

УДК 616.127-005.8:616379-008.64

Співак Юлія Анатоліївна аспірант кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, тел.: (066) 333-80-59, <https://orcid.org/0000-0002-4833-6510>.

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПОЄДНАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Анотація. Протягом останнього десятиліття суттєво виріс внесок у діагностику та лікування серцевої недостатності та інфаркту міокарда, на перебіг та наслідки яких впливає коморбідна патологія, а саме метаболічні порушення.

Мета - оцінка ефективності застосування еплеренону, емпагліфлозину та їх комбінації у лікуванні серцевої недостатності пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У дослідження включено 60 осіб, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні інтервенційної кардіології та відділенні ішемічної хвороби серця КП «Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру», Україна. Дослідження, проводилось з вересня 2019 року по грудень 2021 року. Критеріями прийнятності пацієнта були: позитивний тест на тропонін I, підвищення глікозильованого гемоглобіну, діагноз гострого інфаркту міокарда, цукровий діабет 2 типу, фракція викиду ЛШ>40% (Simson), натрійуретичний пептид >300нг/мл. Оптимізація лікування включала призначення до стандартної схеми лікування гострого інфаркту міокарда середньодобової дози еплеренона, емпагліфлозина або їх комбінації. Було сформовано 4 групи в залежності від призначеної терапії. Результати оцінювались через 3 та 6 місяців.

Встановлено достовірне зниження концентрації натрійуретичного пептиду до рівня нижче критичного (< 300 нг/мл) у групі 4 на 2 візиті, а в групах 2 та 3 на 3 візиті. При цьому у групі 1 бажаний рівень досягнуто не було протягом 3 візитів. Аналізуючи отримані дані, виявлено зниження рівня глікованого гемоглобіну у 4 групі пацієнтів, які в поєднанні зі стандартною схемою лікування отримували комбінацію еплеренона та емпагліфлозину. При цьому на 3 візиті достовірні зміни в 4 групі виявлено в порівнянні як з 1 так і з 2 групою дослідження. У групі 4 спостерігалось підвищення фракції викиду лівого шлуночка вже на 2 візиті, у групі 3 – на 3 візиті, а в групах 1 та 2 – зазначені динамічні зміни не були зафіксовані. У хворих 4 групи через

6 місяців лікування показник індекс маси міокарда лівого шлуночка знизився на 23,5% ($p=0,007$), а відносної товщини стінки лівого шлуночка на 12,5% ($p<0,001$). Відносна товщина стінки лівого шлуночка на 6 місяці лікування була найбільшою у хворих 1 групи та достовірно відрізнялась в порівнянні з пацієнтами 1, 2 та 3 груп. Тому індекс маси міокарда лівого шлуночка, відносна товщина стінки лівого шлуночка та фракція викиду повинні бути визначені якомога раніше у хворих з гострим інфарктом міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з метою прогнозування розвитку захворювання та оптимізації лікування.

У пацієнтів з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на фоні гострого інфаркту міокарда за умов поєднання з цукровим діабетом 2 типу застосування в схемі терапії комбінації еплеренону та емпагліфлозину має перевагу відносно впливу на лабораторні та структурно-функціональні показники серця. При коморбідній патології схема лікування, що включає еплеренон та емпагліфлозин сприяє більш виразному зменшенню рівня натрійуретичного пептиду, індекса маси міокарда лівого шлуночка та відносної товщини стінки лівого шлуночка порівняно з хворими, які отримували стандартну схему лікування або один з медикаментозних середників. Зниження активності маркеру біомеханічного стресу натрійуретичного пептиду та збільшення фракції викиду лівого шлуночка на тлі зниження рівня концентрації глікованого гемоглобіну забезпечуює зворотнє ремоделювання міокарда, корекцію систолічної дисфункції ЛШ та вуглеводного обміну.

Ключові слова: серцеві біомаркери, кардіогемодинаміка, серцево-судинна система, гострий коронарний синдром, методи лікування, оптимізація прогнозу, коморбідність.

НДР: «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики». № держреєстрації 0119U102864.

Spivak Yuliia Anatolyivna Postgraduate Student of the Department of Internal Diseases and Emergency Medicine, Poltava State Medical University, Shevchenko St., 23, Poltava, 36011, tel.: (066) 333-80-59, <https://orcid.org/0000-0002-4833-6510>

TREATMENT METHODS FOR HEART FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF MYOCARDIAL INFARCTION IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract. Over the past decade, the contribution to the diagnosis and treatment of heart failure and acute myocardial infarction, the course and

consequences of which are influenced by comorbid pathology, in particular metabolic disorders, has increased significantly.

