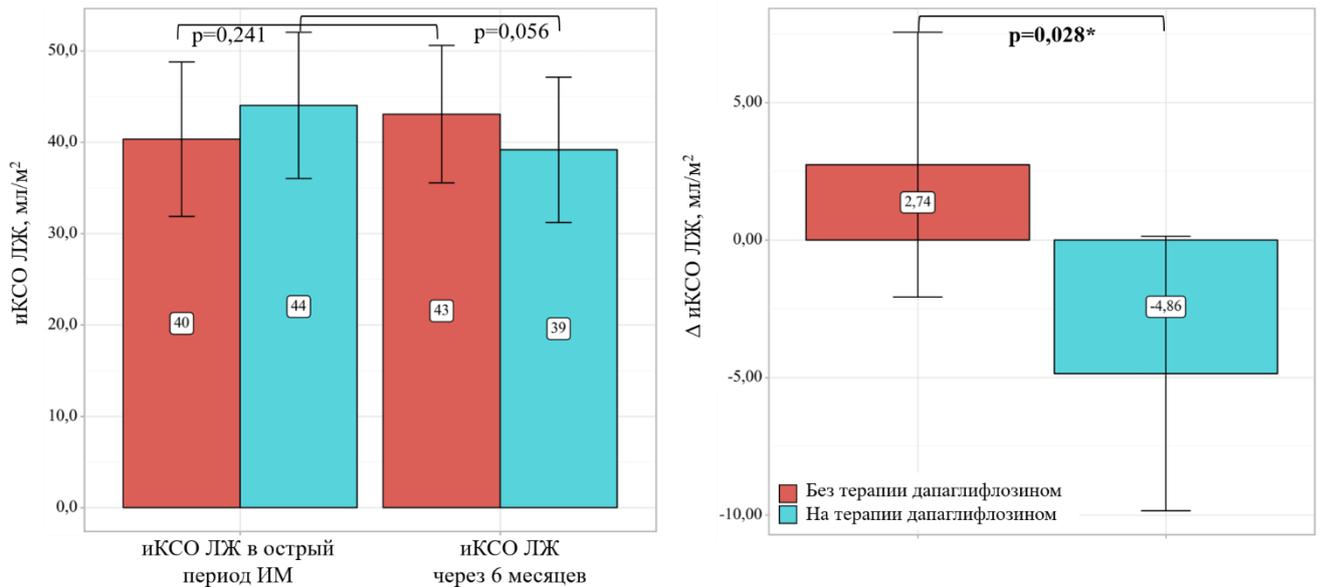


Рисунок 27. – Анализ динамики индексированного систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с диабетом. иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка, ИМ - инфаркт миокарда, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, можно отметить тенденцию к увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению КСО ЛЖ в группе лечения у пациентов с ИМ и СД. Значимых различий в изменении КДО ЛЖ между группами лечения и контроля выявлено не было.

### 3.2.2.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: размер инфаркта, масса инфарктной и гетерогенной зон, наличие микрососудистой обструкции

Постобработка МР-изображений с определением размера инфаркта, массы инфарктной и ГЗ была выполнена у 27 пациентов с СД, 16 из которых получали дапаглифлозин. В группе лечения отмечалась тенденция к более поздним срокам выполнения МРТ сердца в острый период ИМ:  $6 \pm 2$  суток от начала ИМ в группе

контроля и  $8 \pm 3$  суток в группе лечения,  $p=0,062$ . В группе лечения чаще встречалась АГ: 14 (70%) пациентов в группе лечения и 6 (30%) пациентов в группе контроля,  $p=0,044$ . По остальным параметрам группы были сопоставимы.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между массой инфарктной зоны и временем выполнения МРТ в острый период не выявлено,  $p=0,759$ . Отмечена статистически значимая заметная обратная связь между временем проведения МРТ сердца в острый период ИМ и массой ГЗ ( $r_{xy} = -0,51$ ,  $p=0,007$ ). Чем позже выполнялась МРТ сердца, тем меньше была масса гетерогенной зоны.

Масса инфарктной зоны не различалась в группах пациентов с АГ и без АГ,  $p=0,814$ . Наличие АГ ассоциировалось с тенденцией к более низкой массе гетерогенной зоны по сравнению с пациентами без АГ:  $29 \pm 5$  г и  $23 \pm 7$  г,  $p=0,07$ . Данные различия не достигали статистической значимости.

Учитывая наличие статистически значимых различий сравниваемых групп (лечения и контроля) по наличию АГ, а также тенденцию к различию по времени выполнения МРТ, была выполнена псевдорандомизация методом PSM, в результате которой получились две группы по 8 пациентов в каждой. Различия по наличию АГ ( $p=1,000$ ) и времени выполнения МРТ ( $p=0,461$ ) были статистически не значимыми. Далее выполнено сравнение групп, полученных в результате псевдорандомизации.

При анализе изменений массы инфарктной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в группах лечения и контроля статистически значимых различий выявить не удалось,  $p=0,844$  и  $p=0,742$ , соответственно (Таблица 19).

Таблица 19. – Анализ динамики массы инфарктной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходная масса инфарктной зоны (г)		Масса инфарктной зоны через 6 месяцев (г)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=8	16	13 – 19	15	10 – 21	0,742
Группа лечения, n=8	17	13 – 21	17	6 – 20	0,844
p	0,752		0,674		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах

При анализе изменений массы гетерогенной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в группах лечения и контроля статистически значимых различий выявлено не было,  $p=0,613$  и  $p=0,051$ , соответственно (Таблица 20). Стоит отметить тенденцию к уменьшению массы гетерогенной зоны у пациентов с СД в группе контроля,  $p=0,051$ .

Таблица 20. – Анализ динамики массы гетерогенной зоны в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходная масса гетерогенной зоны (г)		Масса гетерогенной зоны через 6 месяцев (г)		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=8	28 ± 7	22 – 34	21 ± 8	14 – 28	0,051
Группа лечения, n=8	25 ± 8	18 – 32	23 ± 10	15 – 32	0,613
p	0,416		0,607		-

M ± SD – среднее значение со стандартным отклонением

При анализе изменений массы общего повреждения миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином в группах лечения и контроля статистически значимых различий не выявлено, p=0,545 и p=0,253, соответственно (Таблица 21).

Таблица 21. – Анализ динамики размера инфаркта в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходная масса общего повреждения миокарда (г)		Масса общего повреждения миокарда через 6 месяцев (г)		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=8	46 ± 16	32 – 59	37 ± 13	26 – 48	0,253
Группа лечения, n=8	42 ± 17	28 – 56	39 ± 22	20 – 57	0,545
p	0,658		0,607		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таким образом, нами не было получено данных в пользу влияния дапаглифлозина на размер инфаркта, а также инфарктной и ГЗ в отдельности, у пациентов с ИМ и СД.

### **3.2.2.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа с использованием картирования миокарда**

Данные картирования были получены для 27 пациентов с СД, 17 из которых принимали дапаглифлозин. Группы были сопоставимы по всем упомянутым выше параметрам.

При анализе динамики значений времени нативного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с ИМ и СД выявлено достоверное уменьшение значений в группе лечения,  $p=0,016$ . На этапе повторного обследования через 6 месяцев различий в значениях времени нативного T1-картирования сохранного миокарда выявлено не было,  $p=0,382$  (Таблица 22).

Таблица 22. – Анализ динамики значений времени нативного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=9	1023 ± 32	998 – 1047	1014 ± 37	985 – 1042	0,448
Группа лечения, n=17	1027 ± 42	1005 – 1049	1001 ± 34	983 – 1018	<b>0,016*</b>
p	0,782		0,382		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Значения времени нативного T1-картирования инфарктной зоны уменьшились как в группе лечения, так и в группе контроля. Достоверных

различий на этапе повторного обследования между группами лечения и контроля выявлено не было,  $p=0,831$  (Таблица 23).

Таблица 23. – Анализ динамики значений времени нативного T1-картирования инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=8	1285 ± 77	1220 – 1349	1137 ± 45	1099 – 1175	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=15	1245 ± 80	1200 – 1289	1131 ± 67	1094 – 1168	< <b>0,001*</b>
p	0,263		0,831		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

При анализе динамики значений времени постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда и инфарктной зоны статистически значимых различий на повторном этапе наблюдения и достоверной динамики показателя выявить не удалось (Таблицы 24, 25).

Таблица 24. – Анализ динамики значений времени постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время постконтрастного T1- картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=9	463 ± 49	425 – 500	472 ± 56	429 – 515	0,730
Группа лечения, n=16	494 ± 66	459 – 529	460 ± 53	431 – 488	0,145
p	0,220		0,602		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таблица 25. – Анализ динамики значений времени постконтрастного Т1-картирования инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время постконтрастного Т1- картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного Т1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=7	369	298 – 376	301	263 – 309	0,297
Группа лечения, n=15	337	273 – 369	280	267 – 304	0,252
p	0,805		0,647		-

М – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Был проведен анализ значений ФВО сохранного миокарда – достоверных различий между группами лечения и контроля при повторном обследовании выявлено не было, p=0,702 (Таблица 26).

Таблица 26. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО сохранного миокарда в острый период ИМ, %		ФВО сохранного миокарда через 6 месяцев, %		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=9	26 ± 5	22 – 29	25 ± 3	23 – 28	0,850
Группа лечения, n=16	27 ± 4	25 – 29	26 ± 7	23 – 30	0,670
p	0,369		0,702		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Достоверных изменений значений ФВО в обеих группах, а также различий при повторном наблюдении между группами выявлено не было (Таблица 27).

Таблица 27. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда и диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО инфарктной зоны в острый период ИМ, %		ФВО инфарктной зоны через 6 месяцев, %		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=6	58 ± 6	51 – 65	71 ± 22	48 – 94	0,181
Группа лечения, n=14	60 ± 9	54 – 65	64 ± 23	51 – 77	0,552
p	0,725		0,515		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, у пациентов с СД и ИМ отмечалось уменьшение значений времени нативного T1-картирования сохранного миокарда и инфарктной зоны через 6 месяцев после ИМ. Достоверной динамики значений времени постконтрастного T1-картирования, а также значений ФВО в группе лечения выявлено не было.

### **3.2.3 Исследование влияния дапаглифлозина на фракцию выброса, объемные параметры левого желудочка и структурные особенности миокарда по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев в подгруппе пациентов с инфарктом миокарда без диабета**

#### **3.2.3.1 Фракция выброса и объемные параметры левого желудочка**

В анализ вошло 46 пациентов с ИМ без СД, 23 пациента получали дапаглифлозин. Сравнимые группы были сопоставимы по основным параметрам.

При анализе динамики ФВ ЛЖ у пациентов с ИМ без СД в группе лечения значимых различий выявлено не было,  $p=0,314$ . На этапе повторного обследования различий средних значений ФВ между группами выявлено не было,  $p=0,177$  (Рисунок 28). При сравнении  $\Delta$ ФВ ЛЖ в зависимости от терапии дапаглифлозином через 6 месяцев лечения отмечена тенденция к увеличению ФВ ЛЖ в группе лечения в среднем на  $1 \pm 6 \%$  и снижению ФВ ЛЖ в группе контроля в среднем на  $2 \pm 5 \%$ ,  $p=0,084$ .

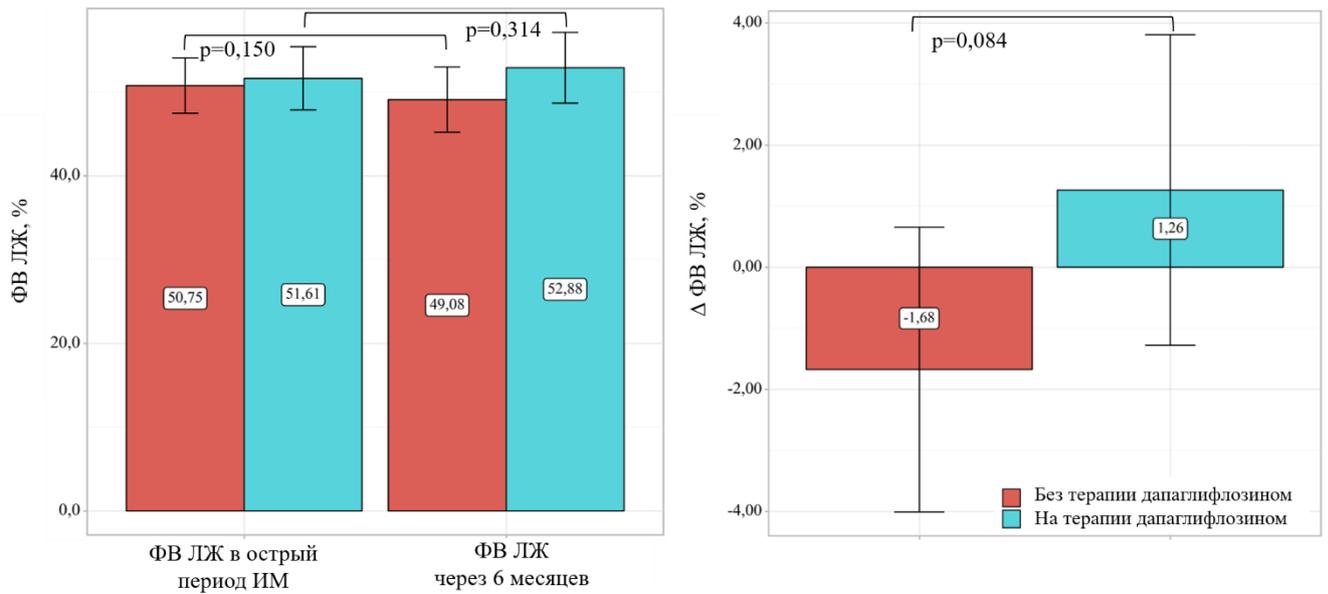


Рисунок 28. – Анализ динамики фракции выброса левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов без диабета. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

У пациентов с ИМ без СД в группе лечения дапаглифлозином значимых изменений КДО ЛЖ не наблюдалось,  $p=0,893$ . При повторном обследовании достоверных различий КДО ЛЖ в группах лечения и контроля выявлено не было,  $p=0,150$  (Рисунок 29).

При анализе динамики иКДО ЛЖ в группе контроля отмечена тенденция к увеличению иКДО ЛЖ с  $78 \pm 14$  мл до  $81 \pm 16$  мл,  $p=0,064$ . Достоверной динамики иКДО ЛЖ в группе лечения не выявлено,  $p=0,569$ . При повторном обследовании достоверных различий иКДО ЛЖ в группах лечения и контроля выявлено не было,  $p=0,239$  (Рисунок 29).

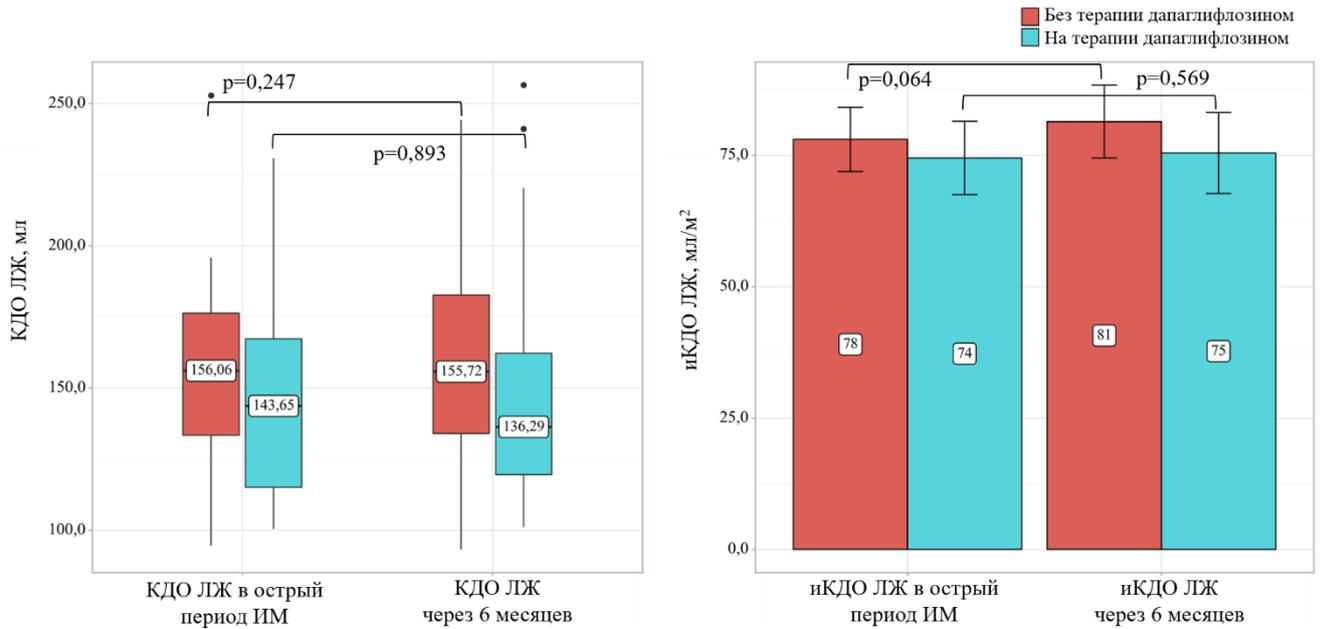


Рисунок 29. – Анализ динамики диастолического объема левого желудочка и индексированного диастолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов без диабета. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда

В ходе анализа динамики КСО ЛЖ у пациентов с ИМ без СД значимых изменений в группах лечения и контроля выявить не удалось,  $p=0,200$  и  $p=0,151$ , соответственно. При сравнении КСО ЛЖ на этапе повторного обследования статистически значимых различий установить не удалось,  $p=0,150$  (Рисунок 30).

Однако при анализе  $\Delta$ КСО ЛЖ в группе лечения дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с ИМ без СД отмечалось статистически значимое уменьшение КСО ЛЖ на  $2 \pm 10$  мл по сравнению с группой контроля, где было зарегистрировано увеличение КСО ЛЖ на  $6 \pm 16$  мл,  $p=0,038$  (Рисунок 30).

