

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА
ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И**

ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

М.Е. Котова, О.В. Максим, В.В. Салухов, Л.М. Добровольская, Б.В. Ромашевский, Р.Т. Сардинов, Е.А. Ковалевская, В.П. Кицышин, Т.В. Елисеева, С.Д. Рудь, А.О. Самойлов,
Д.Г. Титов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

E-mail: larisadobrovolskaya@yandex.ru. Контактный телефон: 8-921-942-51-38

Обоснование: пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений. Однако применяемые ранее в клинической практике сахароснижающие препараты, значимо не снижали сердечно-сосудистые риски. Эмпаглифлозин-относительно новый препарат, характеризующийся не только превосходным гипогликемическим действием, но и кардиопротективными свойствами.

Цель: изучить влияние на сердечно-сосудистую систему эмпаглифлозина в комбинации с традиционными сахароснижающими препаратами по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском.

Методы: в исследовании скринировано 48 пациентов с СД2 и ассоциированными сердечно-сосудистыми состояниями, которые впоследствии разделены на 2 группы: получавшие терапию эмпаглифлозином (10 мг или 25 мг; n=34) и группа пациентов (n=14), получавших привычную сахароснижающую терапию. Дополнительно выделялась подгруппа субисследования (n=10). Исследование имело параллельный дизайн, длительность терапии составила 52 недели. Диагностический комплекс включал оценку физикальных данных, субъективную оценку состояния своего здоровья пациентом, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Результаты: применение эмпаглифлозина для лечения СД2 приводило к снижению уровня HbA1c ($7,432 \pm 0,156$ ($p < 0,05$)), при этом уровень гликемии после снижения оставался на стабильном уровне на всем протяжении исследования. На фоне лечения эмпаглифлозином отмечалось снижение массы тела и удержание ее за весь период наблюдения, а также снижение уровня мочевой кислоты. Прием эмпаглифлозина оказывает положительный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы в виде снижения показателей систолического и

диастолического АД ($p < 0,05$), повышения толерантности к физической нагрузке, а также снижения ЧСС, уменьшения количества эпизодов наджелудочковых и желудочковых тахикардий, а также уменьшения конечного диастолического объема желудочков ($p < 0,05$). По данным опросников (EQ-5D и KCCQ), прием эмпаглифлозина приводил к значимому улучшению состояния здоровья и качества жизни ($p < 0,01$). За время исследования отмечались нежелательные явления (НЯ), сопоставимые по частоте в опытной и контрольной группах. НЯ были представлены гипогликемиями и инфекциями мочеполовой системы, при этом ни один из случаев НЯ не потребовал отмены эмпаглифлозина.

Заключение: применение эмпаглифлозина способствует улучшению функции миокарда за счет снижения преднагрузки (КДО), снижения постнагрузки (АД) без увеличения ЧСС и с положительным влиянием на структуру эктопической активности миокарда. Терапия эмпаглифлозином приводит к улучшению некоторых метаболических показателей (масса тела, гликемия, HbA1c, мочевая кислота), а также к улучшению состояния здоровья и качества жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; эмпаглифлозин; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; сердечно-сосудистая безопасность; ишемическая болезнь сердца.

**EFFECT OF THE SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITOR
EMPAGLIFLOZIN ON CERTAIN CLINICAL-LABORATORY PARAMETERS OF THE
CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
AND HIGH CARDIOVASCULAR RISK**

M.E. Kotova, O.V. Maxim, V.V. Salukhov, L.M. Dobrovolskaya, B.V. Romashevsky,
R.T. Sardinov, E.A. Kovalevskaya, V.P. Kitsyshin, T.V. Eliseeva, S.D. Rud, A.O. Samoilov, D.G.
Titov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Rationale: patients with type 2 diabetes mellitus are at higher risk of cardiovascular complications. However, the hypoglycemic drugs used previously in clinical practice did not significantly reduce the cardiovascular risks. Empagliflozin is a relatively new drug, characterized not only by excellent hypoglycemic action, but also by cardioprotective properties.

Objective: to study the effect on the cardiovascular system of empagliflozin in combination with traditional hypoglycemic agents compared with standard glucose-lowering therapy for treating patients with type 2 diabetes mellitus with high cardiovascular risk.

Methods: the study screened 48 patients with t2dm and associated cardiovascular conditions, which were subsequently divided into 2 groups: those treated with empagliflozin (10 mg or 25 mg; n = 34) and the group of patients (n = 14) who received the usual sugar-lowering therapy. Additionally, a sub-research subgroup was distinguished (n = 10). The study had a parallel design, the duration of therapy was 52 weeks. The diagnostic complex included an assessment of physical data, a subjective assessment of the state of one's health by the patient, and laboratory and instrumental research methods.

Results: the use of empagliflozin for the treatment of t2dm resulted in a decrease in the level of hba1c (7.432 ± 0.156 (p <0.05)), while the level of glycemia after reduction decreased at a stable level throughout the study. During treatment with empagliflozin, there was a decrease in body weight and its retention over the entire observation period, as well as a decrease in the level of uric acid. Receiving empagliflozin has a positive effect on the cardiovascular system in the form of a decrease in systolic and diastolic blood pressure (p <0.05), an increase in exercise tolerance, as well as a decrease in heart rate, a decrease in the number of episodes of supraventricular and ventricular tachycardias, as well as a decrease in the end diastolic ventricular volume (p <0.05). According to the questionnaires (eq-5d and kccq), taking empagliflozin resulted in a significant improvement in health status and quality of life (p <0.01). During the study, adverse events (aes) were observed, comparable in frequency in the experimental and control groups. Adverse reactions were represented by hypoglycemia and infections of the genitourinary system, while none of the adverse events required the abolition of empagliflozin.

Conclusion: the use of empagliflozin helps to improve myocardial function by reducing preload, reducing afterload without increasing heart rate and with a positive effect on the structure of myocardial ectopic activity. Empagliflozin therapy leads to the improvement of certain metabolic parameters (body weight, glycemia, hba1c, uric acid), as well as to improved health and quality of life.affiliation

Keywords: type 2 diabetes; empagliflozin; sodium type 2 glucose cotransporter inhibitors; cardiovascular safety; coronary heart disease.

