**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего образования**

**«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Хорлампенко Алина Альбертовна**

**ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ
КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА. ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА**

1. - кардиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор
Каретникова Виктория Николаевна

Кемерово - 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**Стр.**

[**ВВЕДЕНИЕ 4**](#bookmark1)

**ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11**

1. **Эпидемиологические особенности сердечно-сосудистых заболеваний. 11**
2. [**Распространенность сахарного диабета 12**](#bookmark17)
3. **Патогенетические особенности поражения коронарного русла при**

[**сахарном диабете 14**](#bookmark19)

1. **Сравнение стратегий реваскуляризации миокарда у пациентов с**

[**сахарным диабетом 2 типа 15**](#bookmark21)

1. **Влияние факторов риска на сердечно-сосудистый прогноз у**

**пациентов с сахарным диабетом после реваскуляризации миокарда 19**

1. **Ожирение как фактор риска развития осложнений после**

**реваскуляризации миокарда 20**

1. **Роль адипоцитокинов висцеральной жировой ткани в развитии**

[**сердечно-сосудистых осложнений 22**](#bookmark25)

1. [**Методы оценки ожирения в клинической практике 25**](#bookmark26)
2. **Атерогенная дислипидемия 28**
3. [**Хроническая болезнь почек как фактор риска развития сердечно­сосудистых осложнений 29**](#bookmark28)

**1.6 Контроль нарушений углеводного обмена на современном этапе: роль сахароснижающей терапии в повышении эффективности**

**реваскуляризации миокарда 30**

[**ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 33**](#bookmark31)

1. **Общая клиническая характеристика больных и дизайн исследования... 33**
2. [**Методы обследования больных 41**](#bookmark33)

[**2.2.1.Общеклинические методы обследования 41**](#bookmark34)

1. [**Лабораторные методы обследования 42**](#bookmark35)
2. [**Инструментальные методы обследования 44**](#bookmark36)
3. [**Статистические методы обработки данных 46**](#bookmark37)

[**ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 48**](#bookmark38)

1. **Оценка эффективности контроля гликемии и анализ**

**сахароснижающей терапии пациентов общей выборки на момент включения в исследование 48**

1. **Клинико-анамнестическая и ангиографическая характеристика**

**участников исследования в зависимости от приема эмпаглифлозина 50**

1. **Анализ клинических исходов через год после планового чрескожного**

**коронарного вмешательства у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 56**

1. **Динамика показателей углеводного обмена в исследуемых**

**группах 60**

1. [**Динамика показателей липидного спектра 66**](#bookmark42)
2. [**Динамика маркеров общего и абдоминального ожирения 68**](#bookmark43)
3. [**Динамика адипоцитокинов 72**](#bookmark44)
4. **Связи маркеров ожирения, адипоцитокинов и показателей гликемии в**

**динамике наблюдения по данным корреляционного анализа 74**

1. [**Динамика показателей состояния почек 77**](#bookmark46)

**ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО**

[**ИССЛЕДОВАНИЯ 81**](#bookmark48)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 92**](#bookmark49)

[**ВЫВОДЫ 99**](#bookmark50)

[**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 101**](#bookmark51)

[**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 102**](#bookmark52)

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 104**](#bookmark53)

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а сердечно-сосудистые осложнения - ведущей причиной смертности среди пациентов с диабетом [176]. Несмотря на определенные преимущества коронарного шунтирования (КШ) среди методов коронарной реваскуляризации у пациентов с СД, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) нередко выступает полноправной альтернативой, и доля лиц с диабетом, которые подвергаются эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, неуклонно растет. В свете последних клинических рекомендаций оба метода реваскуляризации в большинстве клинических ситуаций рассматриваются в качестве альтернативных, и выбор оптимального осуществляется индивидуально [22, 23]. Установлено, что не только периоперационная гипергликемия, но и гипогликемия в этой группе пациентов является предиктором неблагоприятного исхода эндоваскулярной реваскуляризации [77]. В настоящее время в научном сообществе активно обсуждаются сахароснижающие средства, которые в рандомизированных клинических исследованиях доказали свою эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и снижении смертности у пациентов с сахарным диабетом (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависмого переносчика глюкозы 2 типа) [47, 55, 68, 97, 143]. Таким образом, представляет научный интерес оценка возможности нивелирования негативного влияния СД на отдаленный сердечно-сосудистый прогноз пациентов, подвергнутых плановому ЧКВ, с использованием ингибитора натрийзависмого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина на этапе подготовки к реваскуляризации миокарда и после ее проведения.