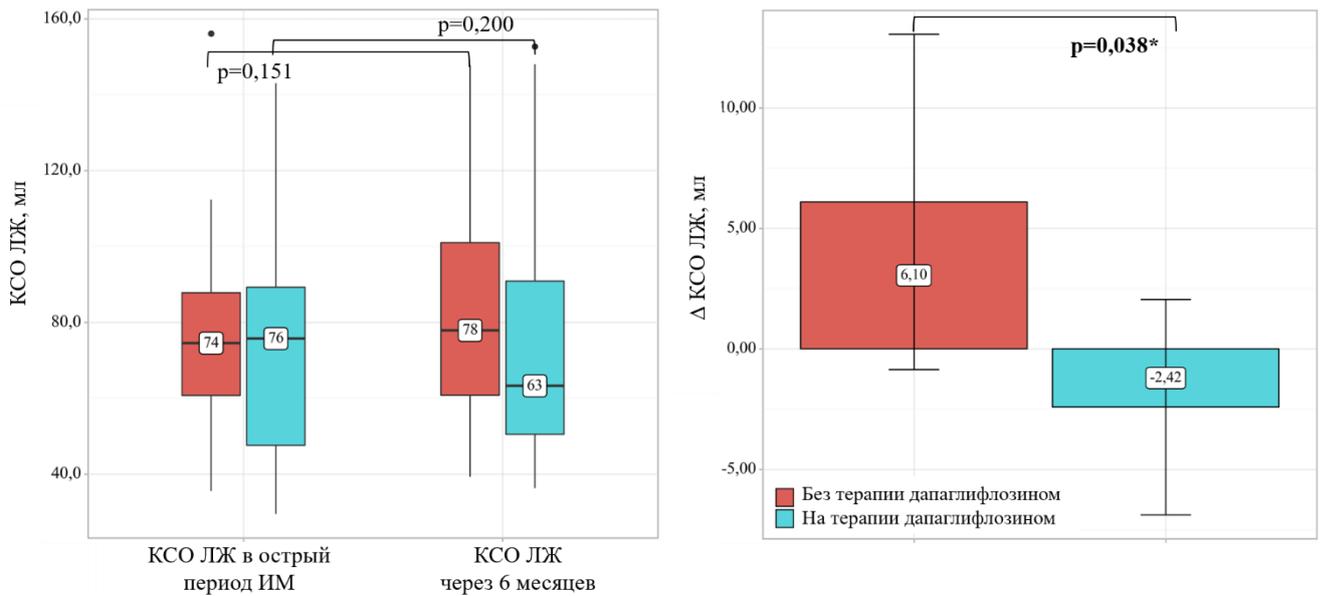


Рисунок 30. – Анализ динамики систолического объема левого желудочка и дельт систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов без диабета. КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При анализе динамики иКСО ЛЖ отмечено достоверное увеличение иКСО ЛЖ в группе контроля,  $p=0,046$ . В группе лечения достоверных изменений выявлено не было,  $p=0,603$ . При повторном обследовании различий в значениях иКСО ЛЖ между группами выявлено не было,  $p=0,159$  (Рисунок 31).

При дополнительном анализе ΔиКСО ЛЖ были выявлены следующие различия: в группе лечения отмечалась тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ на  $1 \pm 6$  мл/м<sup>2</sup>, а в группе контроля – к увеличению КСО ЛЖ на  $3 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,051$  (Рисунок 31).

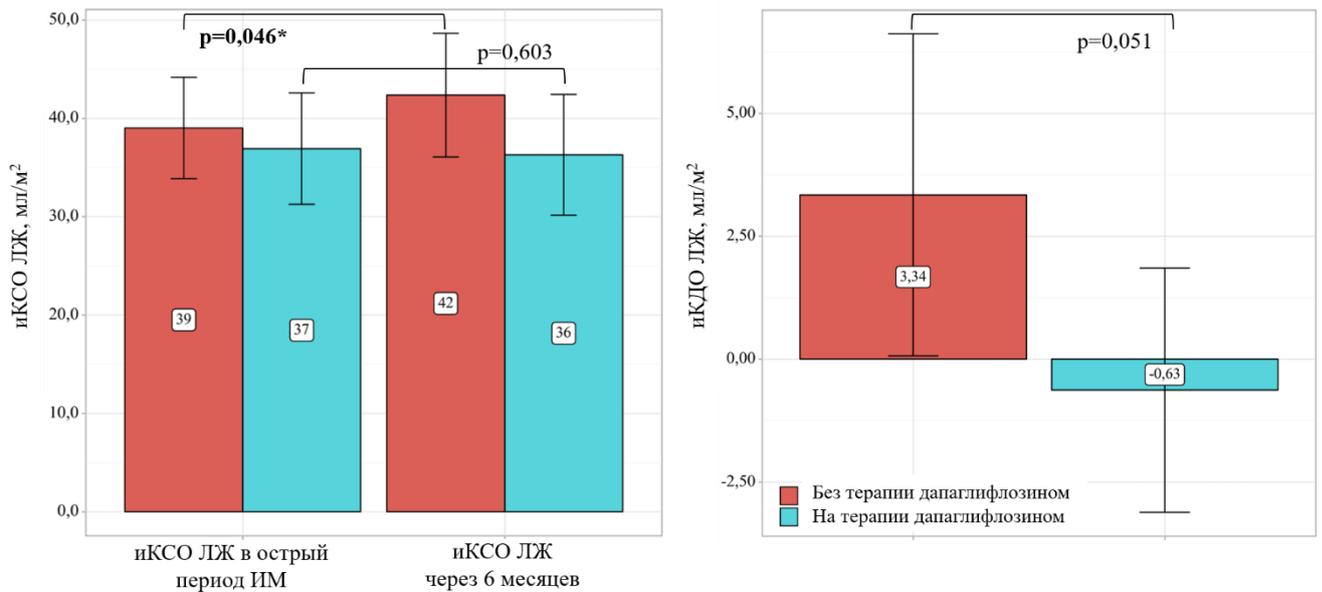


Рисунок 31. – Анализ динамики индексированного систолического объема левого желудочка и дельта индексированного систолического объема левого желудочка через полгода от инфаркта миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов без диабета. иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таким образом, достоверных изменений объемов ЛЖ и ФВ ЛЖ у пациентов с ИМ без СД в группе лечения дапаглифлозином выявлено не было. В группе дапаглифлозина не наблюдалось увеличения иКСО ЛЖ, в отличие от группы контроля.

### 3.2.3.2 Структурные характеристики миокарда левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда без диабета: размер инфаркта, масса инфарктной и гетерогенной зон, наличие микрососудистой обструкции

Постобработка МР-изображений с определением размера инфаркта, массы инфарктной и ГЗ была выполнена у 43 пациентов без СД, 21 пациент находился на терапии дапаглифлозином. В группе лечения отмечалась тенденция к более

длительному времени от начала симптомов до ЧКВ: 270 [185-360] мин и 185 [150-300] мин,  $p=0,099$ . В группе лечения было больше пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий ( $n=14$ ), чем в группе контроля ( $n=8$ ),  $p=0,047$ . В группе контроля гликированный гемоглобин был достоверно выше:  $6 \pm 0 \%$ , чем в группе лечения:  $5 \pm 0 \%$ ,  $p=0,036$ . По остальным выше упомянутым параметрам группы были сопоставимы.

При проведении корреляционного анализа достоверной связи между временем от начала симптомов до ЧКВ и динамикой размера инфаркта, а так же динамикой ГЗ не выявлено,  $p=0,257$  и  $p=0,831$ , соответственно. Однако отмечена умеренная прямая корреляционная связь между временем от начала симптомов до ЧКВ и динамикой массы инфарктной зоны ( $r=0,331$ ,  $p=0,032$ ). У пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий отмечалась тенденция к менее выраженному уменьшению размера инфаркта по сравнению с пациентами без многососудистого поражения коронарных артерий: уменьшение размера инфаркта на  $4 \pm 12$  г у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий и на  $10 \pm 11$  г у пациентов без многососудистого поражения коронарных артерий,  $p=0,073$ . У пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий уменьшения массы инфарктной зоны не наблюдалось, в отличие от пациентов без трехсосудистого поражения:  $0 [-7;3]$  г и  $4 [-12;0]$  г,  $p=0,016$ . Достоверной корреляции между уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с ИМ без СД и динамикой инфарктной и гетерогенной зон не выявлено,  $p=0,905$  и  $p=0,455$ , соответственно.

Учитывая наличие статистически значимых различий сравниваемых групп (лечения и контроля) по наличию трехсосудистого поражения коронарных артерий, уровню гликированного гемоглобина, а также тенденцию к различию по времени от начала симптомов до ЧКВ, была выполнена псевдорандомизация методом PSM, в результате которой получились две группы по 13 пациентов в каждой. Различия по наличию трехсосудистого поражения коронарных артерий ( $p=1,000$ ), времени от начала симптомов до ЧКВ ( $p=0,607$ ) и уровню

гликированного гемоглобина ( $p=0,896$ ) были статистически не значимыми. Далее выполнено сравнение групп, полученных в результате псевдорандомизации.

При анализе изменений массы инфарктной зоны у пациентов с ИМ без СД отмечено достоверное уменьшение массы инфарктной зоны в группе контроля,  $p=0,007$ . В группе лечения достоверной динамики выявлено не было,  $p=0,530$  (Таблица 28).

Таблица 28. – Анализ динамики массы инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходная масса инфарктной зоны (г)		Масса инфарктной зоны через 6 месяцев (г)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=13	11	8 – 18	8	2 – 10	<b>0,007*</b>
Группа лечения, n=13	14	8 – 19	12	6 – 18	0,530
p	0,625		0,085		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Выполнен анализ динамики массы ГЗ у пациентов с ИМ без СД. Выявлено достоверное уменьшение массы ГЗ в группе контроля,  $p=0,003$ . В группе терапии значимых изменений выявить не удалось,  $p=0,234$  (Таблица 29). При сравнении

массы ГЗ при повторном обследовании через 6 месяцев достоверных различий между группами лечения и контроля выявлено не было,  $p=0,149$ .

Таблица 29. – Анализ динамики массы гетерогенной зоны у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Исходная масса ГЗ (г)		Масса ГЗ через 6 месяцев (г)		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=13	20 ± 5	17 – 23	13 ± 8	9 – 18	<b>0,003*</b>
Группа лечения, n=13	20 ± 9	15 – 26	17 ± 7	13 – 22	0,234
p	0,819		0,149		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Выявлено достоверное уменьшение размера инфаркта в группе контроля,  $p=0,004$ . В группе лечения достоверных изменений выявлено не было,  $p=0,216$ . На этапе повторного обследования отмечалась тенденция к большим размерам инфаркта в группе лечения,  $p=0,057$  (Таблица 30).

Таблица 30. – Анализ динамики размера инфаркта у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Размер инфаркта в острый период (г)		Размер инфаркта через 6 месяцев (г)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=13	34	24 – 40	20	10 – 26	<b>0,004*</b>
Группа лечения, n=13	37	27 – 43	32	22 – 45	0,216
p	0,555		0,057		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таким образом, у пациентов с ИМ без СД в группе лечения значимой динамики размера инфаркта, а также массы инфарктной и ГЗ выявлено не было. В группе контроля отмечалось достоверное уменьшение размера инфаркта, как за счет гетерогенной зоны, так и за счет зоны инфаркта.

### **3.2.3.3 Анализ фиброза миокарда левого желудочка в зависимости от терапии дапаглифлозином у пациентов с инфарктом миокарда без диабета с использованием картирования миокарда**

Данные картирования были получены для 39 пациентов с ИМ без СД, 19 из которых принимали дапаглифлозин. В группе лечения время от начала симптомов до ЧКВ было достоверно больше по сравнению с группой контроля: 285 [230-450]

мин и 185 [150-300] мин,  $p=0,034$ . В группе лечения достоверно чаще встречалось трехсосудистое поражение коронарных артерий,  $p=0,031$ . По остальным упомянутым выше параметрам группы были сопоставимы. При проведении дополнительного анализа достоверной корреляции между динамикой показателей картирования и временем от начала симптомов до ЧКВ или наличием трехсосудистого поражения выявлено не было.

При анализе динамики значений времени нативного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с ИМ без СД достоверных изменений выявлено не было как в группе контроля,  $p=0,320$ , так и в группе лечения,  $p=0,568$ . При обследовании через 6 месяцев достоверных различий значений времени нативного T1-картирования в группе лечения и контроля не выявлено,  $p=0,924$  (Таблица 31).

Таблица 31. – Анализ динамики значений времени нативного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=20	1022 ± 40	1004 – 1041	1010 ± 40	991 – 1028	0,320
Группа лечения, n=19	1006 ± 31	991 – 1021	1011 ± 34	995 – 1027	0,568
p	0,158		0,924		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Значения времени нативного T1-картирования инфарктной зоны достоверно уменьшились за период наблюдения 6 месяцев как в группе лечения,  $p=0,004$ , так и в группе контроля,  $p < 0,001$  (Таблица 32). Достоверные различия при повторном обследовании между группами лечения и контроля не выявлены,  $p=0,366$  (Таблица 32).

Таблица 32. – Анализ динамики значений времени нативного T1-картирования инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время нативного T1-картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время нативного T1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=16	1274 ± 56	1245 – 1304	1133 ± 74	1094 – 1172	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=16	1265 ± 89	1218 – 1313	1163 ± 107	1106 – 1219	<b>0,004*</b>
p	0,737		0,366		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе динамики значений времени постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда статистически значимых различий при повторном обследовании и достоверной динамики показателя выявить не удалось (Таблица 33).

Таблица 33. – Анализ динамики значений времени постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=22	457 ± 60	431 – 484	477 ± 65	448 – 506	0,198
Группа лечения, n=19	477 ± 65	446 – 508	502 ± 40	483 – 522	0,154
p	0,319		0,156		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Анализ показал, что в группе контроля и в группе лечения установлено статистически значимое уменьшение значений времени постконтрастного T1-картирования (Таблица 33). При обследовании через 6 месяцев значимых различий времени постконтрастного T1-картирования в группе контроля и лечения выявить не удалось, p=0,728 (Таблица 34).

Таблица 34. – Анализ динамики значений времени постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны в острый период ИМ, мс		Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев, мс		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=17	302 ± 64	269 – 335	228 ± 88	183 – 273	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=15	308 ± 74	267 – 349	240 ± 104	183 – 298	<b>0,041*</b>
p	0,809		0,728		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Был проведен анализ значений ФВО сохранного миокарда – достоверной динамики и значимых различий между группами лечения и контроля при повторном обследовании выявлено не было, p=0,673 (Таблица 35).

Таблица 35. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема сохранного миокарда у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО сохранного миокарда в острый период ИМ, %		ФВО сохранного миокарда через 6 месяцев, %		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=20	24	22 – 25	25	22 – 28	0,216
Группа лечения, n=19	25	21 – 27	25	22 – 26	0,441
p	0,911		0,673		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Отмечалась тенденция к увеличению ФВО инфарктной зоны в группе контроля, p=0,069, в то время как в группе лечения достоверных изменений выявлено не было, p=0,994. Достоверных различий ФВО между группами контроля и лечения при повторном наблюдении через 6 месяцев выявлено не было, p=0,445 (Таблица 36).

Таблица 36. – Анализ динамики значений фракции внеклеточного объема инфарктной зоны у пациентов с инфарктом миокарда без диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	ФВО инфарктной зоны в острый период ИМ, %		ФВО инфарктной зоны через 6 месяцев, %		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=13	49 ± 10	43 – 55	55 ± 13	48 – 63	0,069
Группа лечения, n=12	52 ± 10	45 – 58	51 ± 13	43 – 60	0,994
p	0,591		0,445		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таким образом, у пациентов с ИМ без СД отмечалось достоверное уменьшение значений времени нативного и постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны через 6 месяцев после ИМ в обеих группах. В группе контроля отмечалась тенденция к увеличению значений ФВО в инфарктной зоне, в то время как в группе лечения значимой динамики выявлено не было. Достоверной динамики времени нативного и постконтрастного T1-картирования, а также значений ФВО сохранного миокарда выявлено не было.

### **3.3 Сравнительный анализ функционального состояния и структурных особенностей миокарда (фракции выброса, гетерогенной зоны, выраженности отека миокарда, наличия микрососудистой обструкции, интрамиокардиального кровоизлияния) по данным МРТ с контрастированием исходно и через 6 месяцев у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

#### **3.3.1 Сравнение фракции выброса и объемных показателей левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

В группе пациентов с СД отмечалась тенденция к большему количеству женщин,  $p=0,054$ , достоверно чаще встречалась ИБС,  $p=0,028$ , индекс массы тела (ИМТ) был достоверно выше по сравнению с пациентами без СД,  $p<0,001$  (Таблица 4, Приложение).

Достоверных различий ФВ ЛЖ между мужчинами и женщинами выявлено не было,  $p=0,416$ . Корреляционной связи между ФВ ЛЖ и ИМТ не выявлено,  $p=0,833$ . У пациентов с ИБС в анамнезе ФВ ЛЖ была значимо ниже, чем в группе пациентов без предшествующей ИБС:  $44 \pm 9 \%$  и  $50 \pm 9 \%$ ,  $p=0,025$ .

У женщин КДО ЛЖ и иКДО были меньше, чем у мужчин:  $137 \pm 37$  мл и  $173 \pm 48$  мл,  $p<0,001$ ;  $83 \pm 20$  мл/м<sup>2</sup>,  $74 \pm 17$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,049$ . Аналогичная взаимосвязь выявлена для КСО ЛЖ,  $p=0,005$  и иКСО ЛЖ,  $p=0,088$ . Чем выше ИМТ, тем больше был КДО ЛЖ:  $p=0,303$ ,  $p=0,002$ . У пациентов с ИБС в анамнезе КДО ЛЖ и иКДО ЛЖ было достоверно больше, чем у пациентов без предшествующей ИБС:  $159 \pm 43$  мл и  $190 \pm 69$  мл,  $p=0,031$ ;  $95 \pm 28$  мл/м<sup>2</sup> и  $78 \pm 18$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,008$ . Аналогичная взаимосвязь выявлена для КСО ЛЖ,  $p=0,009$ , иКСО ЛЖ,  $p=0,025$ .

При сравнении объемных показателей ЛЖ в острый период ИМ КДО ЛЖ и КСО ЛЖ у пациентов с СД были достоверно больше, чем у пациентов без СД,

$p=0,044$  и  $p=0,042$ , соответственно. Достоверных различий ФВ ЛЖ между пациентами с СД и без СД выявлено не было (Таблица 37).