THE STUDY WAS AIMED. Evaluation of the efficiency of eplerenone, empagliflozin and their combination in the treatment of heart failure in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus.

In the research were included 60 patients, who were on inpatient treatment in the Department of Interventional Cardiology and the Department of CHD at the Municipal Enterprise "Poltava Regional Clinical Medical Cardiovascular Center of the Poltava Regional Council". The study was conducted from September 2019 to December 2021. Patient eligibility criteria were: positive troponin I test, elevated glycosylated hemoglobin, diagnosis of acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, ejection fraction LV >40% (Simpson), natriuretic peptide >300pg/ml. Treatment optimization included the addition of an average daily dose of eplerenone, empagliflozin or their combination. There were 4 groups formed in dependence on the prescribed therapy. The results were evaluated after 3 and 6 months.

There was a significant decrease of natriuretic peptide concentration to below the critical level (<300 pg/ml) in group 4 at second visit, and in groups 2 and 3 at third visit. However, in group 1, the desired level was not achieved within 3 visits. Analysing the data obtained, a decrease in the level of glycated haemoglobin was found in patients in the group number 4, who received a combination of eplerenone and empagliflozin in combination with a standard treatment scheme. Meanwhile, at the 3rd visit, significant changes in the 4th group were detected in comparison with both the 1st and 2nd groups of the study. In the group number, an increase in left ventricular ejection fraction was observed already at the second visit, in the group number 3 - at the third visit, and in groups 1 and 2, the above dynamic changes were not recorded. Patients in group 4 had a 23.5% decrease in left ventricular myocardial mass index ($p=0.007$) and a 12.5% decrease in relative left ventricular wall thickness ($p<0.001$) after 6 months of treatment. The relative thickness of the left ventricular wall was greatest in patients of group 1 at 6 months of treatment and was significantly different compared with patients of groups 1, 2 and 3. That is why left ventricular myocardial mass index, relative left ventricular wall thickness and ejection fraction should be determined as early as possible in patients with acute myocardial infarction complicated by acute heart failure in combination with type 2 diabetes mellitus for predicting disease progression and optimising treatment.

In patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction against the background of acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes mellitus, the use of a combination of eplerenone and empagliflozin in the treatment scheme has an advantage on the effect on laboratory and structure-functional parameters of the heart. In comorbidities, a treatment scheme including eplerenone and empagliflozin promotes a more pronounced reduction of natriuretic peptide, left ventricular myocardial mass index, and relative wall thickness left ventricular compared with patients receiving a standard treatment scheme or one of

the medications. Reducing the activity of the biomechanical stress marker natriuretic peptide and increasing left ventricular ejection fraction against the background of a decreasing concentration of glycosylated hemoglobin provides reverse myocardial remodeling, correction of LV systolic dysfunction and carbohydrate metabolism.

Keywords: cardiac biomarkers, cardiohemodynamics, cardiovascular system, acute coronary syndrome, treatment methods, optimization of the prognosis, comorbidity.

Постановка проблеми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає лідируюче місце серед захворювань серцево-судинної системи (ССС) в усьому світі. Особливої уваги заслуговує гострий інфаркт міокарда (ГІМ), летальність якого складає 7-8 % від серцевої смертності [7]. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) являється фактором, що визначає несприятливий перебіг ІХС. За даними International Diabetes Federation (IDF) в світі численність хворих на ЦД2 складає близько 415 млн. [1].

Протягом останнього десятиліття суттєво виріс внесок у діагностику та лікування серцевої недостатності (СН) та ГІМ, на перебіг та наслідки яких впливає коморбідна патологія, а саме метаболічні порушення [4, 5]. СН є найбільш поширеним термінальним синдромом з усіх захворювань ССС, а її декомпенсація розглядається як основна причина смерті серед кардіологічних хворих. З іншого боку, ЦД2 є не тільки одним з найбільш розповсюджених захворювань у світі, а й вагомим фактором ризику для розвитку СН [2,4].

Асоціація цих патологій істотно взаємообтяжує перебіг кожної з них та являється основною глобальною проблемою охорони здоров'я, а вивчення процесів розвитку і прогресування СН у хворих на ГІМ з ЦД2 є актуальним питанням сучасної медицини. Гостроту проблеми визначає не лише значне поширення ускладнень, а й швидкий їх розвиток, які призводять до інвалідизації та смерті хворих [3]. На теперішній час як в Україні та і у всьому світі актуальним залишається питання про пошук та виділення гемодинамічних показників, які мають предикторне значення у розвитку СН хворих на ГІМ з супутнім ЦД2, як в гострому так і післяінфарктному періоді.

