

Каретникова В. Н.^{1,2}, Хорлампенко А. А.², Кочергина А. М.^{1,2},
Осокина А. В.¹, Груздева О. В.^{1,2}, Голубовская Д. П.², Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ПЛАНОВОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Цель	Оценка кардиометаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД) 2-го типа после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
Материал и методы	Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, были распределены на 2 равночисленные группы. В 1-ю группу вошли 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Препарат назначали за 1 мес до планового ЧКВ и на протяжении 11 мес в последующем (длительность лечения составила 12 мес). Во 2-ю группу (сравнения) вошли пациенты, сопоставимые по возрасту и длительности СД (37 пациентов; 18 мужчин и 19 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования. До начала исследования 36,11% пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03% из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль нарушений углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c).
Результаты	Через 6 и 12 мес исследования гликемия натощак и HbA1c были значимо ниже у пациентов, принимающих эмпаглифлозин. Анализируемые группы оказались сопоставимы по частоте развития неблагоприятных исходов: 8 (22,24%) в группе эмпаглифлозина и 10 (27,04%) в группе сравнения ($p=0,787$). Применение эмпаглифлозина в течение 12 мес привело к снижению концентрации общего холестерина (ХС) на 5,56% ($p<0,05$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 3,67% ($p<0,05$), сокращению площади висцеральной жировой ткани (ПВЖ) на 5,83% ($p<0,05$), площади подкожного жира (ППЖ) – на 3,54% ($p<0,05$).
Заключение	Прием эмпаглифлозина в течение 30 дней до планового ЧКВ и после вмешательства может послужить одним из факторов повышения эффективности реваскуляризации миокарда за счет доказанных положительных кардиометаболических эффектов.
Ключевые слова	Чрескожное коронарное вмешательство; сахарный диабет; сахароснижающие препараты; эмпаглифлозин
Для цитирования	Karetnikova V.N., Horlampenko A.A., Kochergina A.M., Osokina A.V., Gruzdeva O.V., Golubovskaya D.P. et al. Cardiometabolic Effects of Empagliflozin in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2022;62(12):64–72. [Russian: Каретникова В.Н., Хорлампенко А.А., Кочергина А.М., Осокина А.В., Груздева О.В., Голубовская Д.П. и др. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа. Кардиология. 2022;62(12):64–72].
Автор для переписки	Осокина Анастасия Вячеславовна. E-mail: osokav@kemcardio.ru

В настоящее время активно обсуждаются сахароснижающие средства, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижения смертности у пациентов с СД 2-го типа, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (inhibitor sodium-glucose co-transporter 2 – SGLT2) [1–5]. Реализацию их поло-

жительных эффектов связывают не только с контролем гликемии, но и с более широким спектром влияний на различные метаболические процессы, включая жировой обмен [6]. В связи с этим весьма перспективно изучение влияния антидиабетических препаратов с плеiotропными эффектами, в частности ингибиторов SGLT2, направленных на нивелирование риска развития ССО у пациентов с СД 2-го типа, подвергнутых ЧКВ, которое является полноправной альтернативой КШ у лиц, нужда-

ющихся в реваскуляризации миокарда, с учетом актуальных клинических рекомендаций [7].

Цель

Оценка кардиометаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ИБС и СД 2-го типа после планового ЧКВ.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с ноября 2016 г. по май 2019 г. Протокол исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Всего на основании представленных ниже критериев в исследование были включены 74 пациента с ранее установленным диагнозом СД 2-го типа в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8], которым были определены показания к проведению планового первичного ЧКВ по поводу стабильной ИБС.