Обоснование. Проблема СД 2 типа – одна из самых актуальных для современной медицины. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД 2 типа. Значимость этого заболевания обусловлена высоким риском развития поздних осложнений, длительностью трудопотерь. Сердечно-сосудистые осложнения – одна из лидирующих причин смерти среди людей с диабетом, что, в некоторых группах населения, может составлять половину и более от общего числа смертей, вызванных СД 2 типа. В целом, медикаментозное лечение СД должно быть подобрано так, чтобы достичь контроля гликемии, снизить сердечно-сосудистый риск и избежать отрицательных воздействий, таких как гипогликемия и увеличение веса, при эффективном снижении гликемии. Для пациентов с СД 2 типа при наличии ССЗ, в принципе, можно применять все препараты с подтвержденной безопасностью. Однако, для снижения количества СС событий и смертей следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными СС преимуществами. В связи с данными фактами, целью настоящей работы является уточнение возможных механизмов кардиопротективного действия представителя новой группы сахароснижающих препаратов SGLT-2 эмпаглифлозина.

Во всех странах мира, в том числе и в России, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом. По прогнозам Международной Диабетической Федерации, число больных сахарным диабетом в мире к 2040 году составит 642 млн. человек¹. На долю СД 2 типа приходится около 92% всех случаев СД. Согласно данным Росстата, прирост заболеваемости СД с 2010 по 2014 гг. составил 19,1%, при этом ежегодный темп роста составил 5.7%⁵.

В исследовании NATION, в ходе которого оценивалась распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России, из 26620 участников в 5,4% случаев был установлен диагноз СД 2 типа, у 19,3% участников был диагностирован предиабет. Рост показателей распространенности СД 2 типа имел место по мере увеличения возраста пациентов (до 70 лет), при этом заболевание встречалось с одинаковой частотой у женщин

(5,6%) и у мужчин (5,1%)². Ежегодные прямые затраты, ассоциированные с сахарным диабетом, составляют более 8,5 млрд. долларов в РФ.⁶

Наиболее частыми осложнениями СД являются системные сосудистые патологии, такие как ретинопатия, нефропатия, а также поражение сосудов головного мозга, сердца и нижних конечностей. Данные осложнения и являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов с СД³. О повышенном риске развития именно сердечно-сосудистых заболеваний на фоне СД (в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией) известно с 1979 года, данный вывод основан на результатах Фрамингемского исследования²⁶. При этом сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт, инсульт, сердечная недостаточность) являются одной из лидирующих причин смерти среди людей с СД, что может составлять до половины от общего числа смертей, вызванных СД 2 типа¹. В 2015 году смертность от сахарного диабета в мире составила около 5,0 млн. человек в возрасте от 20 до 79 лет¹.

По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации смертность больных СД 2 типа от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составляет около 60%. При СД 2 типа частота развития патологии сердечно-сосудистой системы в 3-4 раза выше по сравнению с лицами без СД, при этом при этом диагностика и лечение данных заболеваний затруднены⁷.

На настоящий момент активно обсуждается влияние снижения уровня глюкозы на сердечно-сосудистые осложнения. В ходе исследований ACCORD, ADVANCE, VADT оценивалось влияние поддержания нормогликемии (ACCORD) или уровня, близкого к нормогликемии (ADVANCE, VADT), у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Ни в одном из данных исследований не выявлено снижения общей смертности или сердечно-сосудистой смертности, однако мета-анализ показал снижение случаев нелетального инфаркта миокарда на 15–17% у лиц в группе с более строгим контролем уровней гликемии. Более высокая смертность отмечалась в группе интенсивного контроля гликемии в исследовании ACCORD, в связи с чем досрочно отменена гипогликемическая терапия данного исследования. Более высокая частота эпизодов гипогликемии, в том числе тяжелых, отмечалась в группах интенсивного контроля глюкозы во всех трех исследованиях⁸⁻¹⁰.

Пациентам с СД 2 типа при наличии патологии сердечно-сосудистой системы можно применять все препараты с подтвержденной безопасностью, однако, для снижения количества сердечно-сосудистых событий и смертей рекомендованы к применению препараты с подтвержденными преимуществами для сердечно-сосудистой системы¹². С учетом прогрессирующего увеличения числа пациентов с СД 2 типа возникает потребность в новых

методах лечения и препаратах, которые будут обладать оптимальным соотношением риска и пользы¹³⁻¹⁹.

Цель. Изучить влияние на сердечно-сосудистую систему эмпаглифлозина в комбинации с сахароснижающими препаратами по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Выявить механизмы, объясняющие снижение сердечно-сосудистых событий на фоне приема эмпаглифлозина.

Методы. Исследование носило комплексный характер, включало физикальное обследование с оценкой антропометрических данных, лабораторные (биохимический анализ, гормональный анализ, общеклинические исследования), инструментальные (для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы) методы исследования. Дополнительно проводили оценку качества жизни и эмоционального состояния пациентов по стандартным опросникам. Все исследования проводились в динамике – до начала терапии и через 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии.

Дизайн исследования. Характер исследования: наблюдательное, одноцентровое, проспективное, выборочное. После первичного скринингового обследования пациенты были распределены на группы: со стандартной сахароснижающей терапией и получающие дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии эмпаглифлозин в различных дозировках (10 или 25 мг). В дальнейшем проводились контрольные обследования через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Части пациентов выполнялось МРТ сердца до начала терапии и через 12 месяцев проведения терапии.

Критерии соответствия. Исследование проведено с участием пациентов сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, у которых наблюдался недостаточный гликемический контроль, несмотря на соблюдение диеты, режима физических упражнений и приема сахароснижающих препаратов.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты с сахарным диабетом 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска (имеющие в анамнезе инфаркт, перенесших стентирование, АКШ, инсульт или приходящее нарушение мозгового кровообращения), которые соблюдают диету, режим физических упражнений, проходят лечение противодиабетическими препаратами или инсулином в течение не менее 12 недель до рандомизации;
- Уровень АД не более 160/90 мм рт ст.
- Уровень HbA1c от $\geq 7,5$ % до $\leq 10,0$ % на 1 визите (этапе скрининга).

