

**ВПЛИВ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА РАНОЛАЗИНУ НА ДИНАМІКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕРЦЯ ТА РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ NT-PROBNP І РОЗЧИННОГО sST-2 У ХВОРИХ НА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ****Н.М. Кулаєць, В.Н. Середюк***Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна*

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, біомаркери серцевої недостатності.

*Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 37-42.*

**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.7

**E-mail:**  
nadezdakulaec@gmail.com  
vseredyuk@ifnmu.edu.ua

**Резюме.** Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою тривалою аритмією в усьому світі і має сильний зв'язок із серцевою недостатністю (СН).

**Мета дослідження** - дослідити вплив емплагліфозину та ранолазину, у доповнення до стандартної терапії, на динаміку структурно-функціональних показників серця та рівнів біомаркерів NT-proBNP і розчинного sST-2 у хворих на фібриляцію передсердь із серцевою недостатністю.

**Матеріал і методи.** Обстежено 300 хворих віком 45-65 років. Всі пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на СН без ФП, (n=150). II група - хворі на СН та ФП (постійна форма), (n=150). Група 136 практично здорових осіб. Усім хворим проводили клінічне обстеження, ехокардіографію (ЕхоКГ), визначення рівня NT-proBNP і sST-2 методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Під впливом лікування з долученням до стандартної терапії ІНЗКТГ-2 емплагліфозину та метаболітопротного засобу ранолазину в обох групах відзначалась позитивна динаміка метричних і об'ємних показників ЛШ ( $p<0,05$ ). Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною ( $p<0,05$ ). Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу sST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-ProBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p<0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p<0,05$ ).

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p<0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p<0,05$ ). При цьому, спостерігалась статистично вірогідна відмінність динаміки біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 між основною та контрольною групами ( $p<0,05$ ).

**THE EFFECT OF EMPAGLIFLOZIN AND RANOLAZINE ON THE DYNAMICS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART AND LEVELS OF BIOMARKERS NT-proBNP AND SOLUBLE (s)ST-2 IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND HEART FAILURE****N.M. Kulaiets, V.N. Seredyuk**

**Key words:** coronary heart disease, chronic heart failure, arterial hypertension, atrial fibrillation, biomarkers of heart failure.

*Bukovinian Medical Herald.*

*2024. V. 28, № 3 (111). P. 37-42.*

**Resume.** Atrial fibrillation (AF) is the most common long-term arrhythmia worldwide and has a strong association with heart failure (HF).

**Aim.** To investigate the effect of empagliflozin and ranolazine in addition to standard therapy on the dynamics of structural and functional parameters of the heart and levels of biomarkers NT-proBNP and soluble (s)ST-2 in patients with atrial fibrillation and heart failure.

**Materials and Methods.** We examined 300 patients aged 45-65 years. All patients were divided into groups: Group I - patients with HF without AF (n=150). Group II - patients with HF and AF (permanent form) (n=150). Group of 136 practically healthy individuals. All patients underwent clinical examination, echocardiography (Echo), determination of NT-proBNP and (s)ST-2 levels by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** The dynamics of parameters of the LV in the main group was more significant compared to the control group ( $p<0.05$ ). After treatment, the concentration of circulating NT-ProBNP in the control group decreased by an average of 26.2% ( $p<0.05$ ), and in the main group of patients - by 15.9% ( $p<0.05$ ).

## Оригінальні дослідження

*As for the blood levels of the (s)ST-2 biomarker, after treatment in the control group there was an average decrease of 13.1% ( $p < 0.05$ ) compared with the dynamics in the main group of patients - by 38.8% ( $p < 0.05$ ).*

***Conclusions.** The use of INSKTG-2 empagliflozin against the background of standard therapy of heart failure reduction of myocardial remodelling and increase ejection fraction. Complex treatment with empagliflozin and ranolazine as INZCTG-2 helps to reduce the level of NT-ProBNP and (s)ST-2 in the blood serum.*

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою тривалою аритмією в усьому світі і має сильний зв'язок із серцевою недостатністю (СН). Часто залишається неясним, чи є СН причиною чи наслідком ФП через складність процесів, які беруть участь як у продовженні ФП, так і в розвитку СН [1].