Таблица 37. – Фракция выброса и объемные характеристики левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда в группах пациентов с сахарным диабетом и без диабета

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
ФВ ЛЖ, $M \pm SD$ (%)	$48 \pm 11$	50	$51 \pm 8$	49	0,174
КДО ЛЖ, $M \pm SD$ (мл)	$172 \pm 55$	50	$153 \pm 38$	49	<b>0,044</b>
КСО ЛЖ, $M \pm SD$ (мл)	$92 \pm 43$	50	$77 \pm 29$	49	<b>0,042</b>
иКДО ЛЖ, $M \pm SD$ (мл/м <sup>2</sup> )	$83 \pm 23$	49	$77 \pm 15$	49	0,151
иКСО ЛЖ, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл/м <sup>2</sup> )	41 [32-57]	49	39 [29-44]	49	0,223

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ) Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием // Атеротромбоз. – 2023. – №13(1). – С. 58-72»

Учитывая различия между группами пациентов с СД и без СД по полу, наличию ИБС в анамнезе и ИМТ, были выполнены сравнения ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, иКДО ЛЖ, иКСО ЛЖ в различных подгруппах: у пациентов с и без ИБС

в анамнезе, среди пациентов мужского и женского пола и у пациентов с ожирением (ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>) и без ожирения. Во всех подгруппах сохранялась тенденция к более низким значениям ФВ ЛЖ и увеличенным объемам ЛЖ у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД.

Вторым этапом выполнено сравнение параметров ЛЖ через 6 месяцев после ИМ между пациентами с СД и без СД (Таблица 38).

Таблица 38. – Фракция выброса и объемные показатели левого желудочка у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в группах пациентов с сахарным диабетом и без диабета через 6 месяцев

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
ФВ, М ± SD (%)	50 ± 10	33	51 ± 9	46	0,793
КДО ЛЖ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл)	165 [137-189]	33	145 [127-177]	46	0,241
КСО ЛЖ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл)	78 [60-104]	33	67 [56-93]	46	0,366
иКДО ЛЖ, М ± SD (мл/м <sup>2</sup> )	79 ± 17	33	78 ± 17	46	0,790
иКСО ЛЖ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл/м <sup>2</sup> )	40 [27-51]	49	36 [30-47]	49	0,544

М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Ме – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При повторном обследовании через 6 месяцев при сравнении ФВ и объемных показателей ЛЖ достоверных различий между группами в зависимости от наличия СД выявить не удалось. Динамика показателей в зависимости от терапии дапаглифлозином в подгруппе пациентов с СД представлена в Главе 3.2.2.

### 3.3.2 Сравнение структурных характеристик миокарда левого желудочка (размера инфаркта, массы инфарктной и гетерогенной зон, наличия микрососудистой обструкции) пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета

Среднее значение массы инфарктной зоны у пациентов с СД составило 19 [11-26] г, у пациентов без СД 14 [8-21] г. Данные различия не были статистически значимыми,  $p=0,159$ . У пациентов с ИМ и СД масса ГЗ была достоверно больше: 25 [20-32] г и 20 [15-25] г,  $p<0,001$  (Рисунок 32). Масса общего повреждения миокарда ЛЖ (размер инфаркта), рассчитанная 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 32).

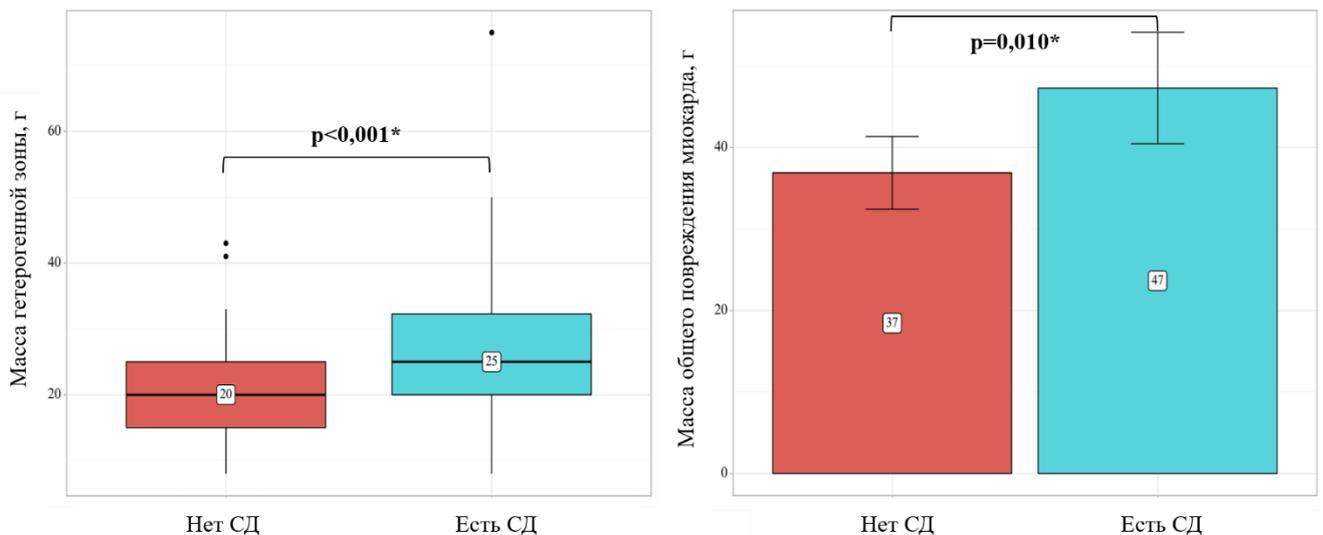


Рисунок 32. – Сравнение массы гетерогенной зоны и общего повреждения миокарда (размера инфаркта) в зависимости от наличия сахарного диабета,  $p<0,001$  и  $p=0,010$ , соответственно. Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием // Атеротромбоз. – 2023. – №13(1). – С. 58-72»

Количество пациентов с МСО было одинаковым в группах пациентов с СД (n=10), и без СД (n=10),  $p=0,786$  (Таблица 39).

Таблица 39. – Частота встречаемости микрососудистой обструкции у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета

Показатель	Категории	СД		p
		Нет СД, n=49	Есть СД, n=44	
МСО, n (%)	Нет МСО	39 (79,6)	34 (77,3)	0,786
	Есть МСО	10 (20,4)	10 (22,7)	

Зона отека у пациентов с СД была больше, чем у пациентов без СД: 66 [56-74] мл и 53 [39-68] мл,  $p=0,003$  (Рисунок 33).

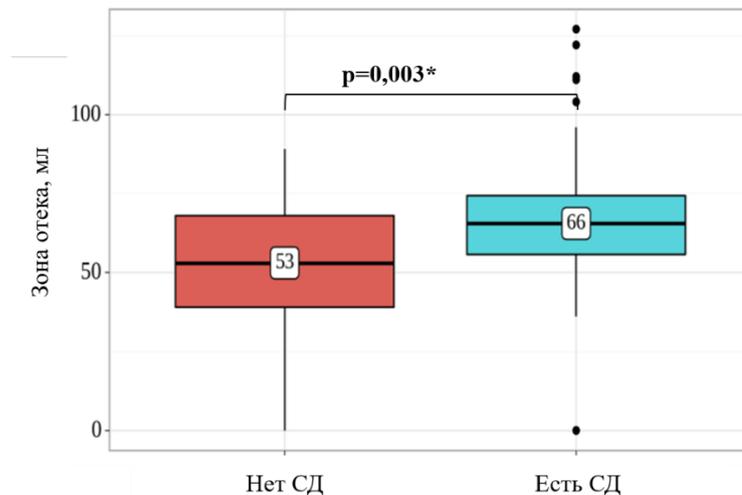


Рисунок 33. – Сравнение зоны отека у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета. Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием // Атеротромбоз. – 2023. – №13(1). – С. 58-72»

При повторном обследовании через 6 месяцев масса инфарктной зоны у пациентов с СД и без СД не различалась,  $p=0,189$ . Масса ГЗ у пациентов с СД в среднем составила  $20 \pm 8$  г, у пациентов без СД  $18 \pm 8$  г,  $p=0,178$ . Масса общего повреждения миокарда (размер инфаркта) у пациентов с СД и без СД через 6 месяцев не различался,  $p=0,106$  (Таблица 40).

Таблица 40. – Сравнение массы инфарктной, гетерогенной зон и массы общего повреждения миокарда у пациентов с инфарктом миокарда через 6 месяцев в зависимости от наличия сахарного диабета

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
Масса инфарктной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (г)	16 [6-22]	28	10 [6-18]	43	0,189
Масса гетерогенной зоны, М ± SD (г)	20 ± 8	28	18 ± 8	43	0,178
Масса общего повреждения миокарда, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (г)	36 [24-43]	28	26 [18-34]	43	0,106

М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Ме – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

Таким образом, у пациентов с острым ИМ и СД по сравнению с пациентами без СД, были больше масса ГЗ, зона отека и масса общего повреждения миокарда. Через 6 месяцев наблюдения различий в структурных характеристиках миокарда у пациентов с СД и без СД выявлено не было.

### 3.3.3 Сравнение параметров картирования миокарда левого желудочка пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа и без диабета

При анализе различий параметров T1-картирования миокарда у пациентов с острым ИМ в зависимости от наличия СД были 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,  $p=0,06$  (Таблица 41, Рисунок 34).

Таблица 41. – Анализ параметров T1-картирования миокарда левого желудочка, полученных в острый период инфаркта миокарда, в зависимости от наличия сахарного диабета

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
Время нативного T1-картирования сохранного миокарда, $M \pm SD$ (мс)	1027 $\pm$ 39	42	1018 $\pm$ 36	47	0,253
Время нативного T1-картирования инфарктной зоны, $M \pm SD$ (мс)	1250 $\pm$ 87	41	1272 $\pm$ 68	46	0,201
Время постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда, $Me [Q_1-Q_3]$ (мс)	464 [418-518]	39	473 [434-506]	49	0,977
Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны, $M \pm SD$ (мс)	328 $\pm$ 64	35	327 $\pm$ 75	44	0,967
ФВО сохранного миокарда, $Me [Q_1-Q_3]$ (%)	28 [24-30]	36	24 [22 – 27]	47	<b>0,003</b>

Продолжение таблицы 41.

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
ФВО инфарктной зоны, M ± SD (мс)	55 ± 11	32	50 ± 12	41	0,06

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05) Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием // Атеротромбоз. – 2023. – №13(1). – С. 58-72»

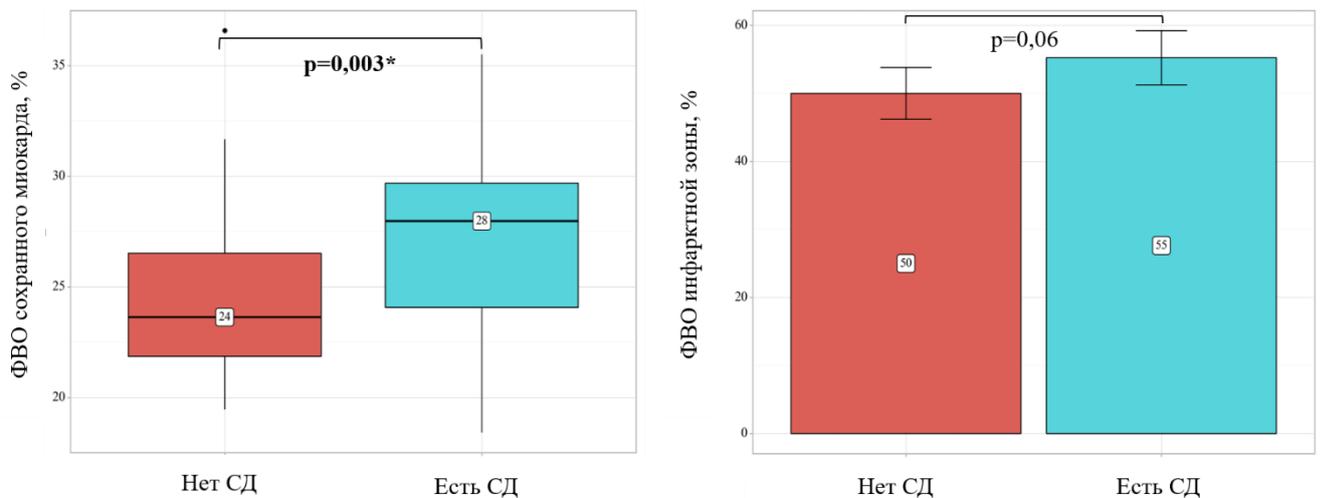


Рисунок 34. – Сравнение значений фракции внеклеточного объема сохранного миокарда и инфарктной зоны в зависимости от наличия сахарного диабета, ФВО – фракция внеклеточного объема

При анализе параметров картирования у пациентов с ИМ и СД через 6 месяцев сохранялись более высокие значения ФВО инфарктной зоны по сравнению с пациентами без СД, p=0,014, но не было достоверных различий ФВО сохранного миокарда, p=0,56. У пациентов с перенесенным ИМ и СД отмечалось сокращение времени постконтрастного T1-картирования в инфарктной зоне по сравнению с

пациентами без СД,  $p=0,038$ . Отмечалась тенденция к сокращению времени постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда у пациентов с СД,  $p=0,070$  (Таблица 42).

Таблица 42. – Сравнение параметров T1-картирования миокарда левого желудочка, полученных через 6 месяцев после инфаркта миокарда, в зависимости от наличия сахарного диабета

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
Время нативного T1-картирования сохранного миокарда, $M \pm SD$ (мс)	1003 $\pm$ 36	27	1008 $\pm$ 38	43	0,603
Время нативного T1-картирования инфарктной зоны, $M \pm SD$ (мс)	1128 $\pm$ 63	24	1152 $\pm$ 93	46	0,267
Время постконтрастного T1-картирования сохранного миокарда, $M \pm SD$ (мс)	464 $\pm$ 52	27	489 $\pm$ 56	41	0,070
Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны, $M \pm SD$ (мс)	281 $\pm$ 56	24	320 $\pm$ 75	33	<b>0,038</b>
ФВО сохранного миокарда, $Me [Q_1-Q_3]$ (%)	26 [23-28]	27	25 [22 – 26]	41	0,560
ФВО зоны инфаркта, $M \pm SD$ (%)	66 $\pm$ 22	22	53 $\pm$ 15	29	<b>0,014</b>

$M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение,  $Me$  – медиана,  $Q_1-Q_3$  – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Данные опубликованы в статье «Стукалова О.В., Шалагинова Ю.О., Шахнович Р.М., Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Терновой С.К., Староверов И.И. Особенности характеристик миокарда пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием // Атеротромбоз. – 2023. – №13(1). – С. 58-72»

Таким образом, выявлено достоверное увеличение ФВО сохранного миокарда у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД в острый период ИМ, отмечена тенденция к увеличению ФВО инфарктной зоны у пациентов с острым ИМ и СД по сравнению с пациентами без СД. Через 6 месяцев у пациентов с СД выявлены более высокие значения ФВО инфарктной зоны без достоверных различий ФВО сохранного миокарда по сравнению с пациентами без СД.

### **3.4 Изучение влияния дапаглифлозина на уровень гликированного гемоглобина у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

У 70 пациентов, 27 из которых были с СД, определен уровень гликированного гемоглобина в острый период ИМ и через 6 месяцев. Группы были сопоставимы по всем признакам, включая основные группы принимаемых препаратов. В группах лечения и контроля у пациентов с ИМ достоверной динамики гликированного гемоглобина не отмечалось,  $p=0,129$  и  $p=0,293$ , соответственно. При повторном наблюдении через 6 месяцев была отмечена тенденция к более высоким значениям гликированного гемоглобина в группе лечения,  $p=0,073$  (Таблица 43).

Таблица 43. – Анализ динамики гликированного гемоглобина у пациентов с инфарктом миокарда в общей группе в зависимости от терапии дапаглифлозином.

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Гликированный гемоглобин в острый период ИМ, %		Гликированный гемоглобин через 6 месяцев, %		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=32	5,75	5,50 – 6,47	5,95	5,67 – 6,52	0,293
Группа лечения, n=38	5,70	5,43 – 7,28	6,08	5,90 – 7,08	0,129
p	0,953		0,073		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах

Отдельно был проведен анализ динамики гликированного гемоглобина в подгруппе пациентов с СД. 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%,  $p=0,047$  (Рисунок 35). 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  $>0,05$  (Рисунок 36).

