

ВЛИЯНИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

Китьян С.А., Ташматова Г.А.

Андижанский государственный медицинский институт.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.1512863>

Аннотация: Глифлозины снижает риск развития сердечной недостаточности (СН) у больных сахарным диабетом, и было показано, что он улучшает прогноз пациентов с СН во всех диапазонах фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) за счет предотвращения декомпенсации СН и сердечно-сосудистой смерти[1]. В связи с этим возникает вопрос о том, какие еще механизмы лежат в основе этих эффектов, помимо ингибирования натрий-глюкозного котранспортера . Влияние глифлозина на ремоделирование сердца, оцениваемое с помощью визуализации и связанных с ними биомаркеров, остается неопределенным, при этом количество исследований с участием пациентов с СН и противоречивые результаты в основном сосредоточены на пациентах с сахарным диабетом и сниженной ФВЛЖ [2,3]. независимо от ФВЛЖ. Неблагоприятное ремоделирование миокарда, поражающее левый желудочек, является ключевым фактором в прогрессировании СН, и современные хорошо установленные фенотипы СН основаны на ФВЛЖ. Тем не менее, другие соответствующие игроки получили меньше внимания, такие как левое предсердие. Действительно, левое предсердие играет решающую роль в сердечной функции, особенно в наполнении левого желудочка (ЛЖ) во время диастолы. Кроме того, дисфункция предсердий может напрямую привести к застою в легких. Ремоделирование левого предсердия (ЛП) происходит при СН независимо от степени систолической дисфункции ЛЖ и может наблюдаться при наличии сохраненной или сниженной ЛЖ [4,5] Геометрия левого предсердия является предиктором развития СН у пациентов с высоким риском,[5] и неизменно связана с более высокими показателями госпитализации и смертности у пациентов с СН[6,7]. В результате, заболевание предсердий стало важным понятием, которое было выделено в самых последних рекомендациях по СН от Европейского общества кардиологов (ESC)[8]. Целью данного исследования было изучение влияния глифлозины на параметры ремоделирования сердца, в частности ремоделирования ЛП, у пациентов с СН независимо от их ФВЛЖ.

Ключевые слова: Глифлозин, сердечная недостаточность, ремоделирование сердца, дисфункция предсердий

EFFECT OF GLIFLOZINS ON CARDIAC REMODELING

Kityan S.A., Tashmatova G.A.

Andijan State Medical Institute.

Abstract: Gliflozin inhibitors reduce the risk of heart failure (HF) in diabetic patients, and it has been shown to improve the prognosis of HF patients in all ranges of the left ventricular ejection fraction (LVEF), preventing HF decompensation and cardiovascular death. [1] This raises the question of what other mechanisms underlie these effects beyond inhibition of the sodium-glucose cotransporter2. The effect of gliflozins on cardiac remodeling, as assessed by imaging and associated biomarkers, remains unclear, with the number of studies involving HF patients and conflicting results mainly focusing on patients with diabetes mellitus and reduced LVEF. [2,3] Indeed, there is no data to support the direct effect of gliflozins on cardiac geometry, function, and biomarkers in the presence of HF, independent of LVEF. Adverse myocardial remodeling affecting the left ventricle is a key factor in the progression of HF, and current well-established

HF phenotypes are based on LVEF. However, other relevant players received less attention, such as the left atrium. Indeed, the left atrium plays a crucial role in cardiac function, especially in filling the left ventricle (LV) during diastole. In addition, atrial dysfunction can directly lead to congestion in the lungs. Left atrium (LP) remodeling occurs in HF regardless of the degree of LV systolic dysfunction and may be observed in the presence of retained or reduced LV. [4,5] Left atrial geometry is a predictor of the development of HF in high-risk patients,[4] and is consistently associated with higher rates of hospitalization and mortality in patients with HF.[6,7] As a result, Atrial disease has become an important concept that has been highlighted in the latest HF guidelines from the European Society of Cardiology (ESC). [20] The aim of this study was to investigate the effect of gliflozins on cardiac remodeling parameters, in particular LP remodeling, in patients with HF regardless of their LVEF.