Хоча вплив ФП на міоцити LA вже досліджено, навіть на клітинній основі, пов'язані з ФП ефекти на міокард шлуночків ще недостатньо вивчені. Дослідження Kowallick et al. і Prabhu et al. описали негативний вплив ФП на функцію лівого шлуночка (ЛШ) серця [2, 3]. Загалом, це призводить як до збереження аритмії, так і до ремоделювання лівого передсердя (ЛП) з подальшим його фіброзом [4]. Цей хронічний процес ремоделювання ЛП у літературі називають «передсердною недостатністю», яка сприяє прогресуванню СН із подальшим зниженням фракції викиду (ФВ) ЛШ [5].

Терапія ФП базується на мультидисциплінарній концепції з акцентом на профілактиці інсульту та полегшенні симптомів. На сьогоднішній день у поширеній практиці використовуються два різні терапевтичні підходи до лікування ФП — контроль ритму та контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). У той час як контроль ритму має на меті підтримувати синусовий ритм, метою контролю частоти є лише уповільнення шлуночкової частоти та підтримання її у стані спокою в межах 80-110 уд/хв. На початку 2000-х років дослідження AFFIRM показало рівність між обома концепціями щодо їх первинних кінцевих точок смертності та інсульту [6]. Інше дослідження Roy et al. показали те саме у пацієнтів із СН [7].

Серцева недостатність і фібриляція передсердь часто співіснують і пов'язані з підвищенням рівня натрійуретичного пептиду N-кінцевого про-B-типу (NT-proBNP). Відомо, що ФП погіршує діагностичну точність біомаркера NT-proBNP для СН [8].

З іншого боку, біомаркер розчинний ST-2 (sST-2) є незалежним предиктором смерті або серцевої недостатності у пацієнтів із ФП, незалежно від наявності в анамнезі СН або рівнів NT-proBNP [9]. Розчинний (s)ST-2 є біомаркером розтягування кардіоміоцитів, корисним для діагностики та прогнозу СН. Його роль у сфері ФП ще недостатньо досліджена [10].

Відомо, що розчинний (s)ST-2 був запропонований як корисний біомаркер для лікування пацієнтів із СН. Пошкодження міокарда або механічний стрес стимулюють вивільнення (s)ST-2. ST-2 конкурує з мембранозв'язаним рецептором (ліганд ST-2 або ST-2L) за зв'язування інтерлейкіну-33 (ІЛ-33), пригнічуючи ефекти, викликані взаємодією ST-2L/ІЛ-33, так що надмірний (s)ST-2 може сприяти фіброзу міокарда та ремоделюванню шлуночків. Порівняно з

натрійуретичними пептидами (НП), концентрація (s)ST-2 суттєво не залежить від віку, статі, індексу маси тіла, функції нирок, фібриляції передсердь, анемії або етіології серцевої недостатності та має низькі індивідуальні варіації. Його прогностична роль як незалежного маркера добре описана в літературі. Однак існує прогалина щодо його використання в поєднанні з НП, наразі єдиними біомаркерами, рекомендованими європейськими та американськими рекомендаціями для лікування СН. Відображаючи активацію двох різних біологічних систем, відстоюється користь від використання (s)ST-2 і НП у комбінації. Метою цього огляду є звіт про сучасні наукові знання про (s)ST-2 при гострій та хронічній серцевій недостатності з особливою увагою до його додаткової ролі до натрійуретичних пептидів [11].

Сучасна стратегія лікування СН скерована на сповільнення прогресування цієї недуги внаслідок ремоделювання серця, процесів фіброзування в міокарді та контролю ЧСС. Проте існуючі методи лікування СН не завжди дозволяють досягнути цієї мети, що стало підґрунтям до проведення даного наукового дослідження.