Критерии включения: наличие показаний к плановому ЧКВ, установленный диагноз СД 2-го типа в соответствии с критериями ВОЗ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии отказа от включения:** возраст моложе 18 и старше 85 лет; масса тела более 130 кг; неудавшаяся попытка ЧКВ; предшествующая реваскуляризация миокарда (КШ или ЧКВ); ОКС в индексную госпитализацию; инфаркт миокарда в течение 3 мес, предшествующих исследованию; декомпенсация ХСН; обострение сопутствующей патологии; протезирование клапанов сердца в анамнезе; наличие клапанных пороков сердца, требующих хирургической коррекции; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 г., модификация 2011 г.) менее 45 мл/мин/1,73 м²; беременность, период грудного вскармливания.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, были распределены на 2 равночисленные группы. В 1-ю группу вошли 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Препарат назначали за 1 мес до планового ЧКВ и на протяжении 11 мес в последующем (длительность лечения соста-

вила 12 мес). Во 2-ю группу (сравнения) вошли пациенты, сопоставимые по возрасту и длительности СД (37 пациентов; 18 мужчин и 19 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования.

Всем пациентам назначена стандартная терапия ИБС, включая двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. Структура сахароснижающей терапии пациентов общей выборки представлена в табл. 2.

Всем пациентам выполняли антропометрические (ИМТ, ОТ, ОБ) методы оценки ожирения, лабораторные методы для оценки показателей углеводного обмена (глю-

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические данные пациентов общей выборки (n=74)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	36 (48,65)
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	61 [57; 64]
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	33,28±5,94
ОТ, см (M±SD)	105,27 ± 15,05
ОБ, см (M±SD)	108,91±13,62
ОТ/ОБ (M±SD)	0,97±0,07
Курение в анамнезе, n (%)	25 (33,78)
Артериальная гипертензия, n (%)	74 (100)
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (9,46)
Длительность анамнеза ИБС, годы (Me [Q1; Q3])	3,0 [2,0; 5,0]
Длительность анамнеза СД, годы (Me [Q1; Q3])	5,5 [3,0; 9,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	37 (50)
Стенокардия, n (%)	
I ФК	5 (6,76)
II ФК	44 (59,46)
III ФК	12 (16,22)
IV ФК	0
ХСН, n (%)	
I ФК	0
II ФК	70 (94,59)
III ФК	4 (5,41)
IV ФК	0
ФП, n (%)	7 (9,46)
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	37 (50)
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, баллы (Me [Q1; Q3])	12 [7; 17]

ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Лечение СД у пациентов общей выборки до включения в исследование

Показатель	Значение, n (%)
Диетотерапия	11 (14,86)
ПССП	48 (64,86)
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП)	9 (12,16)
Инсулинотерапия	6 (8,11)

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

коза, гликированный гемоглобин – HbA1c), липидного обмена (ХС, ЛНП, ХС, ЛВП, ТГ), креатинина в сыворотке крови, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Инструментальную оценку ожирения методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) проводили исходно и через 12 мес после рандомизации. Исходно всем пациентам определяли целевой уровень HbA1c на основании возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и риска развития тяжелой гипогликемии [9].

Через 1 мес после рандомизации выполняли оценку концентрации глюкозы в венозной крови натощак, HbA1c. За сутки до и через 48 ч после ЧКВ определяли уровень сывороточного креатинина, рассчитывали СКФ.

Для профилактики острого повреждения почек и лактацидоза за 48 ч до ЧКВ пациенты прекращали прием эмпаглифлозина, а также метформина, если таковой ранее был назначен. В период отмены сахароснижающих препаратов гипергликемию корректировали введением инсулина короткого действия.

Иммуноферментным анализом в сыворотке крови определяли концентрации вч-СРБ (тест-система hs-CRP Monobind), адипонектина (тест-система «BioVendor Human Adiponectin ELISA»), лептина (тест-системы «BioVendor»).

Общий анализ мочи выполняли с использованием тест-полосок UrineRS H10 на автоматическом анализаторе мочи CL-500. Для оценки бактериурии проводили микроскопию осадка мочи.

Количественную оценку жировой ткани выполняли методом мультиспиральной КТ на 64-срезовом томографе. Сканирование проводили на уровне позвонков LIV–LV в краниокаудальном направлении. Оценивали площадь и объем абдоминальной жировой ткани с последующим разделением ее на висцеральный и подкожный компоненты. При площади висцерального жира (ПВЖ) более 130 см² диагностировали висцеральное ожирение [10].