Keywords: Gliflozins, heart failure, cardiac remodeling, systolic dysfunction.

МЕТОДИКА

Дизайн исследования представляет собой многоцентровое, одногрупповое, открытое, проспективное и интервенционное исследование, специально разработанное для оценки влияния глифлозины на параметры ремоделирования сердца в течение 6 месяцев у стабильных пациентов с хронической СН независимо от ФВЛЖ

Исследуемая популяция включала стабильных пациентов с установленным диагнозом хронической СН и получавших оптимизированную терапию в течение не менее 1 месяца, за исключением того, что они не принимали глифлозины или любой другой глифлозины на момент скрининга. Субъекты, подходящие для включения в это исследование, должны соответствовать всем следующим критериям: возраст >18 лет; предыдущий диагноз СН, по крайней мере, одна госпитализация по поводу СН в любое время; Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA) класс I–IV; ФВЛЖ (эхокардиограмма или магнитно-резонансная томография сердца) доступна в течение последних 12 месяцев до включения в исследование; лечение в соответствии с современными рекомендациями и стабильными дозами пероральных петлевых диуретиков в течение не менее 4 недель; N-концевой про-В-тип натрийуретического пептида (NT-proBNP) >600 пг/мл при скрининге (≥ 400 пг/мл при госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 месяцев; ≥ 900 пг/мл при сопутствующей фибрилляции предсердий при скрининге, независимо от времени до последней госпитализации с СН). Среди критериев исключения были: назначение глифлозины в любое время в течение предыдущих 6 месяцев; диагностика сахарного диабета 1 типа; любое ухудшение эпизода СН, с госпитализацией или без нее, в течение 4 недель до включения в исследование; наличие при скрининге расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² или симптоматическая гипотензия, или систолическое артериальное давление <95 мм рт.ст.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 162 пациента (64,2% мужчин) со средним возрастом $70,5 \pm 10,6$ лет (40% >75 лет). Блок-схема исследования представлена в онлайн-приложении. Среди клинических характеристик 43% имели постоянную фибрилляцию предсердий, 36% имели ишемическую болезнь сердца, 22% были диабетиками и большинство пациентов относились ко II классу NYHA (80%) на исходном уровне. В качестве предварительно определенных критериев включения все пациенты имели предыдущую госпитализацию по поводу СН, при этом медиана времени с момента