**Мета роботи** - дослідити вплив емплагліфлозину та ранолазину, у доповнення до стандартної терапії, на динаміку структурно-функціональних показників серця та рівнів біомаркерів NT-proBNP і розчинного (s)ST-2 у хворих на фібриляцію передсердь із серцевою недостатністю.

**Матеріал і методи.** Обстежено 300 пацієнтів віком 45-65 років, серед них 150 чоловіків та 150 жінок, а також 136 відносно здорових осіб, віком (45-65 років), чоловічої та жіночої статі, для референтних нормативних показників. Усі пацієнти мали верифіковану СН II-IV ФК за NYHA, лікування якої проводилось згідно з критеріями 2022 АНА/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [12] та 2023 Focused Update of the 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [13].

Діагностику та лікування ФП у 150 хворих на СН із обстежених 300 проводили за критеріями 2023 ACC/AHA/ACC/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [14].

Всі хворі з верифікованою СН, залежно від

застосованих методів лікування, розподілені на групи:

I - контрольна група: 150 хворих на СН, (75 чоловіків і 75 жінок), у яких поряд із стандартним лікуванням застосовано інгібітор натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТ-2) емпагліфлозин у дозі 10 мг 1р/день;

II - основна група: 150 хворих на СН і ФП постійна форма, (75 чоловіків і 75 жінок), у яких поряд із стандартним лікуванням застосовано ІНЗКТГ-2 емпагліфлозин у дозі 10 мг 1р/день та метаболітотропний засіб ранолазин у дозі 1000 мг на добу.

Групою референтних нормативних показників стали 136 практично здорових осіб. До групи контролю включали осіб, що заперечували наявність в анамнезі будь-яких серцево-судинних захворювань. Групи вірогідно не відрізнялись між собою за віковим та гендерним складом.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із підписанням інформованої згоди: інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі збер. ФВ ЛШ) (ФВ  $\geq 50$  %), із помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН помірно зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ 40–49 %), зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зі зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ < 40%) відповідно, хронічного коронарного синдрому ФК II–III, пацієнти із ФП (постійна форма), супутньою гіпертонічною хворобою (II–III стадія), цукровим діабетом (2-й тип).

Критеріями виключення із дослідження були: хворі з безсимптомною (I ФК) дисфункцією ЛШ, гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, кардіогенним шоком, набряком легень, порушеннями ритму серця високих градацій (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, пірует-тахікардія, СВТ-тахікардія), розладами мозкового кровообігу.

Всі хворі отримували стандартне лікування, яке включало інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл, періндоприл, селективний  $\beta$ -адреноблокатор бісопролол чи метопрололу сукцинат, при ознаках затримки рідини - діуретики індапамід чи торасемід, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон. Також пацієнтам призначали антитромбоцитарні засоби аспірин, клопидогрель чи їх комбінацію або прямий оральний антикоагулянт ривароксабан, залежно від значень шкали CHA2DS2-VASc. Дози ліків підбирались індивідуально.

Проводили ЕхоКГ за допомогою приладу в М і В режимах за допомогою приладу на апараті «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія) за допомогою датчика 2,5-МГц. Досліджували метричні і об'ємні показники ЛШ: діаметр ЛП (см), кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ, см), кінцево-систолічний розмір (КСР ЛШ, см), кінцево-діастолічний об'єм (КДО ЛШ, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО ЛШ, мл), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд, см), товщину задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШд, см) за загальноприйнятою методикою [12, 13].

Проводили визначення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ, г/м<sup>2</sup>), відносної товщини стінки лівого

шлуночка (ВТСЛШд, ум. од.) та типу ремоделювання ЛШ за допомогою онлайн калькулятора: <https://www.mdapp.co/lv-mass-index-calculator-478/>.

Також усім пацієнтам проводили імуноферментний аналіз із визначенням вмісту в крові біомаркера СН NT-proBNP (набір Human N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide, MBS269035) та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 (набір Human Interleukin-1 receptor-like 1, MBS2882716).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили пакетом комп'ютерної статистичної програми Statistica v 12.0 ("Stat Soft", США).