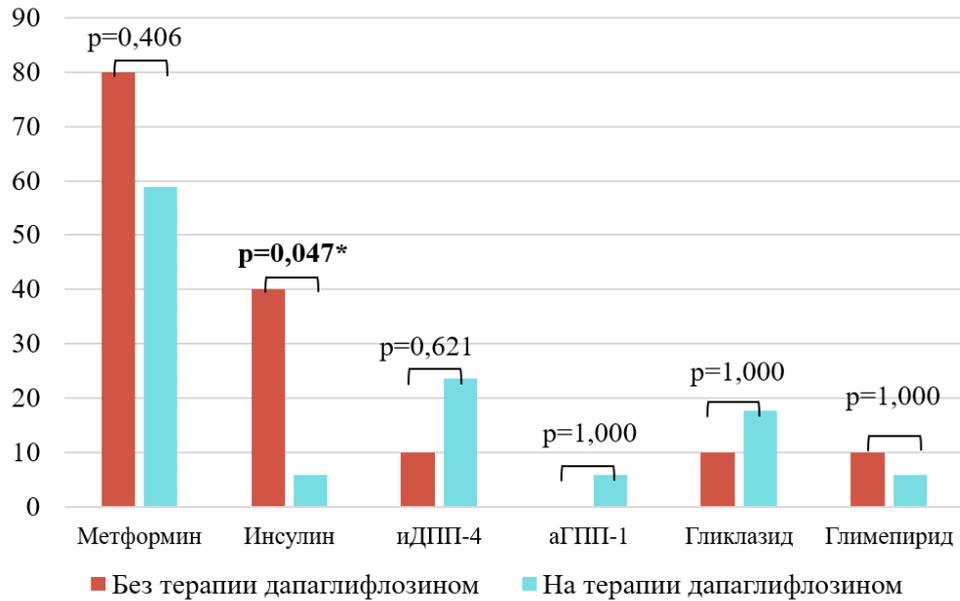


Рисунок 35. – Основные группы препаратов, принимаемых пациентами с сахарным диабетом в группах контроля и лечения до включения в исследование. Примечание: по вертикали указан процент пациентов от общего числа пациентов группы контроля/лечения

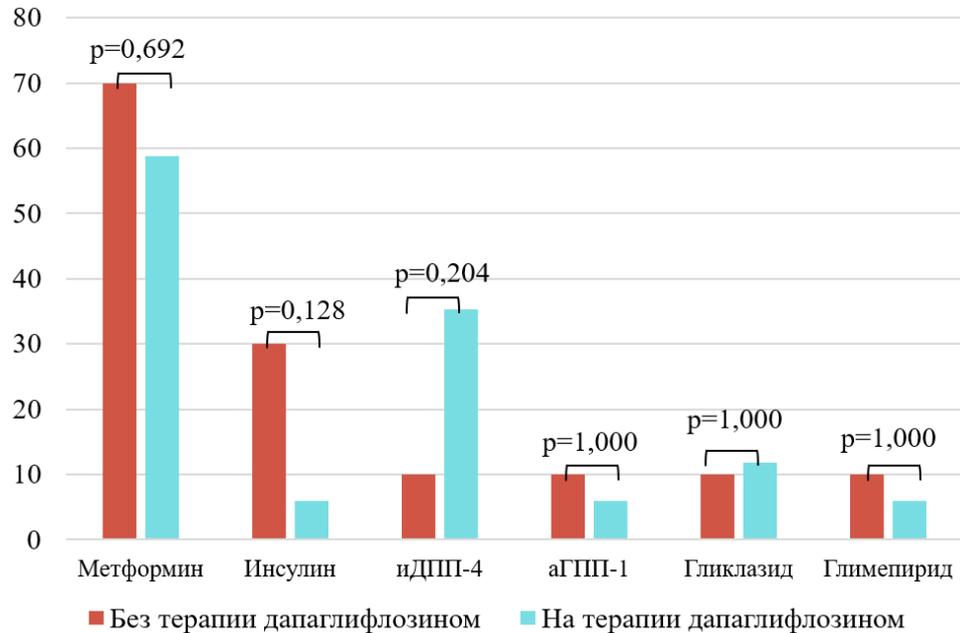


Рисунок 36. – Основные группы препаратов, принимаемых пациентами с сахарным диабетом в группах контроля и лечения на момент повторной госпитализации через 6 месяцев. Примечание: по вертикали указан процент пациентов от общего числа пациентов группы контроля/лечения

Статистически значимой динамики гликированного гемоглобина в группе контроля не выявлено,  $p=0,858$ , в то время как в группе лечения отмечалась тенденция к снижению уровня гликированного гемоглобина,  $p=0,085$  (Таблица 44).

Таблица 44. – Анализ динамики гликированного гемоглобина у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Гликированный гемоглобин в острый период ИМ, %		Гликированный гемоглобин через 6 месяцев, %		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=10	7,55 ± 1,10	6,76 – 8,33	7,62 ± 1,61	6,47 – 8,78	0,858
Группа лечения, n=17	8,01 ± 1,65	7,16 – 8,86	7,57 ± 1,36	6,87 – 8,28	0,085
p	0,436		0,934		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

В подгруппе пациентов с ИМ без СД (n=43) на терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев гликированный гемоглобин увеличился на  $0,47 \pm 0,28$  %,  $p=0,001$ , а в группе контроля достоверных изменений выявлено не было,  $p=0,211$ . Следует отметить, что в группе лечения исходные значения гликированного гемоглобина были достоверно ниже, чем в группе контроля,  $p=0,037$  (Таблица 45).

Таблица 45. – Анализ динамики гликированного гемоглобина у пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Гликированный гемоглобин в острый период ИМ, %		Гликированный гемоглобин через 6 месяцев, %		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Группа контроля, n=22	5,66 ± 0,29	5,53 – 5,79	5,77 ± 0,38	5,60 – 5,94	0,211
Группа лечения, n=21	5,47 ± 0,30	5,33 – 5,60	5,94 ± 0,30	5,80 – 6,07	< <b>0,001*</b>
p	<b>0,037*</b>		0,112		-

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Группы контроля и лечения были сопоставимы по всем клинико-лабораторным параметрам, в том числе ИМТ, а также основным группам принимаемых препаратов, p для всех сравнений > 0,05.

Таким образом, можно говорить о тенденции к снижению уровня гликированного гемоглобина в подгруппе пациентов с СД. В подгруппе пациентов с ИМ без СД отмечался рост гликированного гемоглобина в группе лечения.

### **3.5 Анализ влияния дапаглифлозина на динамику уровня BNP у больных с инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

Исходный уровень BNP был определен у 98 пациентов на этапе включения в исследование и 80 пациентов при повторной госпитализации. 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,  $p=0,002$ . Исходные значения BNP у пациентов с СД и без СД достоверно не различались,  $p=0,812$ .

Первым этапом выполнено сравнение средних величин основных показателей между группой лечения дапаглифлозином и группой контроля. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам пациентов, ФВ ЛЖ и принимаемой терапии (Таблица 3, Приложение).

За период наблюдения среди всех пациентов отмечалось снижение уровня BNP как в группе лечения дапаглифлозином,  $p<0,001$ , так и в контрольной группе,  $p<0,001$ . На этапе сравнения уровня BNP через 6 месяцев между группами лечения и контроля статистически значимых различий выявить не удалось,  $p=0,668$  (Таблица 46). При сравнении дельт в группе лечения наблюдалось снижение уровня BNP на 65 [-131; -6] пг/мл, а группе контроля на 78 [-157; -25] пг/мл,  $p=0,424$ . Данные различия не были статистически значимыми.

Таблица 46. – Анализ динамики уровня натрийуретического гормона у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Уровень BNP в острый период ИМ, пг/мл		Уровень BNP через 6 месяцев, пг/мл		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=40	122	78 – 240	40	20 – 94	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=40	126	72 – 224	46	24 – 100	< <b>0,001*</b>
p	0,889		0,668		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При проведении анализа динамики уровня BNP в подгруппе пациентов с СД выявлено достоверное снижение уровня BNP как в группе контроля, p=0,004, так и в группе лечения, p=0,011 (Таблица 47).

Таблица 47. – Анализ динамики уровня натрийуретического гормона у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Уровень BNP в острый период ИМ, пг/мл		Уровень BNP через 6 месяцев, пг/мл		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=17	165	60 – 298	40	22 – 87	<b>0,004*</b>
Группа лечения, n=17	168	89 – 189	48	34 – 69	<b>0,011*</b>
p	1,000		0,617		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При анализе дельт в подгруппе пациентов с ИМ и СД в группе дапаглифлозина уровень BNP снизился на 63 [-131; -8] пг/мл, а в группе контроля на 94 [-271; 4] пг/мл, p=0,617. Данные различия не были статистически значимыми.

При проведении анализа уровня BNP в подгруппе пациентов с ИМ без СД отмечалось достоверное снижение BNP как в группе контроля, так и в группе лечения, но не было статистически значимых различий значений на повторном этапе наблюдения (Таблица 48).

Таблица 48. – Анализ динамики уровня натрийуретического гормона у пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета в зависимости от терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев

Терапия дапаглифлозином	Этапы наблюдения				p
	Уровень BNP в острый период ИМ, пг/мл		Уровень BNP через 6 месяцев, пг/мл		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Группа контроля, n=23	122	83 – 212	38	19 – 104	< <b>0,001*</b>
Группа лечения, n=23	116	72 – 231	44	22 – 101	<b>0,004*</b>
p	0,775		0,947		-

Me – медиана, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный размах, \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

При дополнительном анализе дельта уровень BNP снизился на 68 [-125; -12] пг/мл в группе лечения и на 70 [-121; -28] пг/мл в группе контроля, однако различия носили недостоверный характер, p=0,621.

Таким образом, обнаружено достоверное снижение уровня BNP как в группе контроля, так и в группе лечения независимо от наличия СД.

### 3.6 Частота нежелательных явлений на терапии дапаглифлозином у пациентов с острым инфарктом миокарда

За период наблюдения в группе лечения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, таких как: кетоацидоз, гипогликемические состояния, ухудшение функции почек, инфекции мочевыводящих путей, переломов (Таблица 49). У двух пациентов после начала терапии дапаглифлозином отмечалось снижение АД менее 90/60 мм рт. ст., что требовало временной отмены препарата с дальнейшим возобновлением его приема. Оба пациента не имели АГ в анамнезе и получили терапию иАПФ впервые в стационаре.

Таблица 49 – Частота нежелательных явлений у пациентов с острым инфарктом миокарда на терапии дапаглифлозином

<b>Нежелательные эффекты</b>	<b>Группа лечения дапаглифлозином, n=40</b>	<b>Группа контроля, n=39</b>	<b>p</b>
Прекращение приема дапаглифлозина, n (%)	1 (2,5)	-	-
Гипотония, n (%)	2 (5)	1 (2,6)	1,0
Гипогликемия, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Снижение СКФ менее 30 мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	0 (0)	1 (2,6)	1,0
Переломы, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Диабетический кетоацидоз, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Аллергические реакции, n (%)	1 (2,5)	2 (5,1)	1,0

Дапаглифлозин хорошо переносился пациентами с ОИМ, только один пациент прекратил прием препарата вследствие возникновения аллергической реакции по типу крапивницы.

## Глава 4. Обсуждение результатов исследования

### 4.1 Влияние дапаглифлозина на частоту развития сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда

В нашем исследовании частота возникновения или прогрессирования СН составила 9,78% в общей когорте пациентов. Средняя ФВ ЛЖ на момент включения в исследование была на уровне  $49 \pm 10$  %. Медиана периода наблюдения составила 378 [219-581] дней.

Основное исследование по изучению влияния дапаглифлозина на прогноз пациентов с ОИМ DAPA-MI завершилось 5 июля 2023 года. Первичная комбинированная конечная точка включала ССС, госпитализацию по поводу ухудшения СН, ИМ, возникновение ФП или трепетания предсердий, манифестацию СД, снижение веса равное или более чем на 5% от исходной массы. Всего в исследование включено 4017 пациентов с острым ИМ в сроки до 7-10 дней со стабильной гемодинамикой [регистрационный номер NCT04564742]. На момент написания диссертации результаты исследования не были представлены.

В рандомизированном исследовании DAPA-HF по изучению влияния дапаглифлозина на ССС и госпитализации по поводу СН среди пациентов с СН со сниженной ФВ (менее 40%) с СД и без СД общая частота возникновения или ухудшения СН составила 11,86%. Больные после ИМ составляли более половины случаев (56,37%) [127]. Медиана наблюдения составила 18,2 месяцев, что больше периода наблюдения в нашем исследовании.

В рандомизированном исследовании DELIVER, в котором изучалось влияние дапаглифлозина на ССС или ухудшение СН у пациентов с СН и ФВ ЛЖ более 40% с СД и без СД в течение 3 лет наблюдения, общая частота развития СН составила 13,14% [57].

В крупном шведском регистре, наблюдавшем пациентов в течение  $1223 \pm 623$  суток, частота развития СН у пациентов с первым ИМ без диабета составляла 12%, у пациентов с диабетом – 22% [17].

По данным крупного норвежского регистра CVDNOR из 86771 пациентов с ОИМ (2001-2009 гг.), у 18,7% СН развивалась в течение госпитализации, еще у 9,2% СН развилась в течение трехлетнего периода наблюдения [16]. Из всех случаев развития СН после выписки ( $n=8058$ ) в 1045 случаях (13,0%) СН возникла в течение 30 дней, а еще в 2626 (32,6%) - в сроки от 30 дней до 1 года от момента выписки. Так, частота развития СН в течение 1 года наблюдения у пациентов с ОИМ составила 22,9%. Среди пациентов с ОИМ, выписанных без СН, у 17,9% пациентов был СД. Однако стоит отметить, что в данном исследовании не сообщалось о частоте проведения тромболитической терапии, количестве пациентов с ИМПСТ, а частота проведения ЧКВ была невысокой – всего 28,24%.

В нашем исследовании частота развития СН в течение года наблюдения у пациентов с СД составила 15,56%, у пациентов без СД – 4,26%, что отражает общую закономерность к более частому развитию СН у пациентов с ИМ и СД по сравнению с пациентами без СД.

В общей группе пациентов ОШ развития СН в зависимости от терапии дапаглифлозином составило 0,122 с 95% ДИ:0,015-0,974, то есть риск развития СН в группе лечения дапаглифлозином в 8,21 раза ниже по сравнению с группой контроля. Результаты были статистически значимыми,  $p=0,047$ . В исследовании DAPA-HF ОШ развития СН у пациентов с СН с низкой ФВ составило 0,70 с 95% ДИ:0,59-0,83. Другими словами, риск развития СН в группе лечения дапаглифлозином был ниже в 1,43 раза. В исследовании DELIVER ОШ составило 0,79 (0,69-0,91), то есть риск развития СН был в 1,26 раза ниже в группе лечения. Следует отметить, что критериями развития или ухудшения СН в нашем исследовании были симптомы в виде одышки, нарастания отеков нижних конечностей, снижения переносимости физических нагрузок и необходимость в повышении доз диуретических препаратов. Уменьшение риска развития/прогрессирования СН в группе терапии дапаглифлозином сохранялось и

после поправки на возраст, время от начала симптомов, наличие СД, исходный уровень BNP, наличие ФП, массу инфарктной зоны (ОШ 0,09 с 95% ДИ:0,009-0,892,  $p=0,040$ ). Однако после дополнительной поправки на факт полной реваскуляризации влияние терапии дапаглифлозином на риск развития или ухудшения СН в течение года не было статистически значимым.

У пациентов с ИМ и СД скорректированное на возраст, время от начала симптомов до ЧКВ, уровень BNP, ФП, массу инфарктной зоны ОШ развития/прогрессирования СН в зависимости от терапии дапаглифлозином составило 0,077 с 95% ДИ:0,006-0,952,  $p=0,046$ . Однако при дополнительном включении в модель наличия полной реваскуляризации ОШ составило 0,018 с 95% ДИ:0,000-2,343,  $p=0,106$ . Так, можно отметить, что прием дапаглифлозина у пациентов с ИМ и СД больше снижал риск развития СН (в 12,98 раза), чем в общей группе пациентов (в 11,1 раз). Такие высокие показатели ОШ, связаны очевидно с небольшим количеством наблюдений, подобные значения часто наблюдают в «пилотных» исследованиях.

У пациентов с ИМ без СД различия выживаемости без развития/прогрессирования СН не были достоверными, что возможно связано с малым числом событий.

#### **4.2 Влияние дапаглифлозина на развитие инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда в течение года наблюдения**

За период наблюдения MACE (ССС, инфаркт или инсульт) были зарегистрированы у 6 пациентов, что составило 6,5% от общего числа пациентов: 3 из них с СД. Среди пациентов, не принимавших дапаглифлозин, частота MACE составила 4,3%, среди пациентов на терапии дапаглифлозином – 8,5%. Различия выживаемости без развития MACE между группами лечения и контроля не были статистически значимыми,  $p=0,406$ . Отсутствие достоверных различий

наблюдалось и в подгруппах пациентов с СД,  $p=0,551$  и без СД,  $p=0,735$ . Небольшая выборка пациентов и малое количество событий не позволяют судить о влиянии дапаглифлозина на развитие МАСЕ у пациентов с ИМ.

По имеющимся данным прием дапаглифлозина ассоциирован со снижением частоты МАСЕ у пациентов с перенесенным ИМ. В одном из ранних рандомизированных исследований по изучению сердечно-сосудистого профиля безопасности приема дапаглифлозина у пациентов с ССЗ и СД DECLARE-TIMI 58, включавшем 17160 пациентов с ССЗ (3584 пациента были с перенесенным ИМ) или ФР их развития, терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг не ассоциировалась со снижением МАСЕ: ОР 0,93 с 95% ДИ:0,84-1,03,  $p=0,17$ . Однако в проведенном субанализе было показано, что прием дапаглифлозина у пациентов с ИМ в анамнезе снижал относительный риск МАСЕ на 16% и абсолютный риск на 2,6% (ОР 0,84 с 95% ДИ:0,72-0,99,  $p=0,039$ ), в то время как у пациентов без ИМ в анамнезе эффекта не наблюдалось,  $p=0,97$  [128].

Мета-анализ исследований, изучавших влияние иНГЛТ2 на сердечно-сосудистые исходы, показал, что отношение рисков совокупного эффекта для МАСЕ было статистически значимым: ОР 0,89 с 95% ДИ:0,83–0,96,  $p=0,002$ . Наблюдалось значимое снижение частоты нефатального ИМ (ОР 0,87 с 95% ДИ:0,78–0,97,  $p=0,01$ ), но не наблюдалось снижения частоты несмертельного инсульта (ОР 1,01 с 95% ДИ:0,89–1,16,  $p=0,83$ ) [129].

По данным другого мета-анализа исследований 3 фазы с иНГЛТ2 (EMPA REG OUTCOMES с эмпаглифлозином, CANVAS с канаглифлозином и DECLARE TIMI 58 с дапаглифлозином) показано, что отношение рисков для МАСЕ было статистически незначимым (ОР 0,83, 95% ДИ:0,66–1,03,  $p=0,10$ ) [130]. Однако выявлено статистически значимое снижение частоты ИМ на 34% (95% ДИ:0,48–0,91,  $p=0,01$ ), статистически значимое снижение смертности от ССЗ на 36% (95% ДИ:0,41–0,97,  $p=0,04$ ) и статистически значимое снижение на 64% снижение госпитализаций по поводу СН (95% ДИ:0,18–0,69,  $p<0,01$ ).

В ретроспективном одноцентровом исследовании изучали влияние дапаглифлозина на частоту комбинированной конечной точки, включавшей общую

смертность, развитие/ухудшение СН, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и незапланированную реваскуляризацию, у 786 пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ [131]. Было показано, что частота комбинированной конечной точки за период наблюдения 23 месяца была выше в группе пациентов, не получавших дапаглифлозин (18,3% и 8,5%,  $p=0,018$ ), в том числе и повторных ИМ (11,8% и 3,5%,  $p=0,001$ ). Интересно, что по данным анализа выживаемости расхождение кривых Каплана-Мейера, отражающих кумулятивную частоту комбинированной конечной точки, наблюдалось с 12-го месяца приема дапаглифлозина.