последней госпитализации составила 1,2 года. Характеристики пациентов различались между группами СН со сниженной фракцией выброса (СНрФВ) и ФВЛЖ >40%, как и ожидалось. Пациенты в группе HFrEF имели более высокие показатели мужского пола и ишемической болезни, в то время как пациенты в группе ФВЛЖ >40% были старше и имели более высокие показатели артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и клапанных заболеваний. Пациенты, включенные в исследование, получали оптимизированную терапию с высокой приверженностью к лечению СНрФВ, направленному на рекомендации. В частности, 94% пациентов принимали бета-блокаторы и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (или ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина), а 87% — антагонисты минералокортикоидных рецепторов. По аналитическим параметрам различий обнаружено не было. А с более ранним ответом с точки зрения объемов через 30 дней. Через 180 дней наблюдалось достоверное снижение индекса массы ЛЖ (−13,9% [95% ДИ −18,7, −8,7], $p < 0,001$). Уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ (−8,0% [95% ДИ −11,6, −4,2], $p < 0,001$) и конечного систолического объема ЛЖ (−11,9% [95% ДИ −16,7, −6,8], $p < 0,001$) через 180 дней ассоциировалось с улучшением ФВЛЖ (5,0% [95% ДИ 0,2–9,9], $p = 0,040$) и общей продольной деформации (8,9% [95% ДИ 0,6–17,9], $p = 0,036$). Несмотря на то, что не наблюдалось никаких изменений в давлении допплеровского наполнения, концентрации NT-proBNP показали тенденцию к раннему снижению через 30 дней (−8,3% [95% ДИ −16,6; 0,7], $p = 0,070$), которые достигли значимости через 180 дней (−18,2% [95% ДИ −27,1, −8,2], $p < 0,001$). Концентрации Hs-TnT были стабильными на протяжении всех посещений исследования (исходный уровень по сравнению с 180 днями: 1,2% [95% ДИ −4,2; 6,9], $p = 0,667$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевым выводом исследования было то, что глифлозины оказывает аналогичное положительное влияние на геометрию и функцию LA у пациентов с хронической СН, независимо от фенотипов на основе ФВЛЖ. Даже после учета более высоких показателей постоянной фибрилляции предсердий у пациентов с ФВЛЖ >40%, этот результат оставался стабильным. Тем не менее, стоит отметить, что исследуемая популяция имела длительную хроническую СН и хорошо оптимизированное лечение, тем не менее, значительная часть пациентов (42%) имела сильно расширенные левые предсердия и были затронуты все оцененные параметры ЛП, что указывает на установленное заболевание ЛП. Связь между левым предсердием и прогрессированием СН неясна. Заболевание ЛП может способствовать развитию СН независимо от ФВЛЖ, или оно может просто отражать пассивную роль в СН, представляя собой хронизацию повышенного давления ЛЖ по всему спектру ФВЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение глифлозины у стабильно выходящих пациентов с хронической СН и оптимизированной терапии приводит к глобальному обратному ремоделированию структуры сердца, включая уменьшение объемов ЛП и улучшение геометрии левого желудочка

Литература.

1. Джунд П.С., Кондо Т., Батт Дж.Х., Дохерти К.Ф., Клаггетт Б.Л., Десаи А.С. и др. Дапаглифлозин в диапазоне фракции выброса у пациентов с сердечной недостаточностью: объединенный метаанализ DAPA-HF и DELIVER на уровне пациента. *Nat Med.* 2022 год; 28: 1956–1964.
2. Ли М.М., Бруксбэнк К.Дж., Уэзералл К., Мангион К., Родити Г., Кэмпбелл Р.Т. и др. Влияние эмпаглифлозина на объемы левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, или преддиабетом, и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (SUGAR-DM-HF). *Циркуляция.* 2021 год; 143: 516–525
3. Нассиф М.Э., Виндзор С., Танг Ф., Харитон Ю., Хусейн М., Инзукки С., и др. Влияние дапаглифлозина на биомаркеры, симптомы и функциональное состояние у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. *Циркуляция.* 2019 г.; 140: 1463–1476.
4. Фанг Ф., Ли А., Ю С.М. Функция левого предсердия при сердечной недостаточности с нарушением и сохранением фракции выброса. *Curr Opin Cardiol.* 2014 г.; 29: 430–436
5. Меленовский В., Хван С.Д., Редфилд М.М., Закери Р., Лин Г., Борлоуг Б.А. Ремоделирование и функция левого предсердия при прогрессирующей сердечной недостаточности с сохранением или уменьшением фракции выброса. *Сердечная недостаточность.* 2015 г.; 8: 295–303.
6. Бисбаль Ф., Баранчук А., Браунвальд Э., Байес де Луна А., Байес-Генис А. Недостаточность предсердий как клиническая единица: тема недели обзора JACC. *J Am Coll Cardiol.* 2020 год; 75: 222–232.
7. Байес-Генис А., Васкес Р., Пуч Т., Фернандес-Паломек С., Фабрегат Дж., Бардаджи А., и др., Группа по изучению музыки. Увеличение левого предсердия и NT-proBNP как предикторы внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. *Eur J Сердечная недостаточность.* 2007 г.; 9: 802—807
8. МакДонах Т.А., Метра М., Адамо М., Гарднер Р.С., Баумбах А., Бём М., и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 года: Разработано Целевой группой по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC). При специальном участии Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) ESC. *Eur J Сердечная недостаточность.* 2022 год; 24: 4–131.