Визначали середню арифметичну величину М, середнє квадратичне відхилення  $\delta$ , середню похибку середньої арифметичної m, число варіант (n), t-критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі даних у сукупностях), U-критерій Манна-Уїтні (при відмінностях у розподілі від нормального), багатofакторний кореляційний аналіз для залежних та незалежних варіант, 95% довірчий інтервал, коефіцієнт вірогідності – p (відмінність вважали вірогідною при p < 0,05).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі отриманих даних встановлено, що до лікування у хворих на СН з і без ФП відзначалось вірогідне збільшення відносно референтних нормативних показників діаметра ЛП (p < 0,05), КДР (p < 0,05), КСР (p < 0,05), КДО (p < 0,05), КСО (p < 0,05), УО (p < 0,05).

Водночас у групах хворих на СН та на СН і ФП спостерігалось вірогідне зниження ФВ відносно практично здорових осіб (p < 0,05). Аналізуючи показники ремоделювання ЛШ до лікування, констатовано вірогідне зростання показників ВТСЛШд та ІММЛШ, проти референтних нормативних значень (p < 0,05), що свідчить про розвиток концентричного ремоделювання ЛШ як при СН, так і у випадку наявності ФП на тлі СН. Підтвердженням наявності СН стало вірогідне зростання рівня у крові біомаркера NT-pro BNP відносно практично здорових осіб при СН у середньому на 34,9% (p < 0,05), а у випадку поєднання СН з ФП - на 136,7% (p < 0,05).

Щодо іншого біомаркера фіброзу міокарда, пошкодження міокарда або механічного стресу (s)ST-2, то отримано неоднозначні результати. У випадку розвитку СН концентрація циркулюючого (s)ST-2 вірогідно не відрізнялась від референтного нормативного значення (p > 0,05). Проте у разі приєднання до СН ще й ФП, відзначалось вірогідне збільшення рівня у крові біомаркера (s)ST-2 у середньому на 37,9% відносно даного показника у практично здорових осіб (p < 0,05).

Аналізуючи динаміку метричних і об'ємних показників ЛШ необхідно зазначити, що під впливом лікування в обох групах вони зменшились. Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною (p < 0,05). Так, після лікування у контрольній групі діаметр ЛП зменшився в середньому на 8,8% (p < 0,05), а в основній групі - на 7,1% (p < 0,05). Зменшились і показники КДР та КСР у контрольній групі в середньому, відповідно, на 4,9%

## Оригінальні дослідження

Таблиця 1

## Структурно-функціональні показники серця та рівні NT-proBNP і (s)ST-2 у обстежених хворих до і після лікування

Параметри ЕхоКГ	Здорові (n=136)	Хворі на СН без ФП до лікування (n=150)	Хворі на СН без ФП після лікування (n=150)	Хворі на СН і ФП до лікування (n=150)	Хворі на СН і ФП після лікування (n=150)
ЛП, см	3,52 [3,30-3,70]	4,06* [3,80-4,40]	3,70*• [3,40-3,90]	4,38*• [4,10-4,60]	4,07*•• [3,90-4,30]
КДР, см	4,24 [3,80-4,50]	5,67* [5,40-5,90]	5,39*• [5,20-5,60]	6,09*• [5,80-6,30]	5,73*•• [5,55-6,00]
КСР, см	2,96 [2,60-3,20]	3,67* [3,30-3,90]	3,41*• [3,10-3,70]	3,50*• [3,00-3,80]	3,24*•• [3,20-3,90]
КДО, мл	131,17 [110,0-164,0]	170,84* [165,0-180,0]	163,67*• [150,0-175,0]	178,72*• [170,0-186,0]	171,59*•• [160,0-184,0]
КСО, мл	75,66 [55,0-87,0]	91,41* [87,0-98,0]	83,56*• [70,0-92,0]	95,47*• [90,0-100,0]	87,14*•• [80,0-95,0]
УО, мл	61,75 [58,0-66,0]	77,37* [75,0-79,0]	75,01* [73,0-78,0]	79,86* [78,0-82,0]*	76,10*•• [74,0-79,0]
ФВ, %	59,83 [55,0-65,0]	50,64* [46,0-55,0]	55,94*• [49,0-58,0]	47,01*• [44,0-50,0]	51,93*•• [45,0-59,0]
ВТСЛШД, см	0,42 [0,40-0,43]	0,54* [0,52-0,56]	0,52* [0,50-0,53]	0,55* [0,53-0,57]	0,51*• [0,50-0,54]
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	87,64 [83,29-89,56]	95,74* [94,05-97,03]	93,59* [92,03-95,07]	97,38* [96,17-98,95]	94,23*• [92,48-96,51]
NTpro BNP, пг/мл	323,35 [250,0—360,0]	436,25* [329,0-560,0]	322,05*• [200,0-430,0]	765,37*• [478,0-890,0]	643,57*•• [350,0-780,0]
sST-2, нг/мл	26,07 [20,23-29,86]	25,10* [20,45-32,53]	21,80*• [18,26-25,67]	35,95*• [30,64-42,79]	22,73*•• [20,43-25,46]