#### **4.3 Улучшение качества жизни у пациентов с острым инфарктом миокарда на терапии дапаглифлозином**

В нашем исследовании отмечалось улучшение КЖ у пациентов с ИМ в течение 6 месяцев наблюдения как в общей группе,  $p=0,001$ , так и в подгруппах пациентов с СД,  $p=0,032$ , и без СД,  $p=0,012$ . КЖ оценивали количественно в процентах от максимально возможного числа баллов, вычисленных по данным Канзасского опросника. И у пациентов с СД, и у пациентов без СД прирост баллов в группе лечения был одинаковым и составил 20%, в то время как в группе контроля прирост был минимальным (+3%) у пациентов с СД или не отмечался вовсе у пациентов без СД.

Влияние дапаглифлозина на КЖ оценивалось во многих исследованиях. В рандомизированном исследовании DEFINE-HF у пациентов с СНнФВ с СД и без СД в группе лечения дапаглифлозином через 12 недель количество баллов, рассчитанных для домена «качество жизни», было достоверно выше на 5,4,  $p=0,018$  [132]. Положительное влияние дапаглифлозина сохранялось независимо от наличия СД 2 типа.

В популяции пациентов с СН с умеренно сниженной или сохранной ФВ ЛЖ (DELIVER) добавление дапаглифлозина к стандартной терапии уже через месяц

снижало бремя симптомов СН, уменьшало физические ограничения и повышало КЖ [57].

В нашем исследовании даже у пациентов без подтвержденного диагноза СН наблюдалось достоверное улучшение качества жизни на терапии дапаглифлозином.

#### **4.4 Влияние дапаглифлозина на фракцию выброса и объемные показатели левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда**

В нашем исследовании был продемонстрирован достоверный прирост ФВ ЛЖ, снижение КСО и иКСО ЛЖ на терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев у пациентов с ОИМ по сравнению с группой контроля. Прирост ФВ ЛЖ в группе лечения составил 3 [-1; 7] %, в группе контроля отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 2 [-5; 2] %,  $p=0,005$ . Уменьшение КСО ЛЖ составило  $6 \pm 15$  мл наряду с увеличением КСО ЛЖ в группе контроля на  $4 \pm 17$  мл,  $p=0,005$ . В группе дапаглифлозина иКСО ЛЖ уменьшился на  $2 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup>, а в группе контроля увеличился на  $3 \pm 8$  мл/м<sup>2</sup>,  $p=0,003$ . Достоверной динамики и различий КДО ЛЖ и иКДО ЛЖ в группах контроля и лечения не наблюдалось.

Влияние иНГЛТ2 на функцию ЛЖ при ОИМ изучалось в экспериментальных и клинических исследованиях. В экспериментальном исследовании на крысах оценивали влияние дапаглифлозина на ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда [133]. В зависимости от времени начала терапии дапаглифлозином было выделено 4 группы: первая группа получала дапаглифлозин за 15 минут до ОИМ, вторая – через 15 минут после начала ОИМ, третья – в начале реперфузии, и четвертая, контрольная группа, получала физиологический раствор. Время ишемии составляло 30 мин, время реперфузии 120 мин. Было показано улучшение ФВ ЛЖ только в группе, в которой дапаглифлозин вводился до периода острой ишемии. Кардиопротективное действие дапаглифлозина объяснялось уменьшением процессов апоптоза,

влиянием на метаболические процессы в кардиомиоцитах и снижением дисфункции митохондрий.

В нашем исследовании дапаглифлозин назначался после реваскуляризации миокарда в острый период ИМ – от 3 до 7 суток после начала ИМ. Положительный эффект дапаглифлозина в виде улучшения систолической функции ЛЖ, вероятно, связан с улучшением энергетического обмена в миокарде, как это было продемонстрировано в экспериментальном исследовании. Выявить положительное влияние терапии дапаглифлозином к 6-му месяцу лечения у пациентов с ИМ на ремоделирование миокарда ЛЖ не удалось, что может быть связано с коротким периодом наблюдения.

В проспективном исследовании ЕММУ по изучению эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ОИМ (n=476, из которых 63 пациента были с СД) динамика ФВ ЛЖ, объемов ЛЖ оценивалась в качестве вторичных конечных точек [134]. Эмпаглифлозин назначался в течение 72 часов от манифестации ИМ, а объемные параметры ЛЖ оценивались по данным эхокардиографии. Наблюдалось достоверное абсолютное увеличение ФВ ЛЖ на 1,5% (95% ДИ:0,2-2,9, p=0,029) к 26-й неделе наблюдения в группе лечения по сравнению с группой контроля. В группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо КСО ЛЖ и КДО ЛЖ были достоверно ниже на 7,5 мл (95% ДИ:3,4-11,5, p=0,0003) и на 9,7 мл (95% ДИ:3,7-15,7, p=0,0015), соответственно. В группе эмпаглифлозина к 26-й неделе лечения ФВ ЛЖ увеличилась на 4,7 % (95% ДИ:3,6-5,8), в группе контроля – на 2,8 % (95% ДИ:1,8-3,9). В нашем исследовании прирост ФВ ЛЖ на терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев был несколько меньше и составил 3 [-1; 7] %. Уменьшение КСО ЛЖ в нашем исследовании было более выраженным: на 6 мл (95% ДИ:-11 до 1) по сравнению с исследованием с эмпаглифлозином, где КСО ЛЖ снизился на 3,6 мл (95% ДИ:-6,3 до -1,0).

В нашем исследовании в подгруппе пациентов с ИМ и СД отмечался достоверный значительный прирост ФВ ЛЖ на 8 [1; 12] % в группе дапаглифлозина по сравнению с группой контроля, где отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 2 [-4; 2] %,

$p=0,047$ . В то время как в подгруппе пациентов с ИМ без СД достоверного увеличения ФВ ЛЖ в группе лечения выявлено не было,  $p=0,314$ .

В подгруппах пациентов с СД и без СД в группе лечения достоверной динамики КДО ЛЖ выявлено не было,  $p=0,237$  и  $p=0,893$ , соответственно.

У пациентов с ИМ и СД в группе лечения было выявлено статистически значимое уменьшение КСО ЛЖ,  $p=0,040$  и тенденция к уменьшению иКСО ЛЖ,  $p=0,056$ . У пациентов с ИМ и СД отмечалась тенденция к различиям средних значений  $\Delta$  КСО ЛЖ: снижение КСО ЛЖ на  $11 \pm 18$  мл в группе дапаглифлозина и увеличение КСО ЛЖ на  $2 \pm 19$  мл в группе контроля,  $p=0,065$ . У пациентов с ИМ без СД в группе лечения дапаглифлозином достоверных изменений КСО ЛЖ выявлено не было,  $p=0,200$ . У пациентов с ИМ без СД в группе контроля отмечалось статистически значимое увеличение иКСО ЛЖ,  $p=0,046$ , при отсутствии достоверных различий иКСО ЛЖ в группе лечения,  $p=0,603$ .

Таким образом, дапаглифлозин оказывал положительное влияние на систолическую функцию ЛЖ к 6-му месяцу лечения у пациентов с ОИМ преимущественно за счет достижения эффекта в подгруппе пациентов с СД.

#### **4.5 Влияние дапаглифлозина на размер инфаркта**

В исследовании Lim V.G. и др. на лабораторных крысах с СД ( $n=17$ ) и без СД ( $n=19$ ) вводили канаглифлозин в течение 4 недель до индукции ишемии в дозе, эквивалентной приему 300 мг канаглифлозина в сутки [81]. Было показано достоверное уменьшение отношения размер инфаркта/зона риска на терапии канаглифлозином как у крыс с диабетом ( $37 \pm 3\%$  в группе контроля и  $20 \pm 2\%$  в группе лечения,  $p=0,001$ ), так и у крыс без диабета, где также наблюдалось уменьшение отношения размер инфаркта/зона риска:  $55 \pm 7\%$  в группе контроля и  $27 \pm 3\%$  в группе лечения,  $p=0,001$ . При этом влияния на размер зоны риска обнаружено не было. Соответственно уменьшение соотношения размер инфаркта/зона риска достигалось за счет уменьшения размера инфаркта.

В том же исследовании однократное введение канаглифлозина непосредственно перед индукцией ишемии не приводило к уменьшению размера инфаркта. Было высказано предположение, что иНГЛТ2 могут уменьшать размер ИМ независимо от статуса гликемии и, вероятно, опосредовано через дополнительные пути, а не путем прямой кардиопротекции на основании того, что эффект канаглифлозина в виде уменьшения размера инфаркта проявлялся только при его превентивном длительном приеме и отсутствовал при однократном применении *ex-vivo*.

В другом экспериментальном исследовании Sayour A. и др. на крысах без диабета внутривенное введение канаглифлозина на 5 минуте острой ишемии приводило к уменьшению размера инфаркта, который составил  $42,5 \pm 2,9\%$  в группе канаглифлозина и  $59,3 \pm 4,2\%$  в группе контроля,  $p=0,006$  [135]. В данном исследовании эффект объясняли прямым кардиопротективным действием, усилением эндотелий-зависимой вазодилатации.

В нашем исследовании масса общего повреждения миокарда (размер инфаркта) рассчитывалась как сумма масс инфарктной и ГЗ. В группе контроля отмечалось достоверное уменьшение размера инфаркта,  $p=0,011$ , а в группе дапаглифлозина выявлена тенденция к уменьшению размера инфаркта,  $p=0,085$ . Аналогичные данные получены для подгруппы пациентов без СД (в группе лечения изменений выявлено не было,  $p=0,216$ , а в группе контроля отмечалось достоверное уменьшение зоны инфаркта,  $p=0,004$ ). У пациентов с СД в группах лечения и контроля изменений размера инфаркта выявлено не было,  $p=0,545$  и  $p=0,253$ , соответственно.

Уменьшение гетерогенной зоны к 6-му месяцу лечения было статистически значимым и в группе контроля,  $p=0,011$ , и в группе лечения,  $p=0,025$ . У пациентов с ИМ и СД динамики в группе лечения выявлено не было,  $p=0,613$ , в группе контроля отмечалась тенденция к уменьшению гетерогенной зоны,  $p=0,051$ . У пациентов с ИМ без СД в группе контроля также отмечалось достоверное уменьшение массы ГЗ,  $p=0,003$ , а в группе лечения изменений выявлено не было,  $p=0,234$ .

В общей группе пациентов значимых изменений массы инфарктной зоны в группах контроля и лечения выявлено не было,  $p=0,097$  и  $p=0,258$ . Среди пациентов с СД значимой динамики в группах лечения и контроля выявить не удалось,  $p=0,844$  и  $p=0,742$ , соответственно. При анализе подгруппы пациентов без СД в группе лечения значимая динамика отсутствовала,  $p=0,530$ , а в группе контроля отмечалось достоверное уменьшение инфарктной зоны,  $p=0,007$ . Небольшая выборка пациентов, необходимость применения псевдорандомизации являются ограничением исследования.

Уменьшение размера инфаркта отражает естественную временную эволюцию процессов формирования рубцовой ткани. В исследовании Roifman I. и др. по данным МРТ было показано, что у пациентов с ИМпСТ без МСО размер ГЗ, а также инфарктной зоны уменьшался к 6-му месяцу наблюдения [136]. Уменьшение размера инфаркта с течением времени можно объяснить исчезновением отека и формированием заместительного фиброза в области инфаркта, уменьшением межклеточного пространства.

В экспериментальных исследованиях, свидетельствующих в пользу уменьшения размера инфаркта при приеме иНГЛТ2, препарат вводили до или непосредственно во время острой ишемии. В нашем исследовании иНГЛТ2 назначались уже после проведения реваскуляризации. Экспериментальных данных об уменьшении размера инфаркта при введении иНГЛТ2 через несколько дней после реперфузии на момент написания диссертации не было.

В клиническом многоцентровом исследовании наблюдательном исследовании Paolisso P. и др. проанализировано 583 пациента с ОИМ и СД, 98 из которых принимали иНГЛТ2 [137]. Размер инфаркта определялся по пиковым значениям высокочувствительного тропонина и по количеству сегментов нарушенной локальной сократимости по данным эхокардиографии. Было показано уменьшение размера инфаркта у пациентов с ОИМ, принимающих иНГЛТ2 по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, а именно пиковых значений высокочувствительного тропонина, ФВ ЛЖ после выписки и количества

пациентов, у которых наблюдалось 2 и более сегмента нарушения локальной сократимости, для всех сравнений  $p=0,001$ .

Таким образом, непосредственное влияние иНГЛТ2 на выраженность ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ может проявляться при их введении до или во время реперфузии. Согласно нашим данным, назначение иНГЛТ2 пациентам после проведения реваскуляризации приводит к улучшению систолической функции ЛЖ, вероятно, за счет кардиопротекции (ослабление процессов апоптоза и воспаления в миокарде, изменение метаболизма в миокарде), но не влияет на ремоделирование миокарда и размер инфаркта.

#### **4.6 Влияние дапаглифлозина на выраженность фиброза в сохранном миокарде и тяжесть поражения в зоне инфаркта у пациентов с острым инфарктом миокарда**

Значения времени T1-релаксации по данным МРТ отражают изменения как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве и выявляют как очаговые, так и диффузные изменения в миокарде. «Нативное T1-картирование выявляет острый инфаркт миокарда с высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использовано в диагностике острого инфаркта миокарда» [100].

Нативное T1-картирование позволяет выявлять наличие фиброза в миокарде, а для его количественной оценки используется показатель ФВО. Увеличение времени продольной релаксации T1 соответствует наличию фиброза или отека. Так, в острый период ИМ значения времени T1, ФВО в инфарктной зоне будут выше, чем в хронический период за счет наличия отека. Значение времени постконтрастного T1-картирования в инфарктной зоне, наоборот, будут меньше, чем в сохранном миокарде.

Известно, что даже после завершения формирования рубцовой ткани (заместительного фиброза) продолжается хроническая активация цитокинов и инфильтрация воспалительными клетками неповреждённого миокарда. Помимо заместительного фиброза, ответственного за процессы формирования рубцовой ткани в зоне инфаркта, существует реактивный фиброз, который затрагивает интерстиций как в пограничной зоне инфаркта, так и в окружающем миокарде вследствие неполного разрешения воспаления или избыточного репаративного процесса [138]. Как заместительный, так и реактивный фиброз изменяют структуру и функцию желудочков, обеспечивая тем самым ремоделирование миокарда.

В проспективном исследовании Reinstadler S. и др. на 255 пациентах с ИМпСТ было показано, что пациенты с повышенными значениями нативного T1 сохранного миокарда ( $>1129$  мс) имели достоверно более крупные инфаркты ( $p = 0,012$ ), меньший индекс спасенного миокарда ( $p=0,002$ ) и более выраженную дисфункцию ЛЖ ( $p=0,011$ ) [139]. Многофакторный анализ показал, что значения времени нативного T1-картирования сохранной зоны миокарда были независимо связаны с MACE после поправки на клинические факторы риска ( $p=0,001$ ) или другие МР-характеристики ( $p=0,007$ ).

Реактивный фиброз в сохранном миокарде у пациентов с ИМпСТ – это новая потенциальная терапевтическая мишень, которую мы изучали в нашем исследовании. В общей группе пациентов с ИМ достоверного изменения времени продольной релаксации T1 сохранного миокарда к 6-му месяцу наблюдения не наблюдалось как в контрольной группе ( $p=0,145$ ), так и в группе лечения ( $p=0,137$ ). В группе лечения дапаглифлозином при повторном обследовании через 6 месяцев значения времени нативного T1-картирования сохранного миокарда достоверно не различались,  $p=0,547$ . В группе пациентов с ИМ и СД через 6 месяцев достоверных различий времени релаксации нативного T1-картирования сохранного миокарда между группами контроля и лечения выявить не удалось,  $p=0,382$ .

Как было описано выше, ФВО является более надежным показателем диффузного фиброза, так как отражает только внеклеточный объем жидкости – интерстициального и внутрисосудистого пространства, что составляет примерно

25% от общего объема жидкости в миокарде. Наличие диффузного фиброза или отека сопровождается увеличением ФВО.

В нашем исследовании не было выявлено различий в значениях ФВО сохранного миокарда в группах контроля и лечения через 6 месяцев как в общей группе пациентов с ОИМ ( $p=0,721$ ), так и в группе пациентов с СД ( $p=0,702$ ), и в группе пациентов с ИМ без СД ( $p=0,673$ ).

В небольшом проспективном исследовании на 35 пациентах с СД 2 типа (48,6% из которых имели ИБС) изучалось влияние эмпаглифлозина на функцию ЛЖ и изменение диффузного фиброза в течение 6 месяцев терапии [140]. Диффузный фиброз оценивался количественно по значениям ФВО сохранного миокарда. Не было выявлено изменений ФВО через 6 месяцев терапии. Однако было замечено, что изменение ФВО обратно коррелировало с исходным значением ФВО ( $p<0,001$ ) и исходной ФВ ЛЖ ( $p<0,001$ ). Так, эффекты эмпаглифлозина могут быть более выражены у пациентов со сниженной функцией ЛЖ. В нашем исследовании при проведении дополнительного анализа корреляции между изменением ФВО сохранного миокарда и исходной ФВ выявлено не было ( $r=0,037$ ,  $p=0,773$ ).

Показатели картирования инфарктной зоны в хронической стадии преимущественно отражают выраженность заместительного фиброза, в острой – некроз, отек и воспаление. Прогностическое значение до- и постконтрастных значений T1 инфарктной зоны мало изучены. В Оксфордском исследовании ОИМ по изучению нативного T1-картирования в качестве инструмента в дифференциальной диагностике обратимого и необратимого повреждения миокарда у пациентов с ИМпСТ ( $n=60$ ) показано, что через 6 месяцев значения времени релаксации нативного T1-картирования в области рубца выше, чем в сохранном миокарде, а нативные значения T1 инфарктной зоны в острый период отличаются от значений T1 в хроническом периоде [141], что полностью согласуется с нашими данными и отражает процессы формирования заместительного фиброза и исчезновение отека. В том же исследовании показана сильная обратная корреляционная связь между ФВ ЛЖ через 6 месяцев после ИМ

и объемом необратимого повреждения ЛЖ, оцененным по пороговым значениям T1 1400мс в острый период ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании было показано достоверное уменьшение значений нативного T1 инфарктной зоны как в группе контроля ( $p < 0,001$ ), так и в группе лечения ( $p < 0,001$ ), что отражает формирование заместительного фиброза. Однако не было выявлено различий между группами контроля и лечения дапаглифлозином в течение 6 месяцев ни в общей группе ( $p = 0,399$ ), ни в подгруппе пациентов с ИМ и СД ( $p = 0,831$ ).