- Возраст 18-75 лет;

Критерии исключения из исследования:

- Неконтролируемая гипергликемия, при которой уровень глюкозы составляет > 240 мг/дл ($> 13,3$ ммоль/л) по результатам измерения натощак;
- Предшествующий прием ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа
- Острый коронарный синдром (инфаркт миокарда без повышения сегмента ST, инфаркт миокарда с повышением сегмента ST и нестабильная стенокардия), инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения в течение 12 недель до подписания формы информированного согласия на участие в исследовании;
- Признаки заболевания печени, что определяется как уровень АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы в сыворотке крови, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза по результатам анализов, проведенных на этапе скрининга и (или) в ходе вводного этапа;
- Нарушение функции почек, определяемое на основании показателя расчётной скорости клиренса креатинина (eC_{Cr}) (по формуле Кокрофта-Голта), равного <45 мл/мин по результатам анализов, проведенных на этапе скрининга;
- Бариатрическая операция, проведенная в течение последних 2 лет, или другие операции на желудочно-кишечном тракте, которые приводят к хроническому нарушению всасывания;
- Зарегистрированное в анамнезе онкологическое заболевание (за исключением базальноклеточной карциномы) и (или) прохождение противоопухолевого лечения в течение последних 5 лет;
- Лечение препаратами против избыточного веса в течение 12 недель до подписания информированного согласия на участие в исследовании или прохождение во время скрининга любых других видов лечения по поводу избыточного веса, вызывающих колебания массы тела;
- Применение системных стероидов на момент подписания формы информированного согласия на участие в исследовании или изменение дозы гормонов щитовидной железы в течение 6 недель до подписания формы информированного согласия на участие в исследовании или наличие неконтролируемых заболеваний щитовидной железы, помимо сахарного диабета 2 типа.
- Женщины, у которых еще не наступила менопауза, которые соответствуют следующим критериям: кормят грудью или беременны.
- Алкоголизм и употребление наркотических веществ в течение 12 недель до подписания формы информированного согласия на участие в исследовании, которые могут повлиять на участие в исследовании, и любые заболевания в активной форме, которые могут привести к несоблюдению режима лечения исследуемым препаратом и графика процедур исследования.

Пациент может быть досрочно выведен из исследования в следующих случаях:

- Пациент решает отозвать согласие на участие в исследовании (при этом пациенты не обязаны объяснять причину своего решения);
- Пациенту необходимо пройти лечение препаратами сопутствующей терапии, которые могут оказать влияние на механизм действия исследуемого препарата;
- Пациент не может продолжать участие в исследовании по другим медицинским причинам (например, в случае операции, развития нежелательного явления или другого заболевания);
- Применение препаратов неотложной помощи в связи с развитием гипергликемии.
- У пациента наблюдается развитие гипогликемии, которая может представлять угрозу для пациента в случае продолжения участия в исследовании (например, многократное развитие гипогликемии).

Условия проведения. Исследование проводилось на базах Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), субисследование проводилось на кафедре рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики).

Продолжительность исследования. Исследование проводилось в период с ноября 2016 г. по март 2018 г. После рандомизации пациентов по группам наблюдение и лечение проводилось в течение 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства. На начальном этапе у пациентов сахарным диабетом 2 типа проводилось скрининговое обследование, включающее контроль артериального давления, ЭКГ, оценку уровня гликемии, гликозилированного гемоглобина, СКФ. Пациенты, соответствующие критериям включения, были распределены на группы: продолжающие стандартную сахароснижающую терапию и получающие дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии эмпаглифлозин в различных дозировках (10 или 25 мг один раз в день). Проводилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭХОКГ, СМАД, ХМЭКГ, ВЭМ), анализы крови (клинические, биохимические), мочи (клинический, микроальбуминурии). Также проводилось анкетирование с использованием шкалы Бэка для оценки эмоционального состояния и шкалы EQ-5D для оценки качества жизни. Отдельной группе пациентов без признаков очаговых изменений миокарда проведено МРТ сердца. В дальнейшем пациенты приходили на контрольные обследования через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. При визитах проводилась оценка клинических (крови, мочи) и биохимических анализов, уровня гликозилированного гемоглобина, МАУ, ретроспективный анализ клинических показателей самоконтроля (гликемия, уровень АД), проводилось активное выявление возможных нежелательных

явлений. После 12 месяцев лечения повторно проводилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ЭХОКГ, СМАД, ХМЭКГ, ВЭМ), анализы крови (клинические, биохимические), мочи (клинический, микроальбуминурии), а также МРТ сердца (отдельной группе). Повторно проводилось анкетирование с использованием шкалы Бека и шкалы EQ-5D.

Период времени, в течение которого нежелательное явление считается развившимся на фоне лечения, составлял ≤ 7 дней после последнего приема исследуемого препарата. За всеми нежелательными явлениями, включая явления, которые не разрешились к заключительному визиту, наблюдали в течение до 30 дней.

Анализ в подгруппах. После подтверждения соответствия пациента критериям отбора для участия в этапе лечения во время 2 визита проводилось распределение пациентов по группам лечения. Распределение пациентов по группам происходило в случайном порядке. Первые две группы принимали эмпаглифозин в дозах 10 или 25 мг один раз в сутки, контрольная группа принимала стандартную сахароснижающую терапию.

Среди пациентов, получавших препарат, выделена группа крайне высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших стентирование, АКШ, инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, у которых отсутствовали очаговые (постинфарктные) изменения миокарда.

Методы регистрации исходов. ИМТ определен по формуле (Шмит Р., Тевс Г., 1996). Показатели индекса массы тела, составлявшие 30,0-34,9 кг/м², соответствовали ожирению I степени, 35,0-39,9 кг/м² – II степени, и более 40 кг/м² – III степени (ВОЗ, 1995).

Измерение АД производили аускультативным методом с использованием ртутного манометра.

Оценка эмоционального состояния проводилась по шкале Бека по 21 категории симптомов и аттитюдов. Интерпретация результатов осуществлялась путём подсчёта суммы баллов (Тювина Н.А., 2003).

Для оценки возможных изменений качества жизни и степени удовлетворенности больных использована психологическая шкала самооценки - национальная валидированная версия EQ-5D (EuroQol), которая является стандартом оценки качества жизни у больных СД (King P., 1994; Luscombe F.A., 2000). Она состоит из 2 частей. В первой части пациент самостоятельно оценивает свое состояние по 5 параграфам – мобильность, уход за собой, обычная активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Далее пациент оценивает состояние удовлетворённости жизнью и здоровьем в баллах от 0 до 100 по визуальной аналоговой шкале состояния здоровья.