- Примітка: 1.** Вірогідність відмінності від здорових \* -  $p < 0,05$ ;  
**2.** Вірогідність відмінності від хворих на СН без ФП • -  $p < 0,05$ ;  
**3.** Вірогідність відмінності показників до і після лікування -  $p < 0,05$ .

( $p < 0,05$ ) та 7,0% ( $p < 0,05$ ), проти їх зменшення, відповідно, на 5,9% ( $p < 0,05$ ) та на 7,4% ( $p < 0,05$ ), - в основній групі пацієнтів. Аналогічно була й динаміка зменшення після лікування показників КДО та КСО в середньому, відповідно, на 7,2% ( $p < 0,05$ ) та на 8,6% ( $p < 0,05$ ) у контрольній групі, відносно їх зменшення в середньому, відповідно, на 5,2% ( $p < 0,05$ ) та на 8,7% ( $p < 0,05$ ), - в основній групі хворих. У контрольній групі спостерігалась лише тенденція до зменшення показника УО ( $p > 0,05$ ), тоді, як у основній групі хворих він вірогідно зменшився в середньому на 5,0% ( $p < 0,05$ ).

Важливу виявилась динаміка інтегрального показника систолічної функції ЛШ – ФВ ЛШ, коли після лікування в основній групі вона зростала в середньому на 10,3%, а в основній групі хворих – на

10,5% ( $p < 0,05$ ). Тобто зростання ФВ ЛШ в обох групах було практично рівномірним.

Оцінка показників ремоделювання ЛШ дозволила констатувати, що у контрольній групі показники ВТСЛШД та ІММЛШ мали лише тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ), тоді як у основній групі хворих відзначалось їх вірогідне зменшення в середньому ВТСЛШД на 7,2% ( $p < 0,05$ ), а ІММЛШ на 4,3% ( $p < 0,05$ ).

Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-proBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-proBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p < 0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p < 0,05$ ).

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p < 0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігалась статистично вірогідна відмінність динаміки біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що і при СН і в разі її поєднання з ФП відбувається ремоделювання лівого шлуночка із збільшенням метричних та об'ємних показників та зниженням ФВ ЛШ. Водночас показники геометрії ЛШ свідчать про перевагу концентричного ремоделювання ЛШ, незважаючи на дилатацію чи тенденцію до дилатації камер серця. Такі дані загалом узгоджуються з результатами інших дослідників, які спостерігали аналогічну тенденцію [1, 4, 15]. При цьому необхідно зазначити, що до лікування в групі хворих на СН із ФП, порівняно із хворими на «чисту» СН спостерігалась статистично вірогідна відмінність між показниками діаметра ЛП ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), КСР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ), УО ( $p < 0,05$ ), ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи рівень біомаркерів у крові на початку дослідження встановлено, що при СН спостерігалось вірогідне зростання рівня у крові біомаркера NTpro BNP відносно референтних нормативних значень на 34,9% ( $p < 0,05$ ), а у випадку поєднання СН з ФП - на 136,7% ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджують роль NTpro BNP, як біомаркера наявності СН [11, 12].