В общей группе пациентов было выявлено достоверное увеличение ФВО инфарктной зоны в группе контроля ( $p = 0,029$ ), в то время как в группе лечения дапаглифлозином достоверных изменений выявлено не было ( $p = 0,990$ ). Другими словами, у пациентов с ИМ без терапии дапаглифлозином в зоне инфаркта заместительный фиброз был более выражен, чем в группе лечения. В подгруппе пациентов без СД без терапии дапаглифлозином отмечалась тенденция к увеличению значений ФВО ( $p = 0,069$ ), в то время как в группе лечения достоверные изменения ФВО отсутствовали ( $p = 0,994$ ). Интересно, что у пациентов с СД достоверных изменений ФВО в течение 6 месяцев не было выявлено в обеих группах ( $p = 0,181$  для группы контроля и  $p = 0,552$  для группы лечения).

Таким образом, мы не получили убедительных данных в пользу уменьшения диффузного фиброза в сохранном миокарде к 6-му месяцу терапии дапаглифлозином по сравнению с группой контроля. У пациентов с ИМ без терапии дапаглифлозином отмечалось увеличение ФВО инфарктной зоны, отражающих выраженность заместительного фиброза.

#### **4.7 Различия структурных характеристик миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета**

«СД у пациентов с острым ИМпСТ существенно ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогноз после ИМ, в том числе за счет увеличения риска развития СН» [142]

Более высокая частота развития постинфарктной СН, МАСЕ и высокая смертность у пациентов с СД и ИМ не вызывает сомнений, что было продемонстрировано в различных исследованиях. Однако существуют противоречивые данные о причинах, лежащих в основе плохого прогноза у пациентов с СД. Так, в одном из ранних исследований сообщалось об исходно более низкой ФВ ЛЖ, больших объемах ЛЖ у пациентов с СД. Однако не было выявлено более частого патологического ремоделирования миокарда ЛЖ среди пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без СД (33% и 25%,  $p=0,234$ ) в течение 6 месяцев наблюдения [143]. В другом проспективном исследовании у пациентов с ИМ и СД с анализом структуры и функции ЛЖ по данным МРТ был более высокий риск развития МАСЕ, чем у пациентов без диабета (10,2% против 5,8%,  $p<0,01$ ), при этом большая часть МАСЕ наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 35\%$ , однако МР-характеристики функции и структуры миокарда не подтвердили свою прогностическую значимость в отношении развития МАСЕ.

«С целью поиска особенностей течения инфаркта у пациентов с СД был проведен ряд исследований по влиянию СД на размер ИМ с применением различных визуализирующих методик. Были получены противоречивые данные. В исследовании 2015 г. G. De Luca et al. изучали влияние СД на размер ИМ у 830 пациентов с ИМпСТ после проведения чрескожного коронарного вмешательства по данным сцинтиграфии: наличие СД не влияло на размер инфаркта [144]. По данным других исследований с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, напротив, было показано увеличение размера инфаркта на 30–70% у пациентов с СД [145, 146].

Прицельные исследования размера инфарктной зоны у пациентов с СД и ОИМ с применением МРТ сердца не проводились»[142].

В нашем исследовании в группе пациентов с ОИМ и СД отмечалась тенденция к большему количеству женщин ( $p=0,054$ ), достоверно чаще встречалась ИБС ( $p=0,028$ ), избыточная масса тела и ожирение ( $p<0,001$ ). У пациентов с диабетом КДО ЛЖ и КСО ЛЖ были достоверно больше, чем у пациентов без СД.

В нашем исследовании была продемонстрирована достоверно большая масса гетерогенной зоны у пациентов с острым ИМ и СД: 25 г [20-32] и 20 г [15-25],  $p<0,001$ . Достоверных различий в массе инфарктной зоны у пациентов с ИМ и СД по сравнению с пациентами без СД выявлено не было,  $p=0,159$ .

Общий размер пораженного миокарда, рассчитанный как сумма инфарктной и ГЗ, был достоверно больше у пациентов с СД:  $47 \pm 23$  г и  $37 \pm 16$  г,  $p=0,01$ . Кроме того, и зона отека у пациентов с СД была достоверно больше, чем у пациентов без СД: 66 [56-74] мл и 53 [39-68] мл,  $p=0,003$ .

У пациентов с СД в острый период ИМ был выявлен достоверно больший размер как необратимого повреждения миокарда, так и зона обратимого повреждения.

Имеются данные о более высоком риске развития МСО у пациентов с СД 2 типа и размере ИМ  $\geq 18,8\%$  ( $p<0,05$ ) [147]. В нашем исследовании МСО встречалась у пациентов с СД в 22,7%, а у пациентов без СД в 20,4%,  $p=0,786$ . МСО сохранялась через 6 месяцев у всех пациентов, у которых она была выявлена в острый период.

Через 6 месяцев у пациентов с СД масса инфарктной и ГЗ, а также общий размер поврежденного миокарда, достоверно не отличались от таковых у пациентов без СД ( $p=0,189$ ,  $p=0,178$ ,  $p=0,106$ , соответственно).

При анализе различий параметров T1-картирования миокарда у пациентов с острым ИМ в зависимости от наличия СД были выявлены достоверные различия в значениях ФВО сохранного миокарда: у пациентов с СД ФВО достоверно была выше, чем у пациентов без СД,  $p=0,003$ . Отмечена тенденция и к более высокой ФВО в зоне инфаркта у пациентов с СД,  $p=0,06$ . В одном из исследований было показано, что увеличение значений ФВО «здорового» миокарда с течением

времени после ИМпСТ связано с увеличением КДО ЛЖ и было обусловлено прогрессирующим интерстициальным фиброзом, а не отеком миокарда [148].

«У пациентов с острым ИМпСТ и СД по сравнению с пациентами без СД по данным МРТ сердца с контрастированием были выявлены следующие функциональные и структурные особенности миокарда ЛЖ: увеличенный размер КДО ЛЖ, большая зона обратимого (зона отека) и необратимого поражения, а также диффузные изменения (вероятно, диффузный фиброз) в здоровом миокарде. Данные особенности создают предпосылки для дальнейшего развития патологического ремоделирования миокарда и прогрессирования СН. Исходное наличие диффузного фиброза миокарда ЛЖ у пациентов с СД является одной из дополнительных причин увеличения размера инфаркта по сравнению с пациентами без СД» [142].

#### **4.8 Влияние дапаглифлозина на контроль гликемии у пациентов с острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа и без диабета**

Среди пациентов с ОИМ и СД на терапии дапаглифлозином отмечалась тенденция к снижению гликированного гемоглобина с  $8,01 \pm 1,65$  % до  $7,57 \pm 1,36$  %,  $p=0,085$ . Однако через 6 месяцев достоверных различий в уровне гликированного гемоглобина между пациентами в группе контроля и лечения выявлено не было:  $7,62 \pm 1,61$  % в группе контроля и  $7,57 \pm 1,36$  % в группе лечения,  $p=0,934$ . В группе контроля к моменту рандомизации пациенты чаще получали инсулинотерапию: 40% в группе контроля и 5,9% в группе дапаглифлозина,  $p=0,047$ .

В исследовании DECLARE-TIMI58 в группе лечения дапаглифлозином гликированный гемоглобин к 6 месяцу терапии был на уровне 7,6%, в группе плацебо – 8,2% при исходном сопоставимом уровне в обеих группах 8,3%. Однако к 48-му месяцу наблюдения разница уменьшилась: 7,9 % в группе дапаглифлозина

и 8,1 % в группе плацебо, что говорит о скромном преимуществе дапаглифлозина в контроле гликемии [44].

В подгруппе пациентов с ИМ без СД в группе лечения дапаглифлозином отмечался достоверный прирост уровня гликированного гемоглобина по сравнению с группой контроля,  $p=0,001$ . Уровень гликированного гемоглобина через 6 месяцев лечения дапаглифлозином составил  $5,94 \pm 0,30$  %, что не достигало критериев диагностики преддиабета или СД. В группах сравнения исходные значения гликированного гемоглобина в группе лечения были ниже, чем в группе контроля,  $p=0,037$ . Группы были сопоставимы по всем факторам, включая прием статинов ( $p=0,108$ ) и бета-блокаторов ( $p=0,457$ ) как в течение 6 месяцев, так и на момент включения в исследование. В крупных исследованиях, включавших пациентов без СД, сообщается об отсутствии случаев гипогликемии на фоне терапии дапаглифлозином, но не приводятся подробные данные о динамике гликированного гемоглобина. При повторном обследовании через 6 месяцев между группами лечения и контроля достоверных различий уровня гликированного гемоглобина выявлено не было,  $p=0,112$ . Стоит отметить, что мы не анализировали приверженность к терапии и дозы принимаемых препаратов, в том числе статинов и бета-блокаторов, которые могут влиять на углеводный обмен.

Таким образом, в общей группе пациентов с ОИМ не было выявлено достоверной динамики гликированного гемоглобина как в группе контроля, так и в группе дапаглифлозина. У пациентов с ИМ и СД отмечалась тенденция к уменьшению гликированного гемоглобина на терапии дапаглифлозином в течение 6 месяцев, а в группе пациентов без СД достоверная динамика гликированного гемоглобина в группе лечения отсутствовала.

#### **4.9 Частота побочных эффектов на терапии дапаглифлозином**

В нашем исследовании ни у одного из пациентов, принимавших дапаглифлозин, не было выявлено гипогликемических состояний, воспалительных

заболеваний мочевыводящей системы. У одного пациента из группы дапаглифлозина была выявлена аллергическая реакция по типу крапивницы, потребовавшая отмены препарата. У двоих пациентов в группе дапаглифлозина отмечались эпизоды гипотонии до 86/60 мм рт. ст. в начале лечения, потребовавших временной отмены гипотензивных препаратов с последующим возобновлением приема. В крупных исследованиях сообщалось о хорошем профиле безопасности дапаглифлозина. Так, в исследовании DAPA-HF у пациентов с СНФВ в группах дапаглифлозина и контроля не было выявлено достоверных различий по основным побочным эффектам: снижению ОЦК, снижению скорости клубочковой фильтрации, ампутации конечностей, эпизодам гипогликемии, кетоацидозу как у пациентов с СД, так и у пациентов без СД [50].

В исследовании ЕММУ с эмпаглифлозином у пациентов с ОИМ, как и в нашем исследовании, не было зарегистрировано ни одного случая ампутации конечностей, кетоацидоза и эпизодов тяжелой гипогликемии [85]. Частота инфекционных заболеваний мочевыводящей системы также достоверно не различалась между группами лечения и контроля.

Таким образом, дапаглифлозин хорошо переносится и не вызывает серьезных неблагоприятных эффектов, в том числе гемодинамических, у пациентов с ОИМ.

#### **4.10 Влияние дапаглифлозина на уровень BNP у пациентов с острым инфарктом миокарда**

В нашем исследовании было показано достоверное уменьшение уровня BNP в течение 6 месяцев после ИМ как в группе контроля, так и в группе лечения. Однако значимых различий между группами лечения и контроля через 6 месяцев выявлено не было,  $p=0,668$ . Аналогичные результаты были получены в подгруппах пациентов с ИМ и СД ( $p=0,617$ ) и без СД ( $p=0,947$ ).

В исследовании ЕММУ по изучению эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ОИМ ( $n=476$ ) было показано, что степень снижения уровня NT-proBNP в группе

эмпглифлозина по сравнению с плацебо был на 15% больше с 95% ДИ (-4,4% до -23,6%) после поправки на исходный уровень NT-proBNP, пол и статус диабета,  $p=0,026$ ) [85]. В этом исследовании изменение уровня NT-proBNP было первичной конечной точкой. В исследование было включено 476 пациентов из расчета ожидаемого снижения уровня NT-proBNP на 40% в группе эмпглифлозина по сравнению с плацебо. Мощность нашего исследования не позволяет достоверно судить о влиянии дапглифлозина на уровни BNP у пациентов с ОИМ.

## Заключение

По результатам диссертационной работы было показано положительное влияние дапаглифлозина на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с ОИМ и СД уже к 6-му месяцу терапии. Эффект наблюдался в общей группе пациентов и у пациентов с СД в виде увеличения ФВ и уменьшения КСО ЛЖ. Дапаглифлозин не влиял на изменение КДО ЛЖ в течение 6 месяцев как в общей группе, так и в подгруппах пациентов с СД и без СД. Отсутствие влияния на ремоделирование миокарда и улучшение систолической функции ЛЖ, вероятно, объясняется влиянием дапаглифлозина на метаболические процессы в миокарде.

В результате проведенного сравнительного анализа структурных характеристик миокарда ЛЖ у пациентов с ОИМ по данным МРТ сердца с контрастированием нам не удалось выявить различий между группами лечения и контроля: терапия дапаглифлозином в течение 6 месяцев после ИМ не приводила к уменьшению инфарктной и гетерогенной зон, а также общего размера поврежденного миокарда и не влияла на выраженность диффузного фиброза в миокарде. В группе пациентов с ИМ без терапии дапаглифлозином отмечалось достоверное увеличение ФВО, количественно отражающая выраженность заместительного фиброза в зоне инфаркта, в то время как в группе дапаглифлозина изменений ФВО выявлено не было. Данный эффект был выражен преимущественно у пациентов с ИМ и СД.

В нашем исследовании была выявлена клиническая эффективность терапии дапаглифлозином в виде снижения частоты развития или прогрессирования СН в подгруппе пациентов с ОИМ и СД. Однако после включения в анализ факта полной реваскуляризации, влияние дапаглифлозина на риск развития потинфарктной СН утратило свою значимость.

Не было выявлено влияния на частоту МАСЕ в течение года наблюдения (малое количество событий не позволяет достоверно оценить полученные результаты). Результаты нашего пилотного исследования дают основания для

планирования крупных РКИ для дальнейшего изучения эффектов дапаглифлозина и других препаратов из группы иНГЛТ2 у пациентов с ОИМ.

Проведение детального тканевого анализа и оценка параметров картирования миокарда ЛЖ у пациентов с ОИМ позволило выявить структурные различия в зависимости от наличия СД, ассоциированные с плохим прогнозом. Так, пациенты с ОИМ и СД имели достоверно больший размер инфаркта и зону отека, т.е. как обратимого, так и необратимого повреждения миокарда. Кроме того, у пациентов с СД исходно выявлено наличие диффузных изменений в сохранном миокарде, что может соответствовать фиброзу. Диффузный фиброз, количественно выраженный в значениях времени релаксации T1 (мс), является новой потенциальной терапевтической мишенью, что может быть использовано при изучении влияния лекарственных препаратов на течение болезни и прогноз у пациентов с ОИМ и СД.

В группе дапаглифлозина у пациентов с ИМ и СД отмечена тенденция к снижению уровня гликированного гемоглобина, однако у пациентов без СД наблюдался парадоксальный рост гликированного гемоглобина, вероятно, обусловленный сопутствующими факторами.

## Выводы

1. Прием дапаглифлозина больными с острым инфарктом миокарда не снижал частоту развития/прогрессирования постинфарктной сердечной недостаточности 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 инфарктом миокарда через 6 месяцев приводил к улучшению систолической функции левого желудочка, но не влиял на ремоделирование миокарда. Улучшение функции левого желудочка 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 ИМпСТ и СД по сравнению с пациентами без СД по данным МРТ сердца с контрастированием были выявлены следующие функциональные и структурные особенности миокарда левого желудочка: 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 инфарктом миокарда и СД в сохранном миокарде отмечалось повышение значений фракции внеклеточного объема, чего не было выявлено у пациентов без СД.

4. У пациентов с острым инфарктом миокарда и СД прием дапаглифлозина достоверно не влиял на гликемический контроль. В подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда 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 инфарктом миокарда и СД и без СД не выявлено.

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

## Практические рекомендации

1. Дапаглифлозин 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 литературы**

1. Ritsinger, V. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: A nationwide study in the SWEDEHEART registry. / V. Ritsinger, T. Nyström, N. Saleh [et al.] // European journal of preventive cardiology. – 2020. – Vol. 27. – № 17. – P. 1890-1901.
2. McMurray, J. J. V. 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.
3. Packer, M. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383. – № 15. – P. 1413-1424.
4. Atlas, I. D. F. D. International Diabetes Federation. Vol. 266 / I. D. F. D. Atlas. – 2022. – [Электронный ресурс]. URL: <https://diabetesatlas.org/> (дата обращения: 10.02.2022)
5. Sarwar, N. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. / N. Sarwar, P. Gao, S. R. K. Seshasai [et al.] // Lancet (London, England). – 2010. – Vol. 375. – № 9733. – P. 2215-2222.
6. Gilbert, R. E. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. / R. E. Gilbert, H. Krum // Lancet (London, England). – 2015. – Vol. 385. – № 9982. – P. 2107-2117.
7. Home, P. D. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. / P. D. Home, S. J. Pocock, H. Beck-Nielsen [et al.] // Lancet (London, England). – 2009. – Vol. 373. – № 9681. – P. 2125-2135.
8. Dormandy, J. A. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. / J. A. Dormandy, B. Charbonnel, D. J. A. Eckland [et al.] // Lancet (London, England). – 2005. – Vol. 366. – № 9493. – P. 1279-1289.

9. Zannad, F. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. / F. Zannad, C. P. Cannon, W. C. Cushman [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2015. – Vol. 385. – № 9982. – P. 2067-2076.
10. Pfeffer, M. A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. / M. A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – № 4. – P. 1161-1172.
11. Giannuzzi, P. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. / P. Giannuzzi, P. L. Temporelli, E. Bosimini [et al.] // *American heart journal*. – 2001. – Vol. 141. – № 1. – P. 131-138.
12. Ishii, H. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction. / H. Ishii, T. Amano, T. Matsubara, T. Murohara // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – № 25. – P. 2710-2718.
13. Ali, A. S. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. / A. S. Ali, B. A. Rybicki, M. Alam [et al.] // *American heart journal*. – 1999. – Vol. 138. – № 6 Pt 1. – P. 1133-1139.
14. Steg, P. G. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). / P. G. Steg, O. H. Dabbous, L. J. Feldman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 4. – P. 494-499.
15. Shah, R. V Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION Registry/ R. V Shah, D. Holmes, M. Anderson [et al.] // *Circulation. Heart failure*. – 2012. – Vol. 5. – № 6. – P. 693-702.
16. Sulo, G. Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nation-wide Analysis Including 86 771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project / G. Sulo, J. Igland, S. E. Vollset [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 1.
17. Desta, L. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure

complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recomm / L. Desta, T. Jernberg, I. Löfman [et al.] // JACC. Heart failure. – 2015. – Vol. 3. – № 3. – P. 234-242.