Методы оценки анализов крови и мочи.

Клинический анализ крови проводился с помощью автоматического гематологического анализатора. Клинический анализ мочи выполнялся с помощью микроскопического исследования мочи, наряду с полуколичественными химическими исследованиями и измерением относительной плотности методом тонкослойной проточной микроскопии.

Биохимические и гормональные исследования проводились в лаборатории Helix. HbA1c определялся в капиллярной крови методом хроматографии с помощью лабораторного анализатора "DCA – 2000 MT" (фирма "Bayer", 2000, Германия). Согласно инструкции фирмы-изготовителя показатели HbA1c менее 6,7% соответствовали хорошей компенсации диабета, 6,7-7,8% удовлетворительной и более 7,8% указывали на декомпенсацию диабета (Сухарева О.Ю., 2009).

Забор венозной крови для определения уровня липидных фракций проводился утром после 12-часового голодания. Липидный спектр крови (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП и ЛПНП), определяли на автоанализаторе «ABBOT SPECTRUM» («Abbot Laboratories», 1998, США) с помощью стандартных наборов фирмы «CORMAY».

Оценка электролитов крови осуществлялась путем ион-селективного метода (непрямого) с помощью аппарата Cobas 600 (производство Рош).

Оценка proBNP проводилась методом иммунохроматографии с помощью аппарата Cobas 600 (производство Roshe).

Оценка уровня гомоцистеина проводилась методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с помощью аппарата Access 2 компании Beckman Coulter.

Оценка биохимических параметров, определяемых на визитах, проводилась с помощью аппарата Cobas 600 (производство Roshe). Креатинин крови – с помощью кинетического метода Яффе, моченая кислота определялась с помощью ферментативного колориметрического анализа, щелочная фосфатаза – с помощью кинетического колориметрического метода, КФК, АСТ, АЛТ – с помощью УФ- кинетического теста, общий белок – с помощью колориметрического фотометрического метода, альбумин с помощью BCG-метода (бромкризолового зеленого), мочевины – с помощью фотометрического метода.

Расчётная скорость клиренса креатинина (eC_{Cr}) (по формуле Кокрофта-Голта):

$$eC_{Cr} \text{ (мл/мин)} = [140 - \text{возраст}] \times [\text{масса тела в кг}] \times [1,23 \text{ для мужчин или } 1,04 \text{ для женщин}] / [72 \times \text{уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)}]$$

МАУ определялась методом иммунотурбодиметрии.

Функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы.

ЭКГ регистрировали на аппаратно–программном комплексе «Поли–Спектр–ЭФСР» (фирма «НейроСофт», Иваново, Россия) на 12-ти канальном электрокардиографическом блоке прибора. Исследование проводилась при положении обследуемого лёжа на спине после 10–минутного отдыха в течение 5 минут. ЭКГ регистрировалась в стандартных отведениях по Эйнтховену (I, II, III), усиленных отведениях по Гольдбергеру (aVR, aVL, aVF), грудных отведениях по Вильсону (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Суточное мониторирование АД проводилось по общепринятой методике с оценкой вариабельности АД, пульсового АД, для оценки средних значений АД и степени ночного снижения АД использовали не менее 14 успешных измерений в дневные часы и 7- в ночные часы.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью аппарата МАС 1200 с регистрацией ЭКГ 12-и отведениях в непрерывном режиме (постоянная запись) в течение суток.

Велоэргометрия проводилась системой "Валента" по общепринятой методике с предшествующей регистрацией ЭКГ в 12 отведениях и контроля АД. Перед началом исследования пациент разминался в течение 1-2 минут и только после этого получал непрерывную ступенчато-нарастающую нагрузку до расчетной пороговой нагрузки.

Изучение показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики проводилось ультразвуковым методом на аппарате «SIM-5000» (Siemens, 2001, Германия) с частотой датчика 2,5 МГц. Визуализация структур сердца осуществлялась по общепринятой методике (Шиллер Н., Осипов М.А., 1993). Все исследования проводились с учетом рекомендаций Американского общества (ASE) по эхокардиографии (Blonur H., 1985).

Методика проведения МРТ сердца.

Для проведения МРТ сердца использовался аппарат Siemens Magnetom Symphony 1.5T. Магнитно-резонансный томограф на основе использования сверхпроводящего магнита с напряженностью поля 1.5 Тл, специально ориентированный на углубленные кардиологические исследование. Используемые короткий дизайн магнита (всего 160 см, включая кожух) и передне-фронтальный доступ к пациенту обеспечивают достаточный комфорт пациента, значительно снижая проблему клаустрофобии. Глобальную и региональную функцию левого и правого желудочков оценивали, используя методики получения кинопетли GRE, SSFP или другие последовательности быстрого получения изображений, такие как эхопланарное изображение с трехмерной реконструкцией МРТ изображений.

Статистический анализ. Показатели, полученные во время исследования,

обрабатывались и анализировались в соответствии с параметрическими методами традиционной статистики (анализ вариационного ряда) с получением средних значений (М), средних квадратичных отклонений, средней ошибки (t). Оценка достоверности различий между группами и между однородными показателями в пределах каждой группы были выполнены на основе расчёта t-критерия Стьюдента при доверительных интервалах $p < 0,05-0,001$.

Для установления взаимосвязи между отдельными показателями проводился корреляционный, кластерный и факторный анализ. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере на базе операционной системы Windows XP SP3 с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistics 6.0 for Windows и статистического пакета SPSS 13.0.

Результаты

Объекты (участники) исследования. Пациенты с СД2 и наличием ассоциированных сердечно-сосудистых состояний были разделены на две группы: опытная группа (34 пациента) и группа контроля (14 пациентов). В отдельную подгруппу для проведения субисследования выделено 10 пациентов, которым была проведена МРТ миокарда. Группы соответствовали по возрасту, ИМТ (ожирение 1 степени), СКФ. Также всем пациентам давались рекомендации по коррекции образа жизни и питания. Информация о пациентах, принимавших участие в настоящем исследовании, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходные антропометрические и лабораторные характеристики пациентов.