Водночас стосовно іншого біомаркера фіброзу міокарда, пошкодження міокарда або механічного стресу (s)ST-2, то отримано неоднозначні результати. У випадку розвитку СН концентрація циркулюючого (s)ST-2 вірогідно не відрізнялась від референтного нормативного значення ( $p > 0,05$ ). Проте у разі приєднання до СН ще й ФП, відзначалось вірогідне збільшення рівня у крові біомаркера (s)ST-2 у середньому на 37,9% відносно даного показника у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Отримані нами результати узгоджуються з даними окремих клінічних досліджень, де спостерігали подібні дані [16].

Оцінюючи динаміку метричних і об'ємних показників ЛШ необхідно зазначити, що під впливом лікування в обох групах вони зменшились. Проте більш суттєвою була динаміка в основній групі, порівняно з контрольною. Так, в обох групах констатовано після лікування вірогідне зменшення відносно референтних нормативних показників діаметра ЛП ( $p < 0,05$ ), КДР ( $p < 0,05$ ), КСР ( $p < 0,05$ ), КДО ( $p < 0,05$ ), КСО ( $p < 0,05$ ). Важливою виявилась динаміка інтегрального показника систолічної функції ЛШ – ФВ ЛШ, коли після лікування в основній групі вона зростала в середньому на 10,3%, а в основній групі хворих – на 10,5% ( $p < 0,05$ ). Тобто зростання ФВ ЛШ в обох групах було практично рівномірним. Оцінка показників ремоделювання ЛШ дозволила констатувати, що в контрольній групі показники ВТСЛШд та ІММЛШ мали лише тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ), тоді як у основній групі хворих відзначалось їх вірогідне зменшення в середньому ВТСЛШд на 7,2% ( $p < 0,05$ ), а ІММЛШ - на 4,3%

( $p < 0,05$ ).

Позитивний вплив ІНЗКТ-2 емпагліфлозину в комплексному лікуванні СН на геометрію ЛШ та кардіогемодинаміку спостерігалась у багатоцетрових рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях (РКД) EMPEROR-Preserved (ФВ  $> 40\%$ ) та EMPEROR-Reduced (ФВ  $\leq 40\%$ ) та клінічних дослідженнях, що узгоджується з отриманими нами даними [17,18].

Стосовно отриманих результатів щодо кращого ефекту у хворих на СН з фібриляцією передсердь ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину на структурно-функціональний стан та ремоделювання ЛШ, то вони є пріоритетними.

Важливі закономірності виявлено при дослідженні змін біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у процесі лікування. Так, після лікування концентрація циркулюючого NT-ProBNP у контрольній групі знизилась у середньому на 26,2% ( $p < 0,05$ ), а в основній групі хворих – на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Отримані нами дані щодо позитивного впливу емпагліфлозину на динаміку рівнів NT-ProBNP при СН та СН з ФП узгоджуються з результатами РКД EMPEROR-Reduced [19].

Щодо рівнів у крові біомаркера (s)ST-2, то після лікування у контрольній групі відзначалось зменшення в середньому на 13,1% ( $p < 0,05$ ) проти динаміки в основній групі пацієнтів – на 38,8% ( $p < 0,05$ ). Більш виражений вплив комбінації ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину на динаміку «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у хворих на СН із ФП встановлено у нашому дослідженні.

#### Висновки

1. При серцевій недостатності відбувається ремоделювання лівого шлуночка зі збільшенням діаметра лівого передсердя, його метричних та об'ємних показників та індексів гіпертрофії міокарда при збереженій фракції викиду лівого шлуночка. У разі ж поєднання серцевої недостатності з фібриляцією передсердь переважають процеси дилатації лівого шлуночка із помірно зниженою фракцією викиду та збільшеними показниками гіпертрофії міокарда за концентричним типом.