**C тепень научной разработанности темы исследования**

Значительный вклад в изучение исходов коронарной реваскуляризции у пациентов с СД 2 типа внесли M. Farkouh [69], U.Baber [77], S.Park [161], H.Ueda [75], S. Kassaian [74], J. Zheng [35], P. Sharma [36]. В своих работах авторы показали высокую частоту неблагприятных клинических и ангиографических исходов и смерти после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с СД, а также, сообщили о важности контроля гипергликемии и других факторов сердечно­сосудистого риска в периоперационный период реваскуляризации. Однако на сегодняшний день не оценивалось влияние ингибиторов натрийзависмого переносчика глюкозы 2 типа, доказавших свою сердечно-сосудистую безопасность, на исходы эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с СД 2 типа.

**Цель исследования**

Оценить возможности медикаментозного контроля нарушений углеводного обмена с применением ингибитора натрийзависмого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина для повышения эффективности планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.

**Задачи исследования**

1. Оценить уровень гликемического контроля и проводимую

сахароснижающую терапию у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной клинической практики.

1. Определить значение неудовлетворительного гликемического

контроля у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства.

1. Оценить эффективность эмпаглифлозина в достижении удовлетворительного гликемического контроля и влияние на исходы в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.
2. Оценить влияние эмпаглифлозина на антропометрические характеристики, биохимические показатели жирового обмена и фильтрационную функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после планового чрескожного коронарного вмешательства.

**Научная новизна**

Впервые получена информация о неудовлетворительном контроле гликемии у 31,08 % пациентов с СД 2 типа перед плановым ЧКВ на фоне неоптимальной сахароснижающей терапии в реальной клинической практике.

Впервые установлена ассоциация нецелевого уровня гликированного гемоглобина перед выполнением ЧКВ, через 1 и 5 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение года у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Впервые доказана возможность использования эмпаглифлозина в качестве эффективной и безопасной сахароснижающей терапии, а также продемонстрировано положительное влияние препарата на показатели углеводного (через 12 месяцев терапии уровень гликированного гемоглобина снизился на 8,47 % по сравнению с исходными значениями) и липидного обменов (снижение концентрации общего холестерина на 5,56 %, липопротеидов низкой плотности на 3,67 % через 12 месяцев терапии), структуру и функцию жировой ткани (снижение индекса массы тела (ИМТ) на 2,22 %, уменьшение окружности талии (ОТ) на 3,20 %, площади висцерального жира (ПВЖ) по данным многослойной компьютерной томографии (МСКТ) на 5,83 %, снижение уровня лептина на 13,41 % и повышение концентрации адипонектина на 15,75 % (по сравнению с исходным уровнем)), а также уменьшение суточной протеинурии у пациентов с СД 2 типа, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе обоснована необходимость эффективного гликемического контроля в предоперационном и отдаленном периодах выполнения планового ЧКВ с имплантацией стентов у пациентов с СД 2 типа. Полученные результаты показали, что медикаментозная терапия эмпаглифлозином за 1 месяц до проведения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и в течение 11 месяцев после нее обеспечивает адекватный контроль гликемии у большинства пациентов, а также дополнительные положительные кардиометаболические эффекты в виде снижения массы тела и ПВЖ, нормализации адипокинового профиля, уменьшения проявлений хронического воспаления и суточной протеинурии.

**Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. В соответствии с целью исследования и для решения поставленных задач проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 74 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с наличием показаний для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства по поводу ишемической болезни сердца. Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Неудовлетворительный гликемический контроль на фоне неоптимальной сахароснижающей терапии характерен для 1/3 пациентов с сахарным диабетом 2 типа перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в реальной клинической практике.
2. Нецелевой уровень гликированного гемоглобина является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства на фоне сахарного диабета 2 типа.
3. Применение эмпаглифлозина у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа оказывает положительное влияние на углеводный, жировой обмен, адипокиновый профиль, суточную протеинурию при оптимальном профиле безопасности.

**Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов, формированием сопоставимых по клинико-анамнестическим и лабораторным характеристикам групп наблюдения. Получение исходных данных, анализ и обработка проведены непосредственно автором. Статистический анализ результатов проведен с помощью программы Statistica 10.0 компании StatSoft, Inc (США).

**Апробация результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования представлены на VI Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), VIII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XХIV Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017), VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 (Екатеринбург, 2019), VIII Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019), X межрегиональной научно­практической Сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-Практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2020).

**Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 статей - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, из которых 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, изданы 1 методические рекомендации, 9 работ являются материалами научных конференций.

**Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 17 рисунками, включает введение, 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы: 29 источников отечественной литературы и 148 - зарубежной литературы.

**Личный вклад автора**

Подготовка литературного обзора, статистическая обработка полученных данных, написание глав диссертации и статей по теме диссертации выполнены лично автором. Сбор материала исследования проведены автором совместно с ассистентом кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России к.м.н. А. М. Кочергиной.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа с наличием показаний к плановому чрескожному коронарному вмешательству характеризуются неудовлетворительным гликемическим контролем в 31,08 % случаев, в том числе на фоне диетотерапии (в 8,7 %), приема пероральных сахароснижающих препаратов (в 56,53 %): бигуанидов (метформина - в 47,83 % в виде монотерапии или комбинации с производными сульфонилмочевины), производных сульфонилмочевины в виде монотерапии (в 8,7 %), инсулинотерапии (в монотерапии или комбинации в 34,77 %).
2. Нецелевой уровень гликированного гемоглобина исходно (за 1 месяц до чрескожного коронарного вмешательства) увеличивает риск неблагоприятного исхода в 4,04 раза, непосредственно перед процедурой реваскуляризации - в 4,70 раза и неудовлетворительный гликемический контроль через 5 месяцев после вмешательства ассоциирован с 7-кратным увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года.
3. В течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства

у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 24,66 % случаев отмечено развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: острого коронарного синдрома - у 15,07 %, из них в 54,55 % с рестенозом в ранее имплантированном стенте, в 36,36 % случаев с прогрессированием атеросклероза и вовлечением ранее интактных коронарных артерий (de novo), у 2,74 % развитие острого нарушения мозгового кровообращения, у 4,11 % госпитализации по причине декомпенсации

хронической сердечной недостаточности. Не отмечено различий по частоте неблагоприятных событий в группах пациентов, получающих эмпаглифлозин или иную сахароснижающую терапию.

1. На фоне приема эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг в течение месяца до планового чрескожного коронарного вмешательства и 11 месяцев в последующем отмечен удовлетворительный гликемический контроль у 83,33 % пациентов (со значимой динамикой снижения, р=0,008), при этом целевого уровня гликированного гемоглобина до выполнения чрескожного коронарного вмешательства достигали 72,97 % больных, получавших иную сахароснижающую терапию (без значимой динамики гликированного гемоглобина за период наблюдения, р=0,414). Позитивные изменения гликемических характеристик пациентов на фоне приема эмпаглифлозина сопровождались значимым снижением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке венозной крови на 30,06 %.
2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа после планового чрескожного коронарного вмешательства на фоне приема эмпаглифлозина 10 мг в сутки отмечены значимые изменения антропометрических и биохимических показателей жирового обмена: снижение индекса массы тела на 2,22 %, уменьшение окружности талии на 3,20 %, площади висцерального жира на 5,83 %, площади подкожного жира 3,20 %, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,56 %, липопротеидов низкой плотности - на 3,67 %, лептина - на 13,41 % (по сравнению с исходным уровнем), напротив среди пациентов, не получавших эмпаглифлозин, отмечено увеличение значений этих показателей в динамике годового периода. Отмечено увеличение концентрации адипонектина среди пациентов, принимавших эмпаглифлозин на 15,75 %, со снижением его концентрации на фоне иной сахароснижающей терапии.
3. У пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации - в среднем на 7,5 мл/мин/1,73 м2 (8,30 %) в группе приема эмпаглифлозина и на 12,0 мл/мин/1,73 м2 (14,28 %) у пациентов, получавших иную сахароснижающую терапию. На фоне приема эмпаглифлозина уменьшилась суточная протеинурия на 13,04 % и 27,18 % через 6 и 12 месяцев терапии, соответственно, и увеличилась на 24,00 % через 12 месяцев иной сахароснижающей терапии. Прием эмпаглифлозина сопровождался бессимптомной бактериурией у 30,55 %, генитальной инфекцией у 5,41 % пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа перед плановым чрескожным коронарным вмешательством и в последующем необходим строгий контроль гликемии с достижением и сохранением целевого значения гликированного гемоглобина для повышения эффективности коронарного вмешательства.

У пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа рекомендован прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут с отменой и последующим возобновлением приема через 48 часов после планового чрескожного коронарного вмешательства под контролем фильтрационной функции почек.