Показатели	Группа сравнения (n=14)	Опытная группа (n=34)
Возраст, лет	59.28±11.3	57.9688 ± 8.2
Индекс массы тела, кг/м ²	30.23±4.5	31.69 ± 4.3
HbA1c, %	8.116±0.2	7.973±0.2
СКФ, мл/мин	73.09714±4.9	77.42871±3.3
Глюкоза крови (венозная), ммоль/л	8.372±0.5	8.732±0.3

Основные результаты исследования. В группе лечения масса тела снизилась в среднем на 4,63 кг, в то время как масса тела в группе сравнения осталась без изменений (табл. 2). Снижение массы связано с развитием глюкозурии, что способствует формированию отрицательного энергетического баланса. В результате этого происходит постепенное снижение массы тела уже к 3 месяцу лечения. Ежедневный эмпаглифлозина приводил к уменьшению массы тела и окружности талии в среднем на 1,78 см.

Таблица 2. Динамика массы тела за период наблюдения.

	Масса тела, кг	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	90.10000±3.92	96.09375±2.595
Визит 2 (3 месяца)	90.04286±3.92	93.55625±2.595
Визит 3 (6 месяцев)	90.18571±3.92	92.20000±2.595
Визит 4 (9 месяцев)	91.09286±3.92	91.35625±2.595
Визит 5 (12 месяцев)	90.32857±3.92	91.46250±2.595

Отмечалось значимое снижение уровня глюкозы крови в опытной группе на $1,168 \pm 0,29$ ммоль/л. При этом в группе сравнения на 2 и 3 визитах отмечалось снижение уровня гликемии, к концу исследования уровень гликемии вернулся к исходному уровню (табл. 3).

Таблица 3. Динамика уровня глюкозы крови натощак за период наблюдения.

	Глюкоза крови (венозная), ммоль/л	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	8.372±0.45	8.732±0.29
Визит 2 (3 месяца)	7.471±0.45	8.045±0.29
Визит 3 (6 месяцев)	7.982±0.45	7.508±0.29**
Визит 4 (9 месяцев)	8.473±0.45	7.856±0.29*
Визит 5 (12 месяцев)	8.497±0.45	7.564±0.29**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) уменьшился в опытной группе на $0,543 \pm 0,156\%$. При этом обеим группам пациентов были даны рекомендации по соблюдению диеты и режима физических нагрузок. К 52 неделе исследования снижение уровня HbA1c было равнозначным в группах опыта и сравнения и составило $0,543 \pm 0,156\%$ и $0,664 \pm 0,237\%$ соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Динамика уровня HbA1c за период наблюдения.

	HbA1c, %	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	8.116±0.237	7.973±0.156
Визит 2 (3 месяца)	7.607±0.237	7.345±0.156**

Визит 3 (6 месяцев)	7.560±0.237	7.354±0.156**
Визит 4 (9 месяцев)	7.258±0.237*	7.544±0.156
Визит 5 (12 месяцев)	7.452±0.237*	7.432±0.156*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

За время наблюдения уровень мочевой кислоты снизился в опытной группе на 10,4 ммоль/л, при этом статистически значимое изменение уровня мочевой кислоты отмечалось лишь в течение первых 3 месяцев исследования (табл. 5).

Таблица 5. Динамика уровня мочевой кислоты за период наблюдения.

	Мочевая кислота, ммоль/л	
	Группа сравнения (n=14)	Опытная группа (n=34)
	M±m	M±m
Визит 1	296.67±20.67	327.97±14.72
Визит 2 (3 месяца)	295.9±23.24	280.99±11.37*
Визит 3 (6 месяцев)	290.6±22.58	289.17±9.59
Визит 4 (9 месяцев)	307.16±22.95	311.46±8.55
Визит 5 (12 месяцев)	312.88±22.95	317.46±11.05

Примечание: * – $p < 0,005$

Значимого изменения уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в опытной группе не отмечалось, при этом группа сравнения показала статистически значимое увеличение СКФ ($p < 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6. Динамика СКФ за период наблюдения.

	СКФ, мл/мин	
	Группа сравнения (n=14)	Опытная группа (n=34)
	M±m	M±m
Визит 1	73.09±4.88	77.43±3.280
Визит 2 (3 месяца)	86.21±5.506	77.87±3.985
Визит 3 (6 месяцев)	82.19±4.880	79.38±3.228
Визит 4 (9 месяцев)	85.81±4.880	85.67±3.228
Визит 5 (12 месяцев)	88.79±5.065*	76.61±3.280

Примечание: * – $p < 0,05$

В ходе исследования значимой динамики уровня натрия, калия и ионизированного кальция ни в одной из групп не отмечалось (табл. 7-9).

Таблица 7. Динамика уровня натрия за период наблюдения.

	Натрий, ммоль/л	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	139.69±1.29	139.87±0.85
Визит 2 (3 месяца)	140.49±1.29	140.63±0.85
Визит 3 (6 месяцев)	140.68±1.29	141.63±0.85
Визит 4 (9 месяцев)	140.08±1.29	140.21±0.85
Визит 5 (12 месяцев)	140.07±1.29	140.15±0.85

Таблица 8. Динамика уровня калия за период наблюдения.

	Калий, ммоль/л	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	4.7043±0.3933	4.6269±0.8237
Визит 2 (3 месяца)	4.6286±0.8138	4.8844±0.7343
Визит 3 (6 месяцев)	4.8693±0.6597	4.6552±0.5962
Визит 4 (9 месяцев)	4.8300±0.5859	5.0466±0.5026
Визит 5 (12 месяцев)	4.8000±0.5221	4.8322±0.9433

Таблица 9. Динамика уровня ионизированного кальция за период наблюдения.

	Кальций ионизированный, ммоль/л	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	1.22±0.05	1.2386±0.04
Визит 2 (3 месяца)	1.23±0.05	1.2477±0.06
Визит 3 (6 месяцев)	1.22±0.05	1.2586±0.05
Визит 4 (9 месяцев)	1.22±0.04	1.2477±0.05
Визит 5 (12 месяцев)	1.23±0.05	1.2238±0.05

При оценке уровня предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) в опытной группе значимого различия до и после приема эмпаглифлозина не получено (табл. 10).

Таблица 10. Динамика уровня NT-proBNP за период наблюдения в опытной группе.