2. Застосування ІНЗКТ-2 емпагліфлозину на тлі стандартної терапії серцевої недостатності призводить до покращення структурно-функціонального стану лівого шлуночка, зменшення ремоделювання міокарда та підвищення фракції викиду лівого шлуночка.

3. У випадку поєднання серцевої недостатності з фібриляцією передсердь приєднання до стандартної терапії ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину сприяє більш суттєвому покращенню геометрії лівого шлуночка, кардіогемодинаміки та систолічної функції лівого шлуночка, порівняно з ефектом лише емпагліфлозину при серцевій недостатності.

4. Комплексне лікування із включенням ІНЗКТ-2 емпагліфлозину та метаболітотропного засобу ранолазину сприяє зменшенню рівня в крові біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2.

## Оригінальні дослідження

Водночас ефект поєднаного впливу на рівень хворих на серцеву недостатність із фібриляцією біомаркера СН NT-ProBNP та біомаркера передсердь є статистично більш вираженим, ніж ефект «механічного» міокардіального стресу (s)ST-2 у лише ІНЗКТ-2 емпагліфлозину при С.

## References

1. Bergau L, Bengel P, Sciacca V, Fink T, Sohns C, Sommer P. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *J Clin Med*. 2022 Apr 29;11(9):2510. DOI: 10.3390/jcm11092510.
2. Kowallick JT, Staab W, Schuster A, Backhaus SJ, Weber-Kruger M, Bauer L, et al. Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function: Insights from cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping. *Heart Rhythm*. 2019;16(3):424-32. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.09.016.
3. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm with Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(8):999-1007. DOI: 10.1016/j.jacep.2018.04.013.
4. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020;41(10):1123-31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz786.
5. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):222-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.013.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-33. DOI: 10.1056/NEJMoa021328.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77. DOI: 10.1056/NEJMoa0708789.
8. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail*. 2022 Feb;9(1):100-9. DOI: 10.1002/ehf2.13703.
9. Krittayaphong R, Pumprueg S, Sairat P. Soluble ST2 in the prediction of heart failure and death in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2022 Apr;45(4):447-56. DOI: 10.1002/clc.23799.
10. Chen C, Qu X, Gao Z, Zheng G, Wang Y, Chen X, et al. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure. *Int Heart J*. 2018 Jan 27;59(1):58-63. DOI: 10.1536/ihj.16-520.
11. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, Metra M, Januzzi JL, Inciardi RM. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Nov 17;10(11):468. DOI: 10.3390/jcdd10110468.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
14. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
15. Pabel S, Knierim M, Stehle T, Alebrand F, Paulus M, Sieme M, et al. Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle. *Circ Res*. 2022 Apr;130(7):994-1010. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319718.
16. Yan X, Guo Y, Li L, Wang Z, Li Z. The sST2 level is an independent influencing factor associated with atrial fibrillation in heart failure patients: a case-control study. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1578-87. DOI: 10.21037/jtd-22-470.
17. Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Symptomatic Chronic Heart Failure. *Drugs*. 2022 Nov;82(16):1591-602. DOI: 10.1007/s40265-022-01778-0.
18. Kowalska K, Walczak J, Femlak J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Empagliflozin-A New Chance for Patients with Chronic Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jan;15(1):47. DOI: 10.3390/ph15010047.
19. Januzzi JL Jr, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep 28;78(13):1321-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.046.

## Відомості про авторів

**Кулаєць Н.М.** – докторант кафедри внутрішньої медицини 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID:0000-0003-1778-8431.

**Середюк В.Н.** – проф. кафедри внутрішньої медицини 2 та медсестринства, Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID:0000-0001-7830-2779.

## Information about the authors

**Kulaiets N.M.** – postdoctoral student of the Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID:0000-0003-1778-8431.

**Seredyuk V.N.** – Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID:0000-0001-7839-2779.

*Надійшла до редакції 16.08.24*  
*Рецензент – проф. Тащук В.К.*  
*© Н.М. Кулаєць, В.Н. Середюк, 2024*