Натрійуретичний пептид В-типу (BNP) є одним з найбільш перспективних біомаркерів для клінічного застосування хворих з проявами СН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (СН зі знижФВ). В даний час дослідження рівня BNP внесене до всіх клінічних рекомендацій з діагностики та лікування пацієнтів з СН зі знижФВ. Було продемонстровано, що їх значення при гострій СН та хронічній СН значно різняться, при цьому рівень BNP <300 пг/мл повністю виключає наявність гострої СН [3,13]. Однак відсутність стандартизації методики використання BNP у клінічних дослідженнях створює труднощі в інтерпретації результатів та у розробці подальших практичних рекомендацій, що потребує подальшого вдосконалення та розробки методів використання BNP в реальній клінічній практиці.

Емпагліфлозин – специфічний інгібітор натрій залежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (SGLT2), який є представником нового перспективного класу препаратів, що знижують рівень глюкози, незалежно від інсуліну та має кардіозахисний потенціал [12].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) широко використовуються при СН зі знизФВ, однак для пацієнтів зі СН зі зберФВ немає чітких рекомендацій щодо його використання при збереженій ФВ ЛШ. Застосування АМКР може бути рекомендоване для зниження фіброзу та компенсації інших плейотропних ефектів [14], але на сьогодні немає заснованих на доказовій медицині чітких даних щодо їх його ефективності.

Аналіз останніх досліджень і публікацій: СН є глобальною проблемою охорони здоров'я усіх країн світу через зростання тривалості життя хворих з кардіальною патологією. Найважливішою причиною розвитку СН поряд з ГІМ являється ЦД2 [1,3]. Сучасні технології медичної допомоги пацієнтам з ГІМ знижують летальність та збільшують тривалість життя, при цьому виживання таких хворих пов'язане зі ризиком розвитку СН [2]. Висока захворюваність на СН вимагає ранньої діагностики (особливо це стосується СН зі зберФВ ЛШ) та розробки ефективних стратегій лікування особливо це стосується пацієнтів з коморбідною патологією [4].

Інтенсифікація глікемічної терапії у широких дослідженнях (ADVANCE, ACCORD, UKPDS) призводила до невеликого зниження ризику розвитку ГІМ, але не вплинула на можливість госпіталізації з приводу СН і навіть на смертність [1, 6, 3]. Таким чином, гостро стояло питання про розробку нових груп протидіабетичних засобів зі сприятливим кардіологічним профілем, якими стала група інгібіторів SGLT2, та його представником емпагліфлазином. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME емпагліфлозин перший інгібітором SGLT2, який показав зниження серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу СН [4]. Очевидно, що позитивну дію інгібіторів SGLT2 на ССС не можна пояснити лише їх цукрознижуючим ефектом. Унікальні властивості гліфлозинів пояснюються як метаболічні так і гемодинамічні механізми, що дозволяють їм впливати на основні патогенетичні порушення при СН.

На теперішній час залишається відкритим питання про пошук та виділення гемодинамічних показників, які являються предикторами розвитку та прогресування СН у пацієнтів з ГІМ та супутнім ЦД2. Застосовуються нові медикаментозні схеми з метою впливу на міокардіальне ремодулювання у цієї категорії пацієнтів.

ЦД2 не можна розцінювати як самостійне захворювання, а при наявності захворювань ССС вкрай необхідне раннє виявлення факторів ризику, які в подальшому запускають каскад патофізіологічних процесів процесів і в кінцевому призводять прогресування СН. В дослідженні ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled

Evaluation trial) збільшення HbA_{1c} на 1% (початковий рівень HbA_{1c} від 6,5%) удвічі підвищувало ризик мікросудинних ускладнень, а при вихідному рівні HbA_{1c} від 7% та вище зростав ризик розвитку макросудинних захворювань на 38% [1, 6], що вказує вкрай важливий контроль глікемії в цій категорії пацієнтів.

BNP є біомаркером для діагностичних і прогностичних цілей СН. Це пов'язано з тим, що BNP секретується в шлуночках серця, безпосередньо відображаючи навантаження на міокард. Зокрема, BNP більш точно відображає міокардіальну напругу в стінці ЛШ [11, 13]. Разом з тим BNP не входить до обов'язкових методів обстеження пацієнтів з підозрою на СН при зберФВ ЛШ [2, 14]. При цьому підвищення концентрації BNP може виявляти пацієнтів з високим ризиком навіть при відсутності симптомів СН.

Незважаючи на значні успіхи в терапії, досягнуті впродовж останнього десятиріччя, смертність хворих СН та супутнім ЦД2, як при ГІМ так і в післяінфартному періоді залишається досить високою, що спонукає до пошуку нових підходів до оптимізації ранньої діагностики та лікування таких коморбідних пацієнтів.