18. Segev, A. Prognostic significance of admission heart failure in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries) / A. Segev, B. H. Strauss, M. Tan [et al.] // The American journal of cardiology. – 2006. – Vol. 98. – № 4. – P. 470-473.

19. Juillière, Y. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI registry / Y. Juillière, J. P. Cambou, V. Bataille [et al.] // Revista espanola de cardiologia (English ed.). – 2012. – Vol. 65. – № 4. – P. 326-333.

20. Freemantle, N. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. / N. Freemantle, J. Cleland, P. Young [et al.] // BMJ (Clinical research ed.). – 1999. – Vol. 318. – № 7200. – P. 1730-1737.

21. Pfeffer, M. A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. / M. A. Pfeffer, E. Braunwald, L. A. Moyé [et al.] // The New England journal of medicine. – 1992. – Vol. 327. – № 10. – P. 669-677.

22. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // Lancet (London, England). – 1993. – Vol. 342. – № 8875. – P. 821-828.

23. Køber, L. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group / L. Køber, C. Torp-Pedersen, J. E. Carlsen [et al.] // The New England journal of medicine. – 1995. – Vol. 333. – № 25. – P. 1670-1676.

24. Adamopoulos, C. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with

- heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEBUS trial / C. Adamopoulos, A. Ahmed, R. Fay [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2009. – Vol. 11. – № 11. – P. 1099-1105.
25. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2010. – Vol. 376. – № 9744. – P. 875-885.
26. McMurray, J. J. V Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J. J. V McMurray, M. Packer, A. S. Desai [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 371. – № 11. – P. 993-1004.
27. Armstrong, P. W. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / P. W. Armstrong, B. Pieske, K. J. Anstrom [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 20. – P. 1883-1893.
28. Jones, N. R. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature / N. R. Jones, F. R. Hobbs, C. J. Taylor // *BJGP open*. – 2017. – Vol. 1. – № 3. – P. bjgpopen17X101013.
29. Machaj, F. New therapies for the treatment of heart failure: a summary of recent accomplishments / F. Machaj, E. Dembowska, J. Rosik [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 147-155.
30. Ogurtsova, K. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, J. D. da Rocha Fernandes, Y. Huang [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2017. – Vol. 128. – P. 40-50.
31. Kenny, H. C. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus / H. C. Kenny, E. D. Abel // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124. – № 1. – P. 121-141.
32. Dei Cas, A. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure / A. Dei Cas, S. S. Khan, J. Butler [et al.] // *JACC. Heart failure*. – 2015. – Vol. 3. – № 2. – P. 136-145.
33. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *The American journal of cardiology*. – 1974. – Vol. 34. – № 1. – P. 29-34.
34. Svarovskaya, A. V. Diabetes Mellitus and Heart Failure — a Modern Look At the

Mechanisms of Development / A. V. Svarovskaya, A. A. Garganeeva // *Diabetes Mellitus*. – 2022. – Vol. 25. – № 3. – P. 267-274.

35. Milazzo, V. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality / V. Milazzo, N. Cosentino, S. Genovese [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2021. – Vol. 1307. – P. 153-169.

36. Bauters, C. A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction / C. Bauters, G. Lemesle, P. de Groote, N. Lamblin // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 217. – P. 109-121.

37. Baviera, M. Diabetes mellitus duration and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction / M. Baviera, S. Genovese, P. Colacioppo [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 223.

38. Marso, S. P. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 4. – P. 311-322.

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

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

41. Lytvyn, Y. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials / Y. Lytvyn, P. Bjornstad, J. A. Udell [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – № 17. – P. 1643-1658.

42. Neal, B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 7. – P. 644-657.

43. Cannon, C. P. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes / C. P. Cannon, R. Pratley, S. Dagogo-Jack [et al.] // *The New England journal of medicine*.

– 2020. – Vol. 383. – № 15. – P. 1425-1435.

44. Kato, E. T. 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.

45. Cosentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 2. – P. 255-323.

46. Packer, M. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2017. – Vol. 2. – № 9. – P. 1025-1029.

47. 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.

48. Inzucchi, S. E. Improvement in Cardiovascular Outcomes With Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. Vol. 138 / S. E. Inzucchi, M. Kosiborod, D. Fitchett [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – № 17. – P. 1904-1907.

49. Bonnet, F. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease / F. Bonnet, A. J. Scheen // *Diabetes & metabolism*. – 2018. – Vol. 44. – № 6. – P. 457-464.

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

51. Berg, D. D. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / D. D. Berg, P. S. Jhund, K. F. Docherty [et al.] // *JAMA cardiology*. – Vol. 6. – № 5. – P. 499-507.

52. McDonagh, T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute

and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2022. – Vol. 24. – № 1. – P. 4-131.

53. Терещенко, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 311-374.

54. Zannad, F. 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.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – № 10254. – P. 819-829.

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

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

57. Peikert, A. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial / A. Peikert, F. A. Martinez, M. Vaduganathan [et al.] // *Circulation. Heart failure*. – 2022. – Vol. 15. – № 10. – P. e010080.

58. Vaduganathan, M. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial / M. Vaduganathan, B. L. Claggett, P. Jhund [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2022. – Vol. 7. – № 12. – P. 1259-1263.

59. Hallow, K. M. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis / K. M. Hallow, G. Helmlinger, P. J. Greasley [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 479-487.

60. Гайтон, А. К. Медицинская Физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. - М.:Логосфера, 2008. - 1296 с.

61. Abdul-Ghani, M. A. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus / M. A. Abdul-Ghani, L. Norton, R. A. DeFronzo // *Current diabetes reports*. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 230-238.
62. Storgaard, H. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Storgaard, L. L. Gluud, C. Bennett [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – № 11. – P. e0166125.
63. Bolinder, J. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin / J. Bolinder, Ö. Ljunggren, J. Kullberg [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – № 3. – P. 1020-1031.
64. Oliva, R. V. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors / R. V. Oliva, G. L. Bakris // *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*. – 2014. – Vol. 8. – № 5. – P. 330-339.
65. Zile, M. R. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // *The New England journal of medicine*. – 2004. – Vol. 350. – № 19. – P. 1953-1959.
66. Massie, B. M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 359. – № 23. – P. 2456-2467.
67. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2003. – Vol. 362. – № 9386. – P. 777-781.
68. Cleland, J. G. F. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J. G. F. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 19. – P. 2338-2345.
69. Pitt, B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2014. –

Vol. 370. – № 15. – P. 1383-1392.

70. Solomon, S. D. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. / S. D. Solomon, J. J. V McMurray, I. S. Anand [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1609-1620.
71. Lee, T.-I. Empagliflozin Attenuates Myocardial Sodium and Calcium Dysregulation and Reverses Cardiac Remodeling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats / T.-I. Lee, Y.-C. Chen, Y.-K. Lin [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 7.
72. Bay, J. Intracellular Na<sup>+</sup> and cardiac metabolism / J. Bay, M. Kohlhaas, C. Maack // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – P. 20-27.
73. Uthman, L. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients / L. Uthman, A. Baartscheer, C. A. Schumacher [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1575.
74. Wright, E. M. Biology of human sodium glucose transporters / E. M. Wright, D. D. F. Loo, B. A. Hirayama // *Physiological reviews*. – 2011. – Vol. 91. – № 2. – P. 733-794.
75. Hammoudi, N. 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.
76. Mustroph, J. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes / J. Mustroph, O. Wagemann, C. M. Lücht [et al.] // *ESC heart failure*. – 2018. – Vol. 5. – № 4. – P. 642-648.
77. Uthman, L. 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.
78. Li, Z. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury / Z. Li, V. Agrawal, M. Ramratnam [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2019. – Vol. 115. – № 11. – P. 1646-1658.

79. Mudaliar, S. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside / S. Mudaliar, D. Polidori, B. Zambrowicz, R. R. Henry // *Diabetes care.* – 2015. – Vol. 38. – № 12. – P. 2344-2353.
80. Santos-Gallego, C. G. 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.
81. Lim, V. G. SGLT2 Inhibitor, Canagliflozin, Attenuates Myocardial Infarction in the Diabetic and Nondiabetic Heart / V. G. Lim, R. M. Bell, S. Arjun [et al.] // *JACC. Basic to translational science.* – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 15-26.
82. Nikolaou, P. E. Chronic Empagliflozin Treatment Reduces Myocardial Infarct Size in Nondiabetic Mice Through STAT-3-Mediated Protection on Microvascular Endothelial Cells and Reduction of Oxidative Stress / P. E. Nikolaou, P. Efentakis, F. Abu Qourah [et al.] // *Antioxidants & redox signaling.* – 2021. – Vol. 34. – № 7. – P. 551-571.
83. Asensio Lopez, M. D. C. Empagliflozin improves post-infarction cardiac remodeling through GTP enzyme cyclohydrolase 1 and irrespective of diabetes status / M. D. C. Asensio Lopez, A. Lax, A. Hernandez Vicente [et al.] // *Scientific reports.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 13553.
84. Lee, T.-M. 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.
85. Lewinski, D. von Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial / D. von Lewinski, E. Kolesnik, N. J. Tripolt [et al.] // *European heart journal.* – 2022. – Vol. 43. – № 41. – P. 4421-4432.
86. Gaudron, P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler, G. Ertl // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – № 3. – P. 755-763.
87. Bolognese, L. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty:

- patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese, A. N. Neskovic, G. Parodi [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 18. – P. 2351-2357.
88. White, H. D. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H. D. White, R. M. Norris, M. A. Brown [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76. – № 1. – P. 44-51.
89. Migrino, R. Q. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiogram / R. Q. Migrino, J. B. Young, S. G. Ellis [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 1. – P. 116-121.
90. Tsutsui, H. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // *Cardiovascular research*. – 2009. – Vol. 81. – № 3. – P. 449-456.
91. Swirski, F. K. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease / F. K. Swirski, M. Nahrendorf // *Nature reviews. Immunology*. – 2018. – Vol. 18. – № 12. – P. 733-744.
92. Giannoni, A. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure / A. Giannoni, M. Emdin, F. Bramanti [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – № 21. – P. 1975-1980.
93. Wright, G. A. Natriuretic peptides as a prognostic marker and therapeutic target in heart failure. Vol. 92 / G. A. Wright, A. D. Struthers. – *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – № 2. – P. 149-151.
94. Goetze, J. P. Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze, B. G. Bruneau, H. R. Ramos [et al.] // *Nature reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 11. – P. 698-717.
95. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 3. – P. 237-269.
96. Fernández-Jiménez, R. Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage

- / R. Fernández-Jiménez, M. Barreiro-Pérez, A. Martín-García [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – № 14. – P. 1288-1300.
97. Bulluck, H. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials / H. Bulluck, M. Hammond-Haley, S. Weinmann [et al.] // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2017. – Vol. 10. – № 3. – P. 230-240.
98. Messroghli, D. R. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2\* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imag / D. R. Messroghli, J. C. Moon, V. M. Ferreira [et al.] // *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2017. – Vol. 19. – № 1. – P. 75.
99. Andrés-Villarreal, M. Measuring Water Distribution in the Heart: Preventing Edema Reduces Ischemia-Reperfusion Injury / M. Andrés-Villarreal, I. Barba, M. Poncelas [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 12.
100. 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, Е.А. Буторова, З. А. Кавтеладзе [и др.] // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 64-73.
101. Treibel, T. A. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1 / T. A. Treibel, Y. Fridman, P. Bering [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13. – № 1, Part 1. – P. 44-54.
102. Friedrich, M. G. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance / M. G. Friedrich, H. Abdel-Aty, A. Taylor [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 16. – P. 1581-1587.
103. Ugander, M. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction / M. Ugander, P. S.

- Bagi, A. J. Oki [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2012. – Vol. 5. – № 6. – P. 596-603.
104. Bulluck, H. T1 mapping and T2 mapping at 3T for quantifying the area-at-risk in reperfused STEMI patients / H. Bulluck, S. K. White, S. Rosmini [et al.] // Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 73.
105. Kwong, R. Y. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction / R. Y. Kwong, H. Sattar, H. Wu [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – № 10. – P. 1011-1020.
106. Chen, Z. Myocardial tissue characterization by cardiac magnetic resonance imaging using T1 mapping predicts ventricular arrhythmia in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy patients with implantable cardioverter-defibrillators / Z. Chen, M. Sohal, T. Voigt [et al.] // Heart rhythm. – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 792-801.
107. Wu, T. J. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry / T. J. Wu, J. J. Ong, C. Hwang [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 32. – № 1. – P. 187-196.
108. Weir, R. A. P. Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction / R. A. P. Weir, C. A. Murphy, C. J. Petrie [et al.] // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2010. – Vol. 3. – № 4. – P. 360-367.
109. Wu, K. C. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction / K. C. Wu // Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2012. – Vol. 14. – № 1. – P. 68.
110. Schwartz, B. G. Coronary no reflow / B. G. Schwartz, R. A. Kloner // Journal of molecular and cellular cardiology. – 2012. – Vol. 52. – № 4. – P. 873-882.
111. Nijveldt, R. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study / R. Nijveldt, M. B. M. Hofman, A. Hirsch [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 250. – № 2. – P. 363-

370.

112. Pontone, G. Prognostic Stratification of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (PROSPECT): A Cardiac Magnetic Resonance Study / G. Pontone, A. I. Guaricci, D. Andreini [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging.* – 2017. – Vol. 10. – № 11.

113. Stiermaier, T. Optimized Prognosis Assessment in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Risk Score / T. Stiermaier, A. Jobs, S. de Waha [et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging.* – 2017. – Vol. 10. – № 11.

114. Stone, G. W. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials / G. W. Stone, H. P. Selker, H. Thiele [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2016. – Vol. 67. – № 14. – P. 1674-1683.

115. de Waha, S. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / S. de Waha, M. R. Patel, C. B. Granger [et al.] // *European heart journal.* – 2017. – Vol. 38. – № 47. – P. 3502-3510.

116. Wu, E. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study / E. Wu, J. T. Ortiz, P. Tejedor [et al.] // *Heart (British Cardiac Society).* – 2008. – Vol. 94. – № 6. – P. 730-736.

117. Bodi, V. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction / V. Bodi, J. Sanchis, J. Nunez [et al.] // *JACC. Cardiovascular imaging.* – 2009. – Vol. 2. – № 7. – P. 835-842.

118. Miszalski-Jamka, T. Extent of RV dysfunction and myocardial infarction assessed by CMR are independent outcome predictors early after STEMI treated with primary angioplasty / T. Miszalski-Jamka, P. Klimeczek, M. Tomala [et al.] // *JACC. Cardiovascular imaging.* – 2010. – Vol. 3. – № 12. – P. 1237-1246.

119. Eitel, I. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction / I. Eitel, T. Stiermaier, T. Lange [et al.] // *JACC. Cardiovascular imaging*. – 2018. – Vol. 11. – № 10. – P. 1433-1444.
120. Aidi, H. El Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies / H. El Aidi, A. Adams, K. G. M. Moons [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 11. – P. 1031-1045.
121. Grothues, F. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy / F. Grothues, G. C. Smith, J. C. C. Moon [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2002. – Vol. 90. – № 1. – P. 29-34.
122. Lee, M. M. Y. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF) / M. M. Y. Lee, K. J. M. Brooksbank, K. Wetherall [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – № 6. – P. 516-525.
123. Singh, J. S. S. Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial / J. S. S. Singh, I. R. Mordi, K. Vickneson [et al.] // *Diabetes care*. – 2020. – Vol. 43. – № 6. – P. 1356-1359.
124. Brown, A. J. M. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial / A. J. M. Brown, S. Gandy, R. McCrimmon [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 36. – P. 3421-3432.
125. Verma, S. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial / S. Verma, C. D. Mazer, A. T. Yan [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 21. – P. 1693-1702.
126. Requena-Ibáñez, J. A. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study / J. A. Requena-Ibáñez, C. G.

Santos-Gallego, A. Rodriguez-Cordero [et al.] // JACC. Heart failure. – 2021. – Vol. 9. – № 8. – P. 578-589.

127. McMurray, J. J. V. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) / J. J. V. McMurray, D. L. DeMets, S. E. Inzucchi [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21. – № 5. – P. 665-675.

128. Furtado, R. H. M. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction / R. H. M. Furtado, M. P. Bonaca, I. Raz [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – № 22. – P. 2516-2527.

129. Zelniker, T. A. 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.] // The Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10166. – P. 31-39.

130. Sinha, B. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i) Reduce Hospitalization for Heart Failure Only and Have No Effect on Atherosclerotic Cardiovascular Events: A Meta-Analysis / B. Sinha, S. Ghosal // Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. – 2019. – Vol. 10. – № 3. – P. 891-899.

131. Zhu, Y. Effect of dapagliflozin on the prognosis of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. / Y. Zhu, J.-L. Zhang, X.-J. Yan [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 186.

132. Nassif, M. E. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial / M. E. Nassif, S. L. Windsor, F. Tang [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 140. – № 18. – P. 1463-1476.

133. Lahnwong, S. Acute dapagliflozin administration exerts cardioprotective effects in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury / S. Lahnwong, S. Palee, N. Apaijai [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2020. – Vol. 19. – № 1. – P. 91.

134. Tripolt, N. J. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart

failure in patients with acute MYocardial infarction—The EMMY trial: Empagliflozin after Myocardial Infarction / N. J. Tripolt, E. Kolesnik, P. N. Pferschy [et al.] // American Heart Journal. – 2020. – Vol. 221. – P. 39-47.

135. Sayour, A. A. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation / A. A. Sayour, S. Korkmaz-Icöz, S. Loganathan [et al.] // Journal of translational medicine. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 127.

136. Roifman, I. Assessment of the longitudinal changes in infarct heterogeneity post myocardial infarction. / I. Roifman, N. R. Ghugre, T. Vira [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 198.