В течение периода исследования (12 мес) у всех участников собирали сведения о развитии следующих исходов: ОКС, повторная реваскуляризация (КШ или ЧКВ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация по причине декомпенсации ХСН, смерть от сердечно-сосудистых причин.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефоса и Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Количественные переменные с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха – Me [Q1; Q3]. Каче-

ственные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей – n (%). Определение различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью критерия U Манна–Уитни. Для сравнения долей в зависимых выборках использовали критерий Q Кохрена. Анализ показателей при повторных измерениях оценивали с использованием критерия Фридмана с последующим проведением апостериорных сравнений переменных с помощью критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Из 74 участников, включенных в исследование, его завершили 73 пациента: 36 человек из группы принимающих эмпаглифлозин, 1 (2,7%) пациентка прекратила прием препарата через 1 мес приема в связи с развитием нежелательного явления – генитальной инфекции), и 37 участников группы сравнения.

Исходно при сравнении групп пациентов по основным клинико-anamnestическим характеристикам, а также показателям углеводного, липидного обмена, фильтрационной функции почек, а также поражению коронарного русла (по шкале SYNTAX) значимых различий не выявлено (табл. 3).

Терапия СД на момент включения представлена в табл. 4, на рис. 1, 2.

До начала исследования 36,11% пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03% из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль углеводного обмена по данным оценки уровня HbA1c. Через 12 мес терапии эмпаглифлозином только у 16,67% пациентов, принимавших эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c. В группе сравнения значимого изменения показателей гликемического контроля не произошло. Неудовлетворительный гликемический контроль отмечался у 32,43% пациентов через 12 мес исследования, что превысило соответствующий показатель в группе лечения эмпаглифлозином.

Всего в течение 12 мес после ЧКВ в общей выборке зарегистрировано 18 (24,66%) ССО (табл. 5), летальные исходы не зарегистрированы. Сравнимые группы не различались по частоте развития неблагоприятных исходов.

Применение эмпаглифлозина в течение 12 мес привело к снижению уровня общего ХС на 5,56% ($p < 0,05$) и ХС ЛНП на 3,67% ($p < 0,05$). В группе сравнения изменения показателей липидного обмена не произошло.

На рис. 3 представлена динамика антропометрических и инструментальных показателей ожирения в сравниваемых группах за период наблюдения.

В группе сравнения по окончании исследования статистически значимых изменений указанных показателей не установлено. Снижение массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ППЖ, ПВЖ на фоне применения эмпаглифлозина статистически значимо превосходило таковое в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика групп наблюдения

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	p
Мужчины, n (%)	18 (50)	18 (48,65)	1,000
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	61 [57; 64,5]	61 [56; 64]	0,943
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	34,40±6,11	32,33±5,70	0,196
ОТ, см (M±SD)	109,03±16,14	101,86±13,34	0,086
ОБ, см (M±SD)	111,89±14,04	105,89±12,87	0,174
ОТ/ОБ (M±SD)	0,97±0,07	0,96±0,07	0,822
Курение в анамнезе, n (%)	13 (36,11)	12 (32,43)	0,466
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (100)	37 (100)	–
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (8,33)	4 (10,81)	1,000
Длительность анамнеза ИБС, лет (Ме [Q1; Q3])	2,0 [1,0; 4,5]	2,0 [2,0; 5,0]	0,216
Длительность анамнеза СД 2-го типа, годы (Ме, [Q1; Q3])	6,5 [3,0; 12,5]	5,0 [3,0; 8,0]	0,269
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (44,44)	21 (56,76)	0,352
Стенокардия, n (%)			
I ФК	2 (5,56)	3 (8,11)	1,000
II ФК	26 (72,22)	17 (45,95)	0,791
III ФК	3 (8,33)	9 (24,32)	0,112
ХСН, n (%)			
I ФК	0	0	
II ФК	33 (91,67)	36 (97,30)	0,357
III ФК	3 (8,33)	1 (2,7)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (11,11)	3 (8,11)	0,711
Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	8,15 [7,35; 11,35]	7,4 [7,10; 9,40]	0,109
НbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	7,15 [6,65; 8,15]	7,00 [6,50; 7,50]	0,401
ОХС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	4,56 [3,77; 5,94]	4,71 [3,64; 6,06]	0,746
ХС ЛНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	2,47 [2,10; 3,94]	2,86 [2,11; 3,54]	0,865
ХС ЛВП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,07 [0,90; 1,63]	1,00 [0,90; 1,22]	0,738
Триглицериды, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,61 [1,02; 2,61]	1,72 [1,30; 2,37]	0,371
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² (Ме [Q1; Q3])	84,5 [69,5; 97,0]	90,0 [80,0; 96,0]	0,315

ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
НbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 4. Лечение сахарного диабета в исследуемых группах до начала исследования

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	p
Диета, n (%)	6 (16,67)	5 (13,51)	0,754
ПССП, n (%)	21 (58,33)	26 (70,26)	0,334
Инсулинотерапия, n (%)	2 (5,56)	4 (10,82)	0,674
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП), n (%)	7 (19,44)	2 (5,41)	0,085

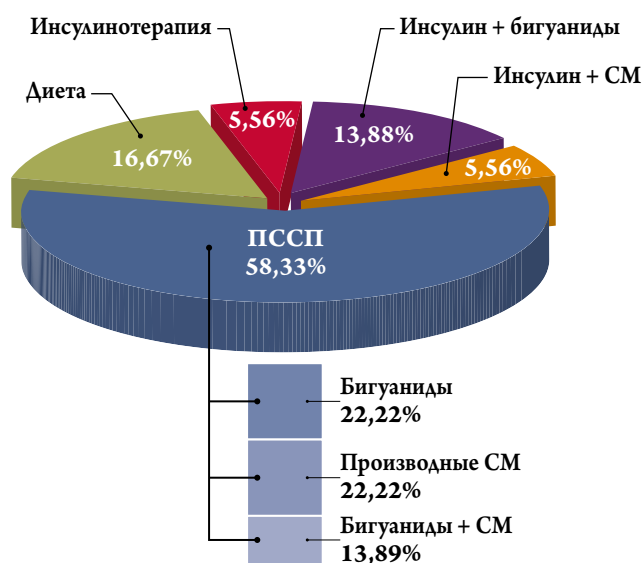
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 5. Основные неблагоприятные исходы в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=36), n (%)	Группа сравнения (n=37), n (%)	p
Все неблагоприятные исходы	8 (22,22)	10 (27,03)	0,787
ОКС	1 (2,78)	—	—
ОКС + ЧКВ рестеноза	2 (5,56)	4 (10,82)	0,674
ОКС + ЧКВ de novo	2 (5,56)	2 (5,41)	1,000
КШ плановое	1 (2,78)	1 (2,70)	1,000
ОНМК	1 (2,78)	1 (2,70)	1,000
Госпитализация по поводу ХСН	1 (2,78)	2 (5,41)	1,000

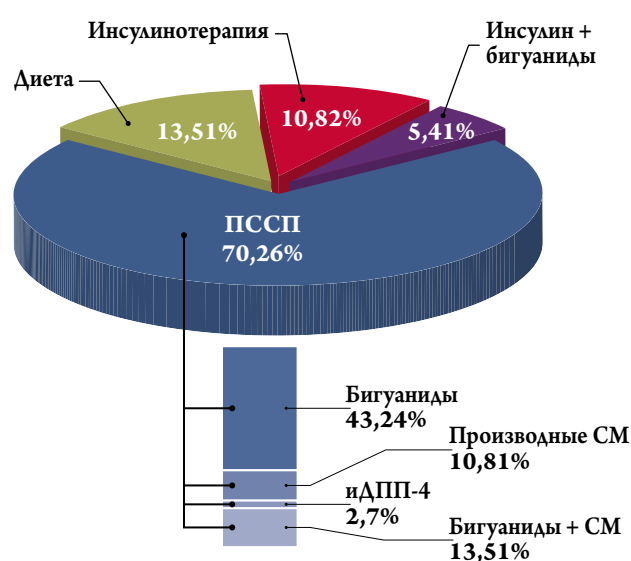
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 1. Группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых до начала исследования в группе эмпаглифлозина, n (%)



ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; СМ – производные сульфонилмочевины.