Мета – оцінка ефективності застосування еплеренону, емпагліфлозину та їх комбінації у лікуванні серцевої недостатності пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2 типу.

Виклад основного матеріалу. У дослідження було включено 60 осіб, чоловічої та жіночої статі, у віці: Ме 65 (56;74) років, що знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні інтервенційної кардіології та відділенні ІХС на базі КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради», Україна, з діагнозом ГІМ, що ускладнений СН зі зберФВ ЛШ та супутнім ЦД2.

Проведено відкрите рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, в якому порівнювали клінічні ефекти еплеренона, емпагліфлозина та їх комбінації порівняно зі стандартною терапією з моменту ГІМ та спостерігали їх протягом 6 місяців в період з вересня 2019 року по грудень 2021 року. Критеріями прийнятності пацієнта були: позитивний тест на тропонін I, підвищення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), BNP > 300 пг/мл діагноз ГІМ, ЦД2, ФВ ЛШ (Simson) >40 % на основі проведенної ехокардіографії (ЕхоКГ).

Таким чином включені в дослідження хворі мали ГІМ супутній ЦД2 та гостру СН зі зберФВ ЛШ. Діагноз встановлювався з урахуванням чинного Міжнародного класифікатора хвороб 10 перегляду. Обстеження й лікування хворих проводилось згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 455 від 02.07.2014 року та № 1936 від 14.09.2021 року), Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ЦД2 (Наказ МОЗ України

№ 1118 від 21 грудня 2012 року) та Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) [8, 9, 10]. Встановлення діагнозу та лікування СН виконане згідно рекомендації ESC та American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) з діагностики та лікування СН [2, 3]. Клас гострої СН визначали за класифікацією Killip-Kimbal. У 20 % (n=12) хворих діагностовано Killip I, у 48 % (n=29) Killip II, у 32 % (n=19) Killip III. Тривалість ЦД2 в групах склала: Ме 4,5 (0;9) років.

До дослідження не включались хворі з міокардитами, вторинною артеріальною гіпертензією, фібриляцією чи тріпотінням передсердь; дилатаційною, гіпертрофічною та вторинною кардіопатією, Killip IV, автоімунними, гематологічними захворюваннями, психічними розладами та вираженими психологічними проблемами, з ендокринною патологією (крім хворих ЦД2), хворі з гострою нирковою та печінковою недостатністю, агонуючі та онкологічні хворі та пацієнти які отримали системну тромболітичну терапію.

Пацієнти випадковим чином були розподілені відповідно до типу обраного методу лікування на 4 групи:

1 група (n=15) – пацієнти з ГІМ, що ускладнений СН та супутнім ЦД2, які отримували стандартну терапію (СТ);

2 група (n=15) – пацієнти з ГІМ, що ускладнений СН та супутнім ЦД2, які отримували СТ у поєднанні з еплереноном (ЕП);

3 група (n=15) – пацієнти з ГІМ, що ускладнений СН та супутнім ЦД2, які отримували СТ у поєднанні з емпагліфлозином (ЕМ);

4 група (n=15) – пацієнти з ГІМ, що ускладнений СН та супутнім ЦД 2 типу, які отримували СТ у поєднанні комбінації ЕП та ЕМ.

В ході дослідження були проаналізовані клініко-лабораторні та структурно-функціональні показники у хворих. Під час першого візиту (до 7 днів з моменту госпіталізації) проводили комплексний клінічний огляд, оцінка ССС, ЕхоКГ з визначенням структурно-функціонального стану серця та взято кров для визначення рівня BNP та HbA_{1c}. В обраних підгрупах додатково було призначено один з лікарських засобів: еплеренон, емпагліфлозин або їх комбінацію. На другому візиті, через 3 місяці після ГІМ та третьому візиті, через 6 місяців після ГІМ пацієнтам було повторно проведено вищезазначені діагностичні процедури.

Згідно з рекомендаціями ESC та Наказами МОЗ України № 455; № 1936 для лікування ГІМ використовувалася стандартна терапія [7, 8, 10], яка включала: двокомпонентну антитромбоцитарну терапію, низькомолекулярні гепарини, статини, вазодилататори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II та бета-адреноблокатори. 86,7 % (n=52) хворим було проведене ургентне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) зі стентуванням інфаркт залежної судини, у 13,3 % (n=8). ПКВ не проводилась у випадку відмови хворим, або наявності протипоказань.

Відповідно до рекомендацій IDF та наказу МОЗ України № 1118 від 21 грудня 2012 року [9] ЦД2 лікували інсуліном короткої дії підшкірно та дієтотерапією, а в післяінфарктному періоді пацієнти отримували метформін.