№ визита	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	61.07±8.77
Визит 5 (12 месяцев)	63.22±18.23

В ходе наблюдения в опытной группе отмечалась тенденция к снижению уровня гомоцистеина, которая не имела статистической значимости (табл. 11)

Таблица 11. Динамика уровня гомоцистеина за период наблюдения в опытной группе.

№ визита	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	13.29±0.99
Визит 5 (12 месяцев)	11.75±0.72

Отмечалась тенденция к снижению уровня микроальбуминурии (МАУ) к 26 неделе в опытной группе, однако к концу исследования статистически значимого изменения уровня микроальбумина выявлено не было (табл. 12).

Таблица 12. Динамика уровня МАУ за период наблюдения.

	МАУ, мг/мл	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	32.56643±66.64035	30.52625±8.6745
Визит 2 (3 месяца)	29.35714±56.30610	19.38656±5.1864
Визит 3 (6 месяцев)	41.46571±59.63448	17.42406±4.724*
Визит 4 (9 месяцев)	38.87214±58.98180	23.47125±7.5348
Визит 5 (12 месяцев)	39.41143±65.90801	28.10719±18.4241

Примечание: * – p = 0,06.

В опытной группе показатели систолического артериального давления в среднем снизились на 11 мм рт.ст. (p<0,01), в то время как показатели диастолического артериального давления снизились в среднем на 4 мм рт.ст. (p<0,005) (табл.13).

Таблица 13. Динамика уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за период наблюдения.

Показатели	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.	
	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m	Группа сравнения (n=14) M±m	Опытная группа (n=34) M±m
Визит 1	141.86±3.05	138.44±2.02	85.0±2.22	82.5±1.47
Визит 2 (3 месяца)	136.43±3.05	129.38±2.02**	85.0±2.22	80.63±1.47
Визит 3 (6 месяцев)	133.5±3.05	129.38±2.02**	83.36±2.22	77.09±1.47**
Визит 4 (9 месяцев)	145.15±3.05	129.38±2.02**	83.57±2.22	77.38±1.47*
Визит 5 (12 месяцев)	144.21±3.05	129.38±2.02**	83.64±2.22	78.25±1.47*

Примечание: * – p < 0,005

** – p < 0,01

В группах сравнения и в опытной группе отмечалось снижение показателей САД и ДАД при мониторинговании АД. Кроме этого, в опытной группе отмечалось снижение среднего пульсового АД, в то время как в группе сравнения отмечалось его повышение. Индекс времени САД и ДАД также имел тенденцию к снижению в обеих группах. Вариабельность САД в группе сравнения имела некоторую тенденцию к повышению, в то время как в опытной группе данный показатель снизился. Вариабельность ДАД осталась неизменной в обеих группах (табл. 14).

Таблица 14. Динамика показателей суточного мониторингирования АД за период наблюдения.

Показатели	Группа сравнения (n=14) M±m		Опытная группа (n=34) M±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
САД ср., мм рт.ст	145.43±3.72	135.21±3.72	143.44±2.46	134.47±2.46*
ДАД ср., мм рт.ст.	97.21±16.73	95.00±16.17	87.81±1.67	83.03±1.67*
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.	49.71±2.87	55.79±2.87	54.22±1.89	50.5±1.89
Индекс времени САД,%	63.71±8.37	48.86±8.37	49.44±5.54	38.63±5.54
Индекс времени ДАД,%	49.14±8.39	42.07±8.39	41.25±5.55	26.84±5.55
Вариабельность САД, мм рт.ст	14.5±1.05	15.36±1.05	14.00±0.69	12.94±0.69
Вариабельность ДАД, мм рт.ст	10.14±0.86	10.57±0.86	10.44±0.57	10.53±0.57

Примечание: * – p < 0,05

При анализе показателей суточного мониторингирования ЭКГ отмечено снижение ЧСС в группе контроля, в большей степени в течение дня. Кроме этого, в опытной группе уменьшилось общее количество эпизодов тахикардии, в то время как в группе сравнения количество данных эпизодов увеличилось (табл.15).

Таблица 15. Динамика показателей суточного мониторингирования ЭКГ за период наблюдения.

Показатели ВЭМ	Группа сравнения (n=14) M±m		Опытная группа (n=34) M±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
ЧСС ср. днем, уд/мин	81.71±2.69	84.21±2.69	82.40±1.78	77.03±1.78*
ЧСС ср. ночью, уд/мин	68.50±2.61	68.86±2.20	69.88±1.46	66.39±1.48
Эпизоды тахикардии, %	4.48±2.72	6.65±2.39	6.91±1.52	2.30±1.55*
Максимальный интервал R-R мсек	1495.11±378.92	1469.0±803.81	2301.36±204.17	1505.44±227.35*

Примечание: * – p < 0,05

При анализе состояния сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов отмечено, что статистически значимых структурных изменений миокарда за период наблюдения как в группе контроля, так и в опытной группе не выявлено. Размеры камер сердца, толщина миокарда обоих желудочков, глобальная ФВ и масса миокарда ЛЖ статистически значимо не изменялись на фоне терапии эмпаглифлозином (табл. 16).

Таблица 16. Динамика показателей ЭхоКГ за период наблюдения.

Показатели	Группа сравнения (n=14) M±m		Опытная группа (n=34) M±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
ФВ ЛЖ, %	57.74±1.25	56.98±1.25	59.08±0.82	58.89±0.82
ММ ЛЖ, г	196.29±13.10	205.57±13.10	191.66±8.67	196.66±8.67
Индекс миокарда ЛЖ, г/м ²	95.58±4.93	98.64±4.93	92.50±3.26	92.97±3.29
ТМЖП, мм	11.36±0.50	11.54±0.50	11.27±0.34	11.25±0.34