Рисунок 2. Группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых до начала исследования в группе сравнения, n (%)



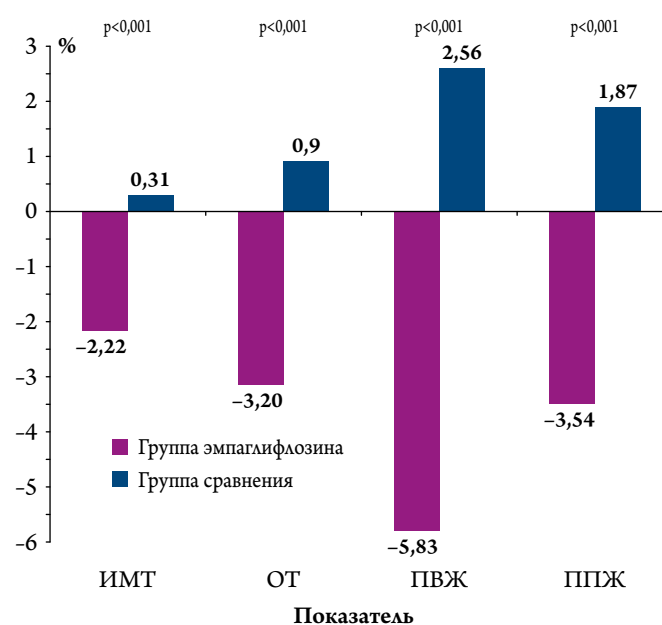
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; СМ – производные сульфонилмочевины; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

Таблица 6. Динамика концентрации адипоцитокинов и провоспалительных маркеров в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	P
Адипонектин, мг/мл (Ме [Q1; Q3])			
исходно	6,21 [5,46; 7,75]	7,45 [6,32; 8,74]	0,052
через 6 мес	7,14 [6,45; 8,96]	7,21 [6,40; 8,82]	0,839
через 12 мес	7,24 [6,85; 8,78]	7,16 [6,34; 9,58]	0,479
Δ	0,94 [0,36; 1,88]	0,11 [-0,59; 0,40]	<0,001
p Δ	<0,001	0,368	
Лептин, нг/мл (Ме [Q1; Q3])			
исходно	24,98 [15,55; 26,65]	19,23 [12,33; 27,08]	0,499
через 6 мес	17,74 [14,01; 24,14]	18,95 [12,33; 26,95]	0,788
через 12 мес	18,92 [13,65; 27,08]	19,84 [12,29; 27,09]	0,882
Δ	-1,34 [-5,37; -0,26]	0,26 [-1,21; 1,30]	<0,001
p Δ	<0,001	0,297	
Вч-СРБ, мг/л (Ме [Q1; Q3])			
исходно	4,00 [3,08; 4,76]	3,00 [2,70; 4,00]	0,006
через 6 мес	3,15 [2,63; 3,59]	3,10 [2,86; 3,75]	0,657
через 12 мес	2,83 [2,38; 3,00]	3,05 [2,69; 3,65]	0,002
Δ	-1,2 [-1,64; -0,70]	-0,15 [-0,31; 0,05]	<0,001
p Δ	<0,001	0,086	—

На фоне применения эмпаглифлозина концентрация адипонектина увеличилась на 15,75% по сравнению с исходной, а также отмечено снижение концентрации лептина на 13,41%, а вч-СРБ – на 30,60%. В группе сравнения значимые изменения концентрации адипонектина, лептина и вч-СРБ не обнаружены. У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено большее, чем в группе сравнения, снижение уровня лептина и вч-СРБ (табл. 6).

Рисунок 3. Динамика маркеров ожирения в сравниваемых группах через 12 мес от начала исследования



ПВЖ – площадь висцерального жира; ППЖ – площадь подкожного жира.

При исходной сопоставимости СКФ в группах сравнения через 48ч после выполнения ЧКВ значимого снижения СКФ не отмечено в обеих группах. Через 12 мес исследования СКФ статистически значимо снизилась по сравнению с исходным уровнем как в основной группе ($p < 0,001$), так и в группе сравнения ($p < 0,001$). Различий между группами по снижению СКФ в течение 12 мес не выявлено (рис. 4).