Оптимізація лікування включала в себе призначення до стандартної схеми лікування ГІМ АМКР - еплеренона, у дозі 25 мг 1 раз на добу; «Еплетор» табл. 25 мг № 30, виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, інгібітора SGLT2 – емпагліфлозіна, у дозі 10 мг 1 раз на добу; «Джардінс» табл 10 мг №30, виробник Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany або їх комбінації.

Статистичний аналіз проводили за допомогою IBM SPSS Statistic v.26.0 (IBM inc., USA). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Кількісні показники представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки (m). Для порівняння кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Бонферроні. Порівняння показників у динаміці проводилося з використанням однофакторного дисперсійного аналізу для повторних вимірювань з поправкою Бонферроні. Критичним вважали р-значення менше 0.05.

Порівняльна оцінка динаміки змін HbA1c у пацієнтів досліджуваних груп під впливом різних медикаментозних схем протягом 3 візитів представлено у табл.1.

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика концентрації глікозильованого гемоглобіну в крові пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які отримували різні схеми лікування.

Показник	Групи				
	Візит	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)	4 (n=15)
HbA1c, %	1	7,4±0,4	7,6±0,4	7,5±0,4	7,5±0,3
	2	6,9±0,3	6,8±0,4	6,6±0,2	6,4±0,3 ($p_7=0,02$)
	3	6,7±0,2	6,6±0,3	6,5±0,3	5,7±0,2 ($p_3=0,001; p_5=0,02;$ $p_9<0,001$)

Примітка: p_1 - оцінка достовірності між 1 та 2 групою; p_2 - оцінка достовірності між 1 та 3 групою; p_3 - оцінка достовірності між 1 та 4 групою; p_4 - оцінка достовірності між 2 та 3 групою; p_5 - оцінка достовірності між 2 та 4 групою; p_6 - оцінка достовірності між 3 та 4 групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 візитом; p_8 - оцінка достовірності між 2 та 3 візитом; p_9 - оцінка достовірності між 1 та 3 візитом.

Встановлено, що під час 3 візиту у 1 групі хворих показник HbA1c був значуще вищим на 14,9 % ($p_3=0,001$) порівняно з групою 4. У 2 групі на 3 візиті відповідний показник більший на 13,6 % ($p_5=0,02$) порівняно з 4 групою хворих. При цьому виявлено тенденцію до зниження HbA1c у групах 1, 2 та 3 протягом усього періоду дослідження, однак середнє значення його концентрації на жодному з візитів при порівнянні їх між собою не продемонструвала статистично значущих відмінностей. У групі 4 виявлено достовірне зниження вмісту HbA1c на 14,7 % ($p_7=0,02$) вже на 2 візиті порівняно з 1 візитом, а на 3 візиті його рівень зменшився на 24 % ($p_9<0,001$) порівняно з 1 візитом.

Призначення комбінації інгібітора SGLT2 (емпагліфлозин) та АМКР (еплеренон) в доповнення до базової схеми лікування пацієнтів з ГІМ, ускладненим СН з супутнім ЦД2 продемонструвала ефективність даної комбінації препаратів щодо зниження рівня HbA1c починаючи з 3 місяця лікування.

Результати оцінки динаміки ступеню вираженості СН за даними оцінки біомаркеру BNP у досліджуваних групах наведено у табл.2.

Таблиця 2.

Порівняльна характеристика концентрації натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які отримували різні медикаментозні схеми.

Показник	Групи				
	Візит	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)	4 (n=15)
BNP, пг/мл	1	428,54±26,32	419,13±12,79	431,87±15,91	424,94±22,38
	2	437,28±13,52	401,73±15,20	363,74±18,05 ($p_2=0,003$; $p_7=0,009$)	286,53±17,95 ($p_3<0,001$; $p_5<0,001$; $p_6=0,005$; $p_7<0,001$)
	3	413,45±20,06	277,84±15,13 ($p_1<0,001$; $p_8<0,001$; $p_9<0,001$)	291,25±28,28 ($p_2=0,002$; $p_8=0,04$; $p_9<0,001$)	258,64±22,96 ($p_3<0,001$; $p_9<0,001$)

Примітка: p_1 - оцінка достовірності між 1 та 2 групою; p_2 - оцінка достовірності між 1 та 3 групою; p_3 - оцінка достовірності між 1 та 4 групою; p_4 - оцінка достовірності між 2 та 3 групою; p_5 - оцінка достовірності між 2 та 4 групою; p_6 - оцінка достовірності між 3 та 4 групою; p_7 - оцінка достовірності між 1 та 2 візитом; p_8 - оцінка достовірності між 2 та 3 візитом; p_9 - оцінка достовірності між 1 та 3 візитом.