ТЗСЛЖ, мм	10.25±0.29	10.39±0.29	10.67±0.196	10.67±0.19
Толщина СС ПЖ, мм	4.4± 0.18	4.44± 0.18	4.22±0.12	4.25±0.12
КДР ЛЖ, мл	52.43±1.75	53.07±1.75	51.14±1.16	52.23±1.16
КСР ЛЖ, мл	36.36±0.97	37.09±0.97	35.72±0.64	35.76±0.64
Передне- задний КДР ПЖ, мм	27.94±0.67	28.06±0.67	27.63±0.44	28.09±0.44
Фронтальн ый КДР ПЖ, мм	36.03±1.12	36.70±1.11	36.55±0.74	36.17±0.74
ФР ПП, мм	41.79±1.30	42.18±1.30	41.30±0.87	41.88±0.86
ВР ПП, мм	47.69±0.92	48.84± 0.92	48.68±0.61	48.47±0.61
Фронтальн ый размер ЛП, мм	43.04±0.91	43.02±0.91	42.17±0.6	42.10±0.60
Вертикальн ый размер ЛП, мм	54.74±1.20	55.13±1.2	56.02±0.78	55.25±0.78
Передне- задний размер ЛП, мм	40.80±1.53	42.16±1.53	41.45±1.01	40.79±1.01
Диаметр корня аорты, мм	35.67±0.93	36.55±0.93	35.87±0.61	35.66±0.61
Диаметр легочного ствола, мм	20.68±0.50	20.39±0.50	20.88±0.34	20.86±0.34

Систолическое давление в ЛА	26.07± 1.20	27.07± 1.20	24.90±0.79	23.03±0.79
-----------------------------	-------------	-------------	------------	------------

При проведении ВЭМ в опытной группе отмечалось снижение уровней САД и ДАД без повышения ЧСС, в то время как в группе сравнения отмечалось снижение уровня систолического АД, а также повышение частоты сердечных сокращений (табл. 17).

Таблица 17. Динамика показателей ВЭМ за время наблюдения.

Показатели ВЭМ	Группа сравнения (n=14) M±m		Опытная группа (n=34) M±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
САД, мм рт.ст	209.29±40.61	188.21±36.79*	202.28±29.69	181.03±26.06**
ДАД, мм рт.ст.	97.21±16.74	95.00±16.17	101.00±13.12	91.78±0.39**
ЧСС макс, уд в мин	111.5±15.45	123.64±16.51*	116.16±16.81	119.13±17.12

Примечание: * – p < 0,05

** – p < 0,001

В опытной группе отмечается снижение количества пациентов с низкой толерантностью к физической нагрузке, повышение количества пациентов со средней и высокой ТФН. В группе контроля отмечалось увеличение числа пациентов с низкой и средней ТФН на фоне снижения количества пациентов с высокой ТФН (табл.18).

Таблица 18. Распределение пациентов относительно толерантности к физической нагрузке (ТФН).

Показатели ВЭМ	Группа сравнения (n=14) N (%)		Опытная группа (n=34) N (%)	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
Низкая ТФН, Ватт	5 (35,71)	6 (42,86)	7 (21,88)	3 (9,38)
Средняя ТФН, Ватт	2 (14,29)	5 (35,71)	17 (53,15)	18 (56,26)

Высокая ТФН, Ватт	7 (50,0)	3 (21,43)	8 (25,0)	11 (34,38)
-------------------	----------	-----------	----------	------------

По данным МРТ сердца у пациентов в опытной группе (в анамнезе у которых имелись ССЗ) отмечалось уменьшение КДО ($p < 0,05$).

Таблица 19. Динамика показателей МРТ сердца на фоне терапии.

Показатели МРТ	Опытная группа (n=10)	
	М±	
	Визит 1	Визит 5
КДО ЛЖ, мл	117.111±24.043	92.000±14.247*
КСО ЛЖ, мл	37.555±15.733	31.333±8.774
ФВ ЛЖ, %	68.777±8.318	65.666±8.774
ММ ЛЖ, г	155.333±19.422	159.555±18.895
КДО ПЖ, мл	137.555±22.181	130.333±30.294
КСО ПЖ, мл	53.111±12.474	70.555±32.535
ФВ ПЖ, %	61.888±5.644	52.777±7.084*

Примечание: * – $p < 0,05$

Согласно данным по заполняемым пациентами опросников по состоянию здоровья и качества жизни (в начале исследования и в его конце), отмечается значимое ее улучшение за время наблюдения в опытной группе, на фоне ухудшения качества в группе сравнения (табл. 20,21).

Таблица 20. Динамика данных по опроснику состояния здоровья (EQ-5D).

	Группа сравнения (количество наблюдений 14)		Опытная группа (количество наблюдений 34)	
	М±m		М±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
Среднее значение	80.21±3.43	73.93±3.43	70.63±2.267	84.03±2.30*
-95%	73.40295	67.11724	66.11973	79.45490
+95%	87.02562	80.73991	75.13027	88.60962

Примечание: * – $p < 0,0005$

Таблица 21. Динамика данных по канадскому опроснику (KCCQ)

	Группа контроля (количество наблюдений 14) M±m		Опытная группа (количество наблюдений 32) M±m	
	Визит 1	Визит 5	Визит 1	Визит 5
Среднее значение	67.00	69.79	80.08	89.78*

Примечание: * – $p < 0,005$ при сравнении результатов для опытной группы и группы контроля.

Нежелательные явления. На фоне лечения эмпаглифлозином отмечались нежелательные явления (НЯ) в виде гипогликемий, а также инфекции мочевых путей и генитальных инфекций, последние – в основном у женщин. Однако данные НЯ ни в одном из случаев не потребовали отмены препарата. Летальных исходов не отмечалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования. Применение эмпаглифлозина для лечения СД 2 приводило к снижению уровня гликемии и HbA1c, при этом уровень гликемии после снижения оставался на стабильном уровне на всем протяжении исследования. Также отмечено положительное влияние на уровень мочевой кислоты.

На фоне лечения эмпаглифлозином отмечалось снижение массы тела и удержание ее за весь период наблюдения.

Прием эмпаглифлозина оказывает положительный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы в виде снижения показателей систолического и диастолического АД, повышения толерантности к физической нагрузке, а также снижения ЧСС, уменьшения количества эпизодов наджелудочковых и желудочковых тахикардий, а также уменьшения конечного диастолического объема желудочков.

По данным опросников (EQ-5D и KCCQ), прием эмпаглифлозина приводил к значимому улучшению состояния здоровья и качества жизни.