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

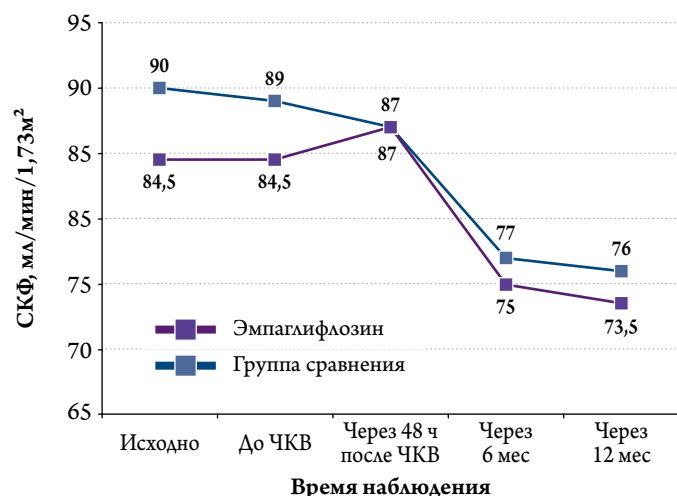
В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

Рисунок 4. Динамика скорости клубочковой фильтрации в обеих группах за 12 мес исследования



В основной группе при проведении рентгеноконтрастной процедуры зарегистрирован 1 (2,78%) случай острого повреждения почек согласно критериям KDIGO [11]. Поскольку СКФ не достигла уровня, требующего отмены препарата, терапия была возобновлена после стабилизации концентрации креатинина в сыворотке крови.

Следует также отметить, что в течение 1-го месяца терапии у 11 (30,55%) пациентов из группы эмпаглифлозина определялась бактериурия при отсутствии клинических признаков инфекции мочевыводящих путей.

Обсуждение

До недавнего времени профилактика макрососудистых осложнений у пациентов с СД основывалась на применении антитромбоцитарной и липидснижающей терапии. Однако в настоящее время, учитывая результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6 [1–5], назначение современных сахароснижающих препаратов является одним из приоритетных направлений улучшения прогноза ССЗ у пациентов с СД наряду со стандартной терапией ИБС. В обновленных европейских рекомендациях по диабету, предиабету и ССЗ от 2019 г. пациентам с установленным ССЗ атеросклеротического генеза в качестве терапии первой линии рекомендуется назначение эмпаглифлозина (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). В то же время метформин рассматривается как препарат первой линии только у пациентов с СД 2-го типа без ССЗ [7].

Проведенное исследование не выявило преимуществ терапии эмпаглифлозином по влиянию на частоту развития ССО в течение года после планового первичного ЧКВ с имплантацией стента (в группе лечения ССО отмечены у 22,24% пациентов, а в группе сравнения – у 27,04%; $p=0,787$), что, вероятно, связано с ограниченным количеством наблюдений. В то же время недавно

опубликованное исследование японских ученых подтвердило положительный эффект эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа, подвергнутых коронарной реваскуляризации: отмечено подавление гиперплазии неоинтимы, по данным оптической когерентной томографии через 12 мес после коронарного стентирования [12].

Тем не менее применение эмпаглифлозина в проведенном исследовании позволило обеспечить кардиометаболический контроль у большинства пациентов: улучшение показателей гликемии отмечено уже через 1 мес использования препарата, а к концу исследования достижение индивидуального целевого уровня HbA1c зафиксировано у 83,33% пациентов. Кроме того, отмечался липидснижающий эффект эмпаглифлозина в виде снижения концентрации общего ХС в большей степени за счет снижения уровня ХС ЛНП на 3,67% по сравнению с исходным, однако изменения статистически значимо не отличались от группы сравнения. В отношении влияния препаратов из группы ингибиторов SGLT2 на липидный обмен имеются противоречивые данные: в ряде исследований сообщается о повышении уровня ХС ЛВП и отсутствии изменений концентрации ХС, ХС ЛНП и ТГ [13]. В то же время в исследовании EMPA-REG OUTCOME отмечено повышение уровня как ХС ЛНП, так и ХС ЛВП. Потенциальное влияние эмпаглифлозина на липидный обмен, возможно, опосредовано положительным влиянием на резистентность к инсулину с повышением экскреции глюкозы с мочой независимо от уровня инсулина, что создает условия для замедления липогенеза и активации липолиза и зависит от длительности терапии [14].