137. Paolisso, P. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry / P. Paolisso, L. Bergamaschi, G. Santulli [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2022. – Vol. 21. – № 1. – P. 77.

138. van Amerongen, M. J. Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice / M. J. van Amerongen, M. C. Harmsen, N. van Rooijen [et al.] // The American journal of pathology. – 2007. – Vol. 170. – № 3. – P. 818-829.

139. Reinstadler, S. J. Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. J. Reinstadler, T. Stiermaier, J. Liebetrau [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2018. – Vol. 11. – № 3. – P. 411-419.

140. Hsu, J.-C. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / J.-C. Hsu, C.-Y. Wang, M.-Y. M. Su [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 15348.

141. Liu, D. CMR Native T1 Mapping Allows Differentiation of Reversible Versus Irreversible Myocardial Damage in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction) / D. Liu, A. Borlotti, D. Vilianni [et al.] // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2017. – Vol. 10. – № 8. – P. 59-86.

142. Стукалова О.В. 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 [и др.] // Атеротромбоз. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 58-72.

143. Carrabba, N. Left ventricular remodeling and heart failure in diabetic patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction / N. Carrabba, R. Valenti, G. Parodi [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – № 14. – P. 1974-1979.

144. De Luca, G. Effect of diabetes on scintigraphic infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty / G. De Luca, G. Parodi, R. Sciagrà [et al.] // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 322-328.

145. Marso, S. P. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial) / S. P. Marso, T. Miller, B. D. Rutherford [et al.] // The American journal of cardiology. – 2007. – Vol. 100. – № 2. – P. 206-210.

146. Alegria, J. R. Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy / J. R. Alegria, T. D. Miller, R. J. Gibbons [et al.] // American heart journal. – 2007. – Vol. 154. – № 4. – P. 743-750.

147. Тереничева, М.А. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием / М. А. Тереничева, Р.М. Шахнович, О. В. Стукалова [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 1. – С. 44-51.

148. Biesbroek, P. S. Changes in remote myocardial tissue after acute myocardial infarction and its relation to cardiac remodeling: A CMR T1 mapping study / P. S. Biesbroek, R. P. Amier, P. F. A. Teunissen [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 12. – № 6. – P. e0180115.

### Приложение

Таблица 1. – Сравнительная характеристика пациентов с манифестацией или декомпенсацией сердечной недостаточности и пациентов без признаков сердечной недостаточности в течение года.

Показатель		Есть СН	Нет СН	р
Возраст, М ± SD (лет)		65 ± 14	60 ± 9	0,400
Пол, n (%)	Мужской	7 (10,6)	59 (89,4)	1,000
	Женский	2 (7,7)	24 (92,3)	
Локализация ИМ, n (%)	Передний	8 (16,7)	40 (83,3)	0,140
	Боковой	0 (0)	10 (100)	
	Нижний	1 (3,0)	32 (97,0)	
ИСА, n (%)	ИМА	0 (0)	1 (100)	<b>0,009*</b> P <sub>ОА – Ствол ЛКА</sub> = 0,002 P <sub>ПКА – Ствол ЛКА</sub> = 0,001
	ОА	0 (0)	13 (100)	
	ПКА	1 (3,3)	29 (96,7)	
	ПНА	7 (14,9)	40 (85,1)	
	Ствол ЛКА	1 (100)	0 (0)	
Окклюзия ИСА, n (%)		6 (9,5)	57 (90,5)	1,0
ИБС в анамнезе, n (%)		2 (20,0)	8 (80,0)	0,252
ФП, n (%)		3 (33,3)	6 (66,7)	<b>0,041*</b>
Курение, n (%)		2 (5,7)	33 (94,3)	0,476
ИМТ, Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (кг/м <sup>2</sup> )		26 [26-32]	29 [26-31]	0,640
Время от начала симптомов ЧКВ, Me [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (мин)		260 [210-360]	230 [155-360]	0,446
Трехсосудистое поражение КА, n (%)		4 (8,2)	45 (91,8)	0,729
СД, n (%)		7 (15,6)	38 (84,4)	0,087
ОНМК/ТИА, n (%)		3 (25,0)	9 (75,0)	0,091

Продолжение таблицы 1.

Показатель	Есть СН	Нет СН	p
АГ, n (%)	8 (12,1)	58 (87,9)	0,437
BNP (исходный уровень), Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (пг/мл)	223 [177-733]	125 [80-217]	<b>0,008*</b>
Креатинин (исходный уровень), Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мкмоль/л)	84 [71-111]	77 [70-90]	0,293
Гликированный гемоглобин, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (%)	7 [7-8]	6 [6-7]	0,121
<b>МР-характеристики ЛЖ</b>			
ФВ ЛЖ, М ± SD (%)	44 ± 6	50 ± 9	<b>0,046</b>
иКДО ЛЖ, М ± SD (мл/м <sup>2</sup> )	85 ± 24	78 ± 16	0,266
иКСО ЛЖ, М ± SD (мл/м <sup>2</sup> )	43 [39-63]	39 [29-44]	0,120
Время нативного T1-картирования сохранного миокарда, М ± SD (мс)	1044 ± 42	1018 ± 36	0,094
Время нативного T1-картирования инфарктной зоны, М ± SD (мс)	1201 ± 79	1263 ± 76	0,059
Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны, М ± SD (мс)	269 ± 74	329 ± 68	0,061
ФВО сохранного миокарда, М ± SD (%)	30 ± 6	25 ± 4	0,061
ФВО инфарктной зоны, М ± SD (%)	73 ± 14	52 ± 11	<b>0,002*</b>
Наличие МСО, n (%)	3 (16,7)	15 (83,3)	0,388
Масса инфарктной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (г)	26 [19-37]	15 [7-22]	<b>0,004*</b>

Продолжение таблицы 1.

Показатель	Есть СН	Нет СН	р
Масса гетерогенной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (г)	33 [30-35]	21 [16-25]	<b>&lt;0,001*</b>
Размер инфаркта, М ± SD (г)	64 ± 18	39 ± 18	<b>&lt;0,001*</b>
Масса зоны отека, Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (г)	88 [69-97]	59 [43-72]	<b>0,006*</b>
<b>Лекарственная терапия</b>			
иАПФ/БРА, n (%)	5 (7,2)	64 (92,8)	1,0
Сакубитрил/валсартан, n (%)	0 (0,0)	3 (100)	1,0
Бета-блокаторы, n (%)	5 (7,5)	62 (92,5)	1,0
АМКР, n (%)	3 (20,0)	12 (80)	0,071
Статины, n (%)	6 (7,9)	70 (92,1)	1,0
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	5 (6,8)	68 (93,2)	0,514
Клопидогрел, n (%)	2 (18,2)	9 (81,8)	0,182
Тикагрелор, n (%)	2 (3,3)	58 (96,7)	<b>0,042*</b>
Прасургрел, n (%)	2 (25,0)	6 (75,0)	0,103

\*– различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 2. – Сравнительная характеристика пациентов с развитием крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт, инсульт) и пациентов без крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Есть MACE	Нет MACE	р
Возраст, М ± SD (лет)	64 ± 9	61 ± 10	0,413

Продолжение таблицы 2.

<b>Показатель</b>	<b>Есть МАСЕ</b>	<b>Нет МАСЕ</b>	<b>р</b>	<b>Показатель</b>
Пол, n (%)	Мужской	5 (7,6)	61 (92,4)	0,672
	Женский	1 (3,8)	24 (96,2)	
Локализация ИМ, n (%)	Передний	5 (10,3)	44 (89,7)	0,454
	Боковой	0 (0)	10 (100)	
	Нижний	1 (3,0)	32 (97,0)	
ИСА, n (%)	ИМА	0 (0)	1 (100)	0,468
	ОА	1 (7,7)	12 (92,3)	
	ПКА	0 (0,0)	30 (100)	
	ПНА	5 (10,6)	42 (89,4)	
	Ствол ЛКА	0 (0,0)	1 (100)	
Окклюзия ИСА, n (%)		4 (6,3)	59 (93,7)	1,0
ИБС, n (%)		1 (10,0)	9 (90,0)	0,509
ФП, n (%)		1 (11,1)	8 (88,9)	0,471
Курение, n (%)		4 (11,4)	31 (88,6)	0,203
ИМТ, М ± SD (кг/м <sup>2</sup> )		30 ± 7	29 ± 4	0,692
Время от начала симптомов до ЧКВ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мин)		230 [160-360]	300 [240-330]	0,342
Трехсосудистое поражение КА, n (%)		4 (8,2)	45 (91,8)	0,681
СД, n (%)		3 (6,7)	42 (93,3)	1,00
ОНМК/ТИА, n (%)		2 (16,7)	10 (83,3)	0,174
АГ, n (%)		5 (7,6)	61 (92,4)	0,672

Продолжение таблицы 2.

Показатель	Есть МАСЕ	Нет МАСЕ	р
BNP (исходный уровень), Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (пг/мл)	151 [100-177]	132 [82-238]	0,955
Креатинин (исходный уровень), Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мкмоль/л)	82 [68-92]	77 [70-93]	0,943
Гликированный гемоглобин, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (%)	6 [6-7]	6 [6-8]	0,756
<b>МР-характеристики ЛЖ</b>			
ФВ ЛЖ, М ± SD (%)	50 ± 10	50 ± 9	0,990
иКДО ЛЖ, М±SD (мл/м <sup>2</sup> )	85 ± 20	78 ± 17	0,367
иКСО ЛЖ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл/м <sup>2</sup> )	41 [30-55]	39 [30-44]	0,609
Время нативного T1-картирования сохранного миокарда, М ± SD (мс)	1029 ± 37	1019 ± 37	0,553
Время нативного T1-картирования инфарктной зоны, М ± SD (мс)	1186 ± 76	1263 ± 76	<b>0,030</b>
Время постконтрастного T1-картирования инфарктной зоны, М ± SD (мс)	337 ± 75	324 ± 69	0,694
ФВО сохранного миокарда, М ± SD (%)	29 ± 2	25 ± 4	0,07
ФВО инфарктной зоны, М ± SD (%)	54 ± 13	52 ± 12	0,777
Наличие МСО, n (%)	0 (0,0)	18 (100)	0,336
Масса инфарктной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (г)	12 [8-23]	16 [8-23]	0,734

Продолжение таблицы 2.

Показатель	Есть МАСЕ	Нет МАСЕ	р
Масса гетерогенной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (г)	18 [16-20]	23 [17-29]	0,167
Размер инфаркта, М ± SD (г)	36 ± 17	42 ± 20	0,441
Масса зоны отека, М ± SD (г)	55 ± 32	61 ± 28	0,621
<b>Лекарственная терапия</b>			
иАПФ/БРА, n (%)	3 (4,3)	66 (95,7)	0,506
Сакубитрил/валсартан, n (%)	1 (3,3)	2 (66,7)	0,141
Бета-блокаторы, n (%)	4 (6,0)	63 (94,0)	1,0
АМКР, n (%)	2 (13,3)	13 (86,7)	0,151
Статины, n (%)	4 (5,3)	72 (94,7)	1,0
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	4 (5,5)	69 (94,5)	0,571
Клопидогрел, n (%)	0 (0,0)	11 (100,0)	1,000
Тикагрелор, n (%)	4 (6,7)	56 (93,3)	0,570
Прасугрел, n (%)	0 (0,0)	8 (100,0)	1,000

\*– различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. – Сравнительная характеристика пациентов группы контроля и группы лечения дапаглифлозином

Показатель		Группа контроля, n=39	Группа лечения, n=40	р
Возраст М ± SD (лет)		61 ± 9	60 ± 9	0,728
Пол, n (%)	Мужской	28 (48,3)	30 (51,7)	0,747
	Женский	11 (52,4)	10 (47,6)	

Продолжение таблицы 3.

Показатель	Группа контроля, n=39	Группа лечения, n=40	p	Показатель
Локализация ИМ, n (%)	Передний	18 (46,2)	21 (53,8)	0,613
	Боковой	6 (60,0)	4 (40,0)	
	Нижний	15 (50,0)	15 (50,0)	
ИСА, n (%)	ИМА	1 (100)	0 (0,0)	0,596
	ОА	7 (53,8)	6 (46,2)	
	ПКА	14 (51,9)	13 (48,1)	
	ПНА	16 (43,2)	21 (56,8)	
	Ствол ЛКА	1 (100,0)	0 (0,0)	
Окклюзия ИСА, n (%)		26 (48,1)	28 (51,9)	0,750
ИБС, n (%)		5 (55,6)	4 (44,4)	0,737
ФП, n (%)		4 (44,4)	5 (55,6)	1,000
Курение, n (%)		14 (45,2)	17 (54,8)	0,610
ИМТ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (кг/м <sup>2</sup> )		28 [26-31]	29 [26-31]	0,879
Время от начала симптомов до ЧКВ, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мин)		198 [154- 315]	258 [181-360]	0,166
Трехсосудистое поражение КА, n (%)		18 (40,9)	18 (40,9)	0,053
СД, n (%)		16 (48,5)	17 (51,5)	0,894
ОНМК/ТИА, n (%)		5 (55,6)	4 (44,4)	0,737
АГ, n (%)		24 (44,4)	30 (55,6)	0,198
BNP (исходный уровень), Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (пг/мл)		126 [80- 273]	126 [72- 224]	0,667

Продолжение таблицы 3.

Показатель	Группа контроля, n=39	Группа лечения, n=40	p
Креатинин (исходный уровень), Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мкмоль/л)	80 [72-94]	77 [70-94]	0,550
Гликированный гемоглобин, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (%)	6 [6-7]	6 [5-7]	0,733
<b>МР-характеристики ЛЖ</b>			
ФВ ЛЖ, M ± SD (%)	51 ± 8	50 ± 9	0,665
иКДО ЛЖ, M ± SD (мл/м <sup>2</sup> )	79 ± 16	78 ± 18	0,748
иКСО ЛЖ, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (мл/м <sup>2</sup> )	39 [30-44]	39 [29-46]	0,919
Время нативного T1- картирования сохранного миокарда, M ± SD (мс)	1024 ± 37	1018 ± 37	0,547
Время нативного T1- картирования инфарктной зоны, M ± SD (мс)	1268 ± 66	1258 ± 78	0,551
Время постконтрастного T1- картирования сохранного миокарда, M ± SD (мс)	457 ± 56	488 ± 65	<b>0,038*</b>
Время постконтрастного T1- картирования инфарктной зоны, M ± SD (мс)	319 ± 68	332 ± 74	0,463
ФВО сохранного миокарда, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (%)	24 [23-27]	26 [23-28]	0,204
ФВО инфарктной зоны, Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ] (%)	50 [39-60]	56 [47-61]	0,097
Наличие МСО, n (%)	7 (50,0)	7 (50,0)	1,000

Продолжение таблицы 3.

<b>Показатель</b>	<b>Группа контроля, n=39</b>	<b>Группа лечения, n=40</b>	<b>p</b>
Масса инфарктной зоны, Ме [Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ] (г)	14 [10-19]	16 [8-22]	0,920
Масса гетерогенной зоны, M ± SD (г)	22 ± 8	22 ± 8	0,753
Размер инфаркта, M ± SD (г)	40 ± 17	38 ± 15	0,637
Масса зоны отека, M ± SD (г)	53 ± 30	61 ± 24	0,191
<b>Лекарственная терапия</b>			
иАПФ/БРА, n (%)	35 (52,2)	32 (47,8)	0,348
Сакубитрил/валсартан, n (%)	0 (0,0)	3 (100,0)	0,241
Бета-блокаторы, n (%)	31 (48,4)	33 (51,6)	0,781
АМКР, n (%)	5 (35,7)	9 (64,3)	0,378
Статины, n (%)	37 (50)	37 (50,0)	1,0
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	34 (48,6)	36 (51,4)	0,737
Клопидогрел, n (%)	4 (36,4)	7 (63,6)	0,518
Тикагрелор, n (%)	29 (50,0)	29 (50,0)	0,852
Прасугрел, n (%)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,432

\*– различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 4. – Основные клинические и лабораторные характеристики пациентов с острым инфарктом миокарда и диабетом и без диабета

Показатель		Пациенты с СД	п	Пациенты без СД	п	р*
Возраст, SD (лет)		62 ± 10	50	60 ± 9	49	0,306
Пол	Мужской, n (%)	31 (44,3)	50	39 (55,7)	49	0,054
	Женский, n (%)	19 (65,5)		10 (34,5)		
Время от начала симптомов до ЧКВ, Ме (мин)		240 [165 – 390]	45	230 [155 – 336]	47	0,392
ИМТ, Ме (кг/м <sup>2</sup> )		30 ± 4	50	27 ± 4	49	< 0,001
Инфаркт- связанная артерия, n (%)	ПНА	22 (44)	50	28 (56)	49	0,192
	ИМА	-		1 (100)		
	ОА	11 (73,3)		4 (26,7)		
	ПКА	17 (53,1)		15 (46,9)		
	Ствол ЛКА	-		1 (100)		
Окклюзия ИСА, n (%)		37 (54,4)	50	31 (45,6)	49	0,250
Трехсосудистое поражение КА, n (%)		28 (51,9)	50	26 (48,1)	49	0,769
Блокаторы Пв/Ша рецепторов, n (%)		3 (37,5)	50	5 (62,5)	49	0,487
ХОБЛ, n (%)		2 (50,0)	50	2 (50,0)	49	1,000
ПИКС, n (%)		6 (85,7)	50	1 (14,3)	49	0,112
Анамнез ИБС, n (%)		10 (83,3)	50	2 (16,7)	49	<b>0,028</b>
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)		5 (41,7)	50	7 (58,3)	46	0,554
АГ, n (%)		40 (55,6)	50	32 (44,4)	50	0,101

Продолжение таблицы 3.

Показатель	Пациенты с СД	n	Пациенты без СД	n	p*
ФП, n (%)	6 (60,0)	50	4 (40,0)	49	0,741
ХСН, n (%)	1 (50,0)	50	1 (50,0)	49	1,000
Курение, n (%)	15 (39,5)	48	23 (60,5)	49	0,114
СКФ, Ме (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	88 [64 – 98]	47	88 [72 – 95]	49	0,605
BNP, Ме (пг/мл)	169 [92 – 246]	49	122 [82 – 223]	49	0,175
Гликированный гемоглобин, Ме (%)	8 [7 – 9]	45	6 [5 – 6]	49	<b>&lt; 0,001</b>

\*– различия показателей статистически значимы (p<0,05)