Обсуждение основного результата исследования. Установлены клинико-лабораторные особенности течения СД 2 типа при приеме препаратов SGLT-2. В результате проведенного исследования установлено, что на фоне лечения эмпаглифлозином отмечалось снижение массы тела, а также увеличение диуреза. При этом увеличение диуреза носило дозозависимый характер. Снижение уровня гликемии и HbA1c которое наблюдалось в группе

лечения, в дальнейшем сохранялось на всем протяжении исследования то время как в группе сравнения данная тенденция была только в дебте исследования, а в последующем уровень гликемии увеличивался, несмотря на продолжающийся прием привычной сахароснижающей терапии. На фоне терапии отмечалось снижение мочевой кислоты в первой половине исследования, в дальнейшем данный показатель оставался на стабильном уровне. При этом уровень электролитов таких как калий, натрий, кальций на фоне лечения значимо не менялся ни в одной из групп. Для оценки влияния на степень сердечной недостаточности оценивали уровень натрийуретического пептида, однако на фоне лечения данный показатель значимо не изменился на фоне исследования. Необходимо отметить, что наблюдалась тенденция к снижению МАУ у пациентов в группе сравнения, может что косвенно может свидетельствовать о степени регресса эндотелиальной дисфункции. Дополнительным положительным эффектом явилось значимое снижение САД и ДАД в группе лечения, в то время как в группе сравнения данный показатели не менялись на фоне лечения. При проведении ВЭМ также отмечалось снижение максимального САД и ДАД в группе лечения. При этом у пациентов повышалась толерантность к физической нагрузке, в то время как в группе сравнения толерантность к физической нагрузке на фоне наблюдения даже несколько уменьшалась. При суточном мониторинговании АД, отмечалось значимое снижение САД и ДАД в группе лечения. При этом на фоне снижения АД, во время суточного мониторингования ЭКГ отмечено снижение ЧСС в опытной группе, в большей степени в течение дня. Кроме этого, в группе лечения уменьшилось общее количество эпизодов тахикардии, в то время как в контрольной группе количество данных эпизодов увеличилось.

Достижение целевых показателей АД также является одним из факторов снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Наличие эмпаглифлозина в терапии СД 2 типа оказывает влияние на уровень АД за счет уменьшения постнагрузки на левый желудочек и уменьшает риск возникновения кардиальных осложнений.

При анализе состояния сердечно-сосудистой системы у обследованных пациентов по данным ЭХО-КГ статистически значимых структурных изменений миокарда за период наблюдения как в группе сравнения, так и в опытной группе не выявлено. Однако по данным МРТ сердца у пациентов в опытной группе, в анамнезе у которых имелись ССЗ, уменьшался КДО, что может свидетельствовать об улучшении сократительной функции сердца и уменьшению проявлений сердечной недостаточности у данной группы пациентов. Наиболее вероятными механизмами кардиоваскулярного действия эмпаглифлозина являются улучшение метаболизма миокарда, повышение диуреза, а соответственно снижение объема циркулирующей крови и снижение нагрузки на ЛЖ, вследствие чего, снижение показателей АД. Активация SGLT1 в сердце способствует к сдвигу от бета-окисления свободных жирных

кислот к усилению метаболизма глюкозы, что положительно влияет на функции миокарда и повышает толерантность к физической нагрузке.

Заключение. Применение препарата из группы SGLT-2 эмпаглифлозина для лечения СД 2 типа приводило к снижению уровня гликемии и HbA1c, при этом уровень гликемии после снижения оставался стабильным без тенденции к повышению. В результате проведенного исследования установлено, что на фоне лечения эмпаглифлозином отмечалось снижение массы тела и удержанию ее в дальнейшем, что имеет важное значение у пациентов с сопутствующим ожирением и повышенной массой тела.

Прием эмпаглифлозина оказывает положительный эффект на состояние сердечно-сосудистой системы в виде снижения показателей систолического и диастолического АД, как в покое, так и при нагрузке, улучшения толерантности к физической нагрузке. Применение эмпаглифлозина, согласно данным суточного мониторирования ЭКГ, приводило к снижению ЧСС в опытной группе, в большей степени в течение дня. Снижение КДО по данным МРТ сердца может быть важным прогностическим фактором улучшения течения ХСН у пациентов, получающих данный препарат.

Учитывая наличие механизмов снижения сердечно-сосудистого риска, а также принимая во внимание низкую частоту возникновения гипогликемий, эмпаглифлозин является приоритетным препаратом для монотерапии или добавления к привычной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Данный препарат может использоваться как препарат первой линии у пациентов СД 2 типа, которые имеют следующие сопутствующие заболевания: АГ, ИБС, ХСН и ожирение.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке ООО «Научно-производственная фирма Хеликс».

Список литературы

1. www.idf.org (International Diabetes Federation – Международная Диабетическая Федерация).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION), Сахарный диабет. 2016;19(2):104-112.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи боль-ным сахарным диабетом. – 7-й выпуск, 2015; 5 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. и соавт. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Сахарный диабет, 2010, №1, с. 102-111.
5. Государственный регистр СД, ФГБУ ЭНЦ 2016 <http://diaregistry.ru/news/20-let-registru-saxarnogo-diabeta-v-rf.html#content>.
6. Здравоохранение в России 2015: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2015. – 174 с.
7. Diabetes and cardiovascular disease 2016: www.idf.org (International Diabetes Federation – Международная Диабетическая Федерация).
8. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа и сердечно–сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий// РМЖ. ТОМ 19, № 13, 2011.
9. Анциферов М.Б., Шернтанер Г., Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 ти-па в эпоху новых данных о сердечно-сосудистой безопасности, Фарматека № 16 - 2016;
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата эмпаглифлозин (Джардинс®).
11. Abdul-Ghani MA et al., Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011 Aug;32(4):515-31.
12. Zinman B et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
13. Roden M et al., Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Nov;1(3):208-19.
14. Roden M et al., Empagliflozin Monotherapy Improves Glucose Control in Drug-Naïve patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes. 2013. Vol. 62. Suppl. 1. P. 280.
15. Kovacs CS et al., Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Feb;16(2):147-58.

16. Häring HU et al., Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3396-404.
17. Rosenstock J et al., Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Oct;17(10):936-48.
18. Barnett AH et al., Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 May; 2(5):369-84.
19. Ridderstråle M et al., Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep; 2(9):691-700.
20. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2009 Mar; 25(3):671-81.
21. Grempler R et al., Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan; 14(1):83-90.
22. Fitchett D et al., Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526-34.