Также установлено положительное влияние эмпаглифлозина на маркеры абдоминального ожирения по сравнению с исходным уровнем: масса тела уменьшилась в среднем на 2,15 кг, ИМТ на 2,22%, ОТ на 3,0 см. Кроме того, отмечено значимое уменьшение площади ВЖТ на 5,83%, подкожного жира на 3,54%. Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями [15–17].

Дополнительным преимуществом терапии эмпаглифлозином, установленным в ходе исследования, стало улучшение адипокинового профиля пациентов, а именно повышение концентрации адипонектина на 15,75% и снижение уровня лептина на 13,41%. Отмечено также уменьшение концентрации вч-СРБ на 30,06%. Схожее влияние эмпаглифлозина на концентрацию адипоцитокинов отмечено в ряде других исследований. Р. Wu и соавт. [18] провели мета-анализ, в котором подтвердили, что использование ингибиторов SGLT2 уменьшает уровень циркулирующего лептина с одновременным повышением концентрации циркулирующего адипонектина. В другом исследовании эмпаглифлозин продемонстрировал уменьшение инсулинорезистентности за счет снижения активности хронического системного воспаления [19]. В ряде исследований доказано, что аномальный профиль адипоцитокинов

и маркеров воспаления ассоциируется с худшим прогнозом ССЗ, а также с худшими ангиографическими исходами ЧКВ. Кроме того, отношение лептин/адипонектин коррелировало со степенью поражения коронарного русла независимо от течения ИБС [20]. Имеются данные, что у пациентов с рестенозом стента по сравнению с больными без такового отмечается более высокий уровень лептина [21]. Еще одна работа подтвердила роль адипонектина в качестве предиктора ССО после ЧКВ, включая смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение длительного периода наблюдения, однако связи между уровнем адипонектина и частотой реваскуляризации целевого сосуда не обнаружено [22]. В другом исследовании уровень адипонектина в сыворотке крови более 6 мг/мл ассоциировался с меньшим риском развития рестеноза независимо от наличия нарушения углеводного обмена [23].

В проведенном исследовании в течение 12 мес отмечено статистически значимое снижение СКФ у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, на 8,30%, а в группе сравнения – на 14,28%. Одной из особенностей фармакодинамики ингибиторов SGLT2 является увеличение доставки натрия к области плотного пятна (*macula densa*), что приводит к восстановлению тубулогломерулярного механизма обратной связи, в результате чего происходит сужение приносящей артериолы, снижение внутрисердечного давления и уменьшение гиперфильтрации. Клинически это проявляется снижением СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м² в период инициации терапии с последующей ее стабилизацией [24]. Результаты исследований показывают, что уже через 1 нед после прекращения приема препарата происходит полное восстановление СКФ, даже после нескольких лет лечения. Напротив, у пациентов с СД из группы плацебо СКФ продолжает неуклонно снижаться, что служит проявлением прогрессирующей диабетической нефропатии. Таким образом, эксперты полагают, что изначальное снижение СКФ на фоне фармакологического ингибирования SGLT2 не связано с уменьшением числа функционирующих нефронов и в большинстве случаев служит показателем эффективности, а не отражением неблагоприятного эффекта препарата [25]. В целом ингибиторы SGLT2 характеризуются достаточно благоприятным профилем безопасности.

Терапевтическая глюкозурия, обусловленная применением эмпаглифлозина, является благоприятной средой для размножения условно патогенной микрофлоры, в том числе дрожжевых грибов. Наряду с вегетативной нейропатией с атонией мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, характерными для больных СД, прием эмпаглифлозина, согласно исследованию EMPAREG OUTCOME, повышает риск развития генитальных грибковых инфекций примерно в 3 раза. При этом частота развития бактериальных инфекций мочевыводящих путей не отличается от таковой в группе плацебо [3].