Підвищення BNP у хворих на ГІМ з ЦД2 на 1 візиті підтверджує наявність гострої СН, яка залежить від ступеню ураження кардіоміоцитів, впливаючи на показник BNP. У групі 4 під час 2 візиту виявлено нижчий вміст BNP на 34,5 % порівняно з групою 1 ($p_3 < 0,001$), на 28,7 % порівняно з групою 2 ($p_5 < 0,001$) та на 21,2% порівняно з групою 3 ($p_6 = 0,005$). При цьому на 2 візиті виявлено значиме зниження рівня BNP на 16,8 % у 3 групі порівняно з 1 групою ($p_2 = 0,003$). При порівнянні експерсії показника BNP на 3 візиті виявлено значне його зниження в 2 групі хворих на 32,8 % ($p_1 < 0,001$), у 3 групі – 29,6 % ($p_2 = 0,002$) та у 4 групі хворих на 37,4 % ($p_3 < 0,001$), відповідно, в порівнянні з хворими 1 групи.

У групі 2 було виявлено зниження концентрації BNP нижче порогового рівня для СН на 3 візиті, що достовірно відрізнявся на 33,7 % ($p_9 < 0,001$) від вихідного показника на 1 візиті, однак не продемонстрував статистично значущих відмінностей від візиту 2 ($p_7 > 0,05$). При цьому виявлено достовірну різницю та зменшення значення BNP на 30,8 % ($p_8 < 0,001$) на 3 візиті в порівнянні з 1 візитом. У групі 3 спостерігалася аналогічна тенденція із зменшенням вмісту BNP до 3 візиту на 32,6 % ($p_9 < 0,001$) в порівнянні з 1 візитом та на 19,9 % ($p_8 = 0,04$) в порівнянні 3 з 2 візитами, при цьому статистично значущі відмінності між показниками 2 та 3 груп на 2 візиті вказують на більш ранній початок відновлення пацієнтів у групі 3. У пацієнтів групи 4 встановлено зниження показника BNP нижче рівня порогового для СН вже на 2 візиті, де показник зменшився на 32,6 % ($p_7 < 0,001$) в порівнянні з 1 візитом та зафіксовано його подальше зниження на 39,1 % ($p_9 < 0,001$) до настання 3 візиту. При цьому у групі 1 не спостерігалася статистично значущих змін концентрації BNP між 3 візитами.

Аналіз даних досліджуваних груп по візитах підтверджує висновки, що застосування комбінації еплеренона та емпагліфлозину в схемі лікування хворих на ГІМ ускладненим СН з супутнім ЦД2 призводить до зниження рівня BNP в сироватці крові, запобігає прогресуванню СН та знижує ризик ускладнень ССС.

Поєднання АМКР та SGLT2 являється унікальною комбінацією, що дозволяє запобігти прогресуванню СН та ЦД2, підтверджуючи дані про єдність цих коморбідних захворювань.

Результати ЕхоКГ впродовж всього періоду спостереження представлено в таблиці 3.

Таблиця 3.

Порівняльна характеристика показників ехокардіографії хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, які отримували різні схеми лікування

Показник	Групи				
	Візит	1 (n=15)	2 (n=15)	3 (n=15)	4 (n=15)
ФВ (Simpson), %	1	43,9±1,7	44,2±1,5	44,1±1,6	44,1±1,5
	2	45,1±1,8	46,8±2,0	47,1±2,3	49,5±1,9 ($p_7=0,03$)
	3	43,3±1,5	48,9±2,2 ($p_1=0,04$)	49,8±2,1 ($p_2=0,02$; $p_9=0,04$)	58,5±2,5 ($p_3<0,001$; $p_5=0,008$; $p_6=0,01$; $p_8=0,008$; $p_9<0,001$)
ІММ ЛШ, г/м ²	1	136,6±8,5	134,5±8,3	134,5±8,4	134,1±8,2
	2	126,3±7,8	119,7±7,8	122,1±7,1	113,2±6,6
	3	122,8±8,1	111,9±7,6	112,8±6,8	102,9±6,9 ($p_9=0,007$)
ВТСЛШ	1	0,46±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01	0,48±0,01
	2	0,49±0,02	0,44±0,02	0,45±0,01	0,44±0,01 ($p_3=0,03$)
	3	0,48±0,01	0,42±0,02 ($p_1=0,01$; $p_9=0,03$)	0,44±0,01 ($p_2=0,009$; $p_9=0,04$)	0,42±0,01 ($p_3<0,001$; $p_7=0,009$; $p_9<0,001$)

Примітка: p_1 - оцінка достовірності між 1 та 2 групою; p_2 - оцінка достовірності між 1 та 3 групою; p_3 - оцінка достовірності між 1 та 4 групою; p_4 - оцінка достовірності між 2 та 3 групою; p_5 - оцінка достовірності між 2 та 4 групою; p_6 - оцінка достовірності між 3 та 4 групою; p_7 - оцінка достовірності між 1 та 2 візитом; p_8 - оцінка достовірності між 2 та 3 візитом; p_9 - оцінка достовірності між 1 та 3 візитом.

При порівнянні отриманих даних було виявлено, що на 3 візиті ФВ ЛШ у групі 1 нижча на 12,9 % ($p_1=0,04$) порівняно з групою 2, на 15 % ($p_2=0,02$) порівняно з групою 3 та на 35,1% ($p_3<0,001$) порівняно групою 4. На візиті 3 встановлено підвищення показника ФВ ЛШ на 19,6 % ($p_5=0,008$) у групі 4 в порівнянні з пацієнтами 2 групи та на 17,5 % ($p_6=0,01$) порівняно з 3 групою хворих. При цьому виявлено зростання ФВ ЛШ на 12,9 % у пацієнтів 3 групи на 3 візиті порівняно з 1 візитом. При порівнянні всіх візитів 4 групи виявлено, що на 2 візиті ФВ ЛШ збільшилась на 12,2 % ($p_7=0,03$), а на візиті 3 - 32,7 % ($p_9<0,001$) в порівнянні з 1 візитом. Поряд з цим у 4 групі хворих достовірна різниця показника ФВ ЛШ була виявлена і на 3 візиті, де встановлено

збільшення ФВ ЛШ на 18,2 % ($p_8=0,008$) порівняно з візитом 2. Отже аналізуючи представлені дані, встановлено, що в 4 групі хворих, які отримували стандартну схему лікування з додаванням комбінації еплеренона та емплагліфозину, позитивно вплинуло на динаміку зростання ФВ ЛШ.

Оцінюючи інтегральні параметри ЕхоКС встановлено, що значення показника ІММ ЛШ в пацієнтів 4 групи на 3 візиті було нижчим на 23,3 % ($p_9=0,007$) в порівнянні з 1 візитом. При цьому позитивний регрес значення ІММ ЛШ спостерігався у всіх досліджуваних групах, але отримані дані не продемонстрували статистично значущих відмінностей між ними.

Виявлено, що показник ВТСЛШ проявив тенденцію до зниження протягом усього періоду лікування у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Встановлено зменшення ВТС ЛШ на 2 візиті у хворих 4 групи на 10,2 % ($p_3=0,03$) в порівнянні з 1 групою.

На 3 візиті виявлено вищі показники ВТСЛШ у хворих 1 групи на 12,5 % ($p_1=0,01$) ніж у пацієнтів групи 2, на 8,3 % ($p_2=0,009$) ніж у хворих групи 3 та на 12,5 % ($p_3<0,001$) ніж у групі 4.

Було виявлено, що на 3 візиті у пацієнтів 2 групи ВТСЛШ зменшилась на 10,6 % ($p_9=0,03$) порівняно з візитом 1, а в 3 групі на візиті 3 ВТСЛШ зменшилась на 6,4 % ($p_9=0,04$) порівняно з візитом 1. Поряд з цим у групі 4 на візиті 3 показник ВТСЛШ зменшився на 8,3 % ($p_7=0,009$) порівняно з візитом 2 та на 12,5 % ($p_9<0,001$) порівняно з візитом 1. Таким чином виявлено, що в 4 групі хворих додавання комбінації еплеренона та емплагліфозину, проявили позитивний вплив на більш виражені динамічні зміни ІММ ЛШ та ВТСЛШ протягом періоду лікування. Поєднання АМКР та інгібітора SGLT2 в схемі лікування хворих на ГІМ, ускладненим СН з супутнім ЦД2 здійснюють позитивний вплив на структуру та функцію серця і потенціально знижують ризик ускладнень ССС.

У дослідженні було визначено більшу швидкість динаміки зростання ФВ ЛШ та зменшення ІММЛШ і ВТСЛШ у групі 4 порівняно з групами 1, 2 та 3. Комбінована схема лікування здійснює позитивний вплив на перебіг та наслідки СН в досліджуваній категорії пацієнтів. Рання та тривала терапія забезпечує успіх у попередженні прогресування СН впливаючи на ремодулювання порожнин серця та корекцію вуглеводного обміну у хворих з коморбідною патологією.