Заключение

На фоне приема эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг в течение 1 мес до планового чрескожного коронарного вмешательства и 11 мес в последующем отмечен удовлетворительный гликемический контроль у 83,33% пациентов со значимой динамикой снижения ($p=0,008$). При этом целевого уровня гликированного гемоглобина до выполнения чрескожного коронарного вмешательства достигали 72,97% пациентов, получавших иную сахароснижающую терапию без значимой динамики уровня гликированного гемоглобина за период наблюдения ($p=0,414$). Позитивные изменения гликемических характеристик пациентов на фоне приема эмпаглифлозина сопровождались значимым снижением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови на 30,06%. Кроме того, отмечены значимые изменения антропометрических и биохимических показателей жирового обмена: снижение индекса массы тела на 2,22%, уменьшение окружности талии на 3,20%, площади висцеральной жировой ткани на 5,83%, площади подкожного жира на 3,20%, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,56%, холестерина липопротеидов низкой плотности на 3,67%, лептина на 13,41% по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у пациентов, не получавших эмпаглифлозин, отмечено увеличение значений этих показателей в динамике в течение 12 мес наблюдения. Отмечено увеличение концентрации адипонектина у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, на 15,75% со снижением его концентрации на фоне иной сахароснижающей терапии. Важно отметить оптимальный профиль безопасности применения эмпаглифлозина с учетом влияния на фильтрационную функцию почек – ее снижение было статистически незначимым и оказалось меньше, чем в группе иной сахароснижающей терапии в течение 12 мес наблюдения.

Таким образом, несмотря на отсутствие непосредственного влияния эмпаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства, назначение препарата за 1 мес до чрескожного коронарного вмешательства и в дальнейшем может явиться одним из инструментов повышения эффективности плановой реваскуляризации миокарда, учитывая доказанные положительные кардиометаболические эффекты.

Ограничение исследования

Малое число наблюдений.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.12.2021

1. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(9):691–704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
6. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K et al. Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α Are Increased in Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):859–62. DOI: 10.1210/jcem.83.3.4618
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V et al. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):101–61. [Russian: Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V и др. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):101–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galshtyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM22S1
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1–112. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. Сахарный диабет. 2015;18(1S):1–112]. DOI: 10.14341/DM2015S1-112
10. Brel N.K., Kokov A.N., Gruzdeva O.V. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;15(4):3–8. [Russian: Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2019;15(4):3–8]. DOI: 10.14341/omet9510
11. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease : Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
12. Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S et al. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Heart and Vessels*. 2020;35(10):1378–89. DOI: 10.1007/s00380-020-01621-0
13. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ 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, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):147–58. DOI: 10.1111/dom.12188
14. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):6. DOI: 10.1186/s12933-017-0658-8
15. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):425–33. DOI: 10.1111/dom.14234
16. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(9):691–700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2
17. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016;13(2):119–26. DOI: 10.1177/1479164115616901
18. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(08):487–94. DOI: 10.1055/a-0958-2441
19. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121–8. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516
20. Nguyen P.H., Heggermont WA, Vanhaverbeke M, Dubois C, Vydrt T, Vörös G et al. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiologica*. 2015;70(6):640–6. DOI: 10.1080/AC.70.6.3120175
21. Byrne RA, Eeckhout E, Sardella G, Stella P, Verheye S. PCI in Patients with Diabetes: Role of the Cre8 Drug-eluting Stent. *Interventional Cardiology Review*. 2017;12(1):13–7. DOI: 10.15420/icr.2016:28:2
22. Delhay C, Kpogbemabou N, Modine T, Lemesle G, Staels B, Mahmoudi M et al. Long-term prognostic value of preprocedural adiponectin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):4921–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.092
23. Mito T, Miura S, Iwata A, Morii J, Sugihara M, Ike A et al. Determination of the cut-off plasma adiponectin level associated with a lower risk of restenosis in patients with stable angina. *Coronary Artery Disease*. 2011;22(7):451–7. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283495d43
24. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):65. DOI: 10.1186/s12933-017-0547-1
25. Toto RD. SGLT-2 Inhibition: A Potential New Treatment for Diabetic Kidney Disease? *Nephron*. 2017;137(1):64–7. DOI: 10.1159/000450895