Лікування, спрямоване лише на один механізм мультимодальної реакції міокарда не виправдало очікувань, оскільки у кінцевому підсумку успіх лікування забезпечується збалансованим впливом на різні ланки патогенезу. Таким чином, раннє та тривале призначення комбінації еплеренону та емплагліфозину на фоні стандартної схеми лікування ГІМ в поєднанні з СН та супутнім ЦД2 є патогенетично обумовленим.

Висновки. У пацієнтів з СН з зберФВ ЛШ на фоні ГІМ за умов поєднання з ЦД 2 застосування в схемі терапії комбінації еплеренону та

емпагліфлозину має перевагу відносно впливу на лабораторні та структурно-функціональні показники серця. При коморбідній патології схема лікування, що включає еплеренон та емплагліфлозін сприяє більш виразному зменшенню рівня ВНР, ІММ ЛШ, ВТСЛШ порівняно з хворими, які отримували стандартну схему лікування або один з медикаментозних середників. Зниження активності маркера біомеханічного стресу ВНР та збільшення ФВ ЛШ на тлі зниження рівня концентрації НbA1c забезпечує зворотнє ремодулювання міокарда, корекцію систолічної дисфункції ЛШ та вуглеводного обміну.

Література:

1. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, et al. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020 [published correction appears in Indian J Endocrinol Metab. 2020 Jul-Aug;24(4):376]. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(1):1-122. doi:10.4103/ijem.IJEM_225_20.
2. Heidenreich PA, Fonarow GC, Brethett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(11):e000099. doi:10.1161/HCQ.0000000000000099.
3. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-237. doi:10.1002/ehf2.13144
4. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-141. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
5. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2146-2174. doi:10.1002/ehf2.12782.
6. Lee AK, Woodward M, Wang D, et al. The Risks of Cardiovascular Disease and Mortality Following Weight Change in Adults with Diabetes: Results from ADVANCE. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):152-162. doi:10.1210/clinem/dgz045.
7. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37(1):1-34. doi:10.1007/s12928-021-00829-9
8. Nakaz MOZ Ukrainy No. 455 vid 02.07.2014 "Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrennoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST".
9. Nakaz MOZ Ukrainy No. 1118 vid 21 hrudnya 2012 roku "Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy "Tsukrovyy diabet 2 typu".
10. Nakaz MOZ Ukrainy No. 1936 vid 14.09.2021 "Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrennoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST".
11. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14415. Published 2022 Nov 20. doi:10.3390/ijms232214415.
12. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J., Paulus W.J., Komajda M., Cosentino F., de Boer R.A., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:853–872. doi: 10.1002/ejhf.1170.

13. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. *Wiadomości lekarskie*. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.

14. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

15. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9168. Published 2022 Aug 15. doi:10.3390/ijms23169168

References:

1. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, et al. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020 [published correction appears in *Indian J Endocrinol Metab*. 2020 Jul-Aug;24(4):376]. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020; 24(1):1-122. doi:10.4103/ijem.IJEM_225_20.

2. Heidenreich PA, Fonarow GC, Brethett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(11):e000099. doi:10.1161/HCQ.0000000000000099.

3. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):222-237. doi:10.1002/ehf2.13144

4. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019; 124(1):121-141. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.

5. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2146-2174. doi:10.1002/ehf2.12782.

6. Lee AK, Woodward M, Wang D, et al. The Risks of Cardiovascular Disease and Mortality Following Weight Change in Adults with Diabetes: Results from ADVANCE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):152-162. doi:10.1210/clinem/dgz045.

7. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, et al. CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022;37(1):1-34. doi:10.1007/s12928-021-00829-9

8. Nakaz MOZ Ukrainy No. 455 vid 02.07.2014 “Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrennoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST”.

9. Nakaz MOZ Ukrainy No. 1118 vid 21 hrudnya 2012 roku “Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy “Tsukrovyy diabet 2 typu”.

10. Nakaz MOZ Ukrainy No. 1936 vid 14.09.2021 “Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrennoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST”.

11. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, Schiavi P, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14415. Published 2022 Nov 20. doi:10.3390/ijms232214415.

12. Seferovic P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., Anker S.D., Rosano G., Bauersachs J., Paulus W.J., Komajda M., Cosentino F., de Boer R.A., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2018;20:853–872. doi: 10.1002/ehf.1170.

13. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. *Wiadomości lekarskie*. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.

14. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. *«Світ Медицини та Біології»* 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

15. Stătescu C, Anghel L, Tudurachi BS, Leonte A, Benchea LC, Sascău RA. From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9168. Published 2022 Aug 15. doi:10.3390/ijms23169168