

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Вариабельность артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа

А. В. Коцкая¹, Е. В. Салайчук², В. И. Кудинов², В. П. Терентьев², М. С. Ланкина²✉¹ Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация;² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Фактором, усугубляющим течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарного диабета 2 типа (СД2), является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), при которой в 5 раз увеличивается риск внезапной смерти. Распространенность КАН у больных ИБС в сочетании с СД2 может достигать 60%. Классические кардиоваскулярные тесты (ККТ) не позволяют выявлять КАН на доклинической стадии. Современным методом лечения СД2 являются ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа, доказавшие кардиопротективные эффекты.

Цель. Анализ распространенности изменений variability артериального давления (ВАД) и ритма сердца (ВРС) у больных ИБС в сочетании с СД2 и влияния эмпаглифлозина на эти параметры.

Материалы и методы. Обследовано 210 пациентов 64,5 ± 6,7 лет (103 мужчины) с ИБС в сочетании с СД2 (1 группа). Анализировались антропометрические и биохимические показатели, проведено суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, выполнены ККТ. Для сравнения обследовано 64 пациента с ИБС, не имеющих нарушений углеводного обмена (2 группа, n = 64, 66,4 ± 2,3 лет). Далее из числа обследованных пациентов 1-ой группы отобраны пациенты (n = 42) с нарушениями ВРС и ВАД, но суммой баллов ККТ < 4,0; они разделены на группу 1Г (n = 22) — добавлен эмпаглифлозин 10–25 мг в сутки — и 1С (n = 20) — продолжили ранее проводимую терапию.

Результаты. У 22% пациентов с ИБС в сочетании с СД2 выявлена КАН, все они имели нарушения ВРС и ВАД. Отклонения показателей ВРС и ВАД при нормальной сумме баллов ККТ (<4,0) выявлены у 43% больных. В течение 6 мес. лечения эмпаглифлозином уровень HbA1c снизился с 8,38 ± 0,56 % до 6,9 ± 0,26% (p < 0,05), в группе без эмпаглифлозина - с 8,28 ± 0,32% до 7,30 ± 0,29% (p < 0,05). В группе эмпаглифлозина средняя ЧСС за сутки снизилась с 86,7 ± 2,4 уд./мин до 76,7 ± 2,1 уд./мин (p < 0,05), циркадный индекс увеличился с 1,19 ± 0,02 до 1,30 ± 0,01 (P < 0,05), SDNN увеличился с 106,1 ± 2,21 до 114,03 ± 2,34 мс (p < 0,05), индекс variability систолического артериального давления (САД) днем снизился с 22,9 ± 1,7 до 16,4 ± 1,9 %, p < 0,05, САД ночью — с 16,8 ± 2,2 до 12,3 ± 2,6%, p < 0,05.

Заключение. Выявляемые изменения показателей ВРС и ВАД могут быть проявлением КАН и при сумме баллов ККТ < 4,0 свидетельствовать о ее доклинической стадии. Зарегистрирована положительная динамика ВРС и ВАД на фоне лечения эмпаглифлозином, продемонстрировавшим его способность улучшать функциональное состояние вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; ИБС; сахарный диабет; автономная нейропатия; variability ритма сердца; variability артериального давления; эмпаглифлозин

Для цитирования:

Коцкая А.В., Салайчук Е.В., Кудинов В.И., Терентьев В.П., Ланкина М.С. Variability артериального давления и ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, влияние ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 4. С. 489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor

Anastasiya V. Kotskaya¹, Elizaveta V. Salaychuk², Vladimir I. Kudinov²,
Vladimir P. Terent'yev², Mariya S. Lankina²✉

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: A factor that worsens the course of coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), in which the risk of sudden death increases fivefold. The prevalence of CAN in patients with both CHD and DM2 may reach 60%. Classic cardiovascular tests (CCT) do not permit identification of CAN at the preclinical stage. A modern method of treatment for DM2 uses sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, which have confirmed cardioprotective effects.

AIM: To analyze the prevalence of alterations of arterial pressure variability (APV) and of heart rhythm variability (HRV) in patients with both CHD and DM2 and the effect of empagliflozin on these parameters.

MATERIALS AND METHODS: A total of 210 patients aged 64.5 ± 6.7 years (103 men) with both CHD and DM2 were examined (group 1). Anthropometric and biochemical parameters were analyzed, electrocardiogram and arterial pressure were monitored daily, and CCT was performed. For comparison, 64 patients with CHD with no alterations in the carbohydrate metabolism were examined (group 2, $n = 64$, aged 66.4 ± 2.3 years). Further, among patients in group 1, patients with impaired HRV and APV were selected, but they had CCT scores < 4.0 , and they were divided into group 1G ($n = 22$) where empagliflozin was added (10–25 mg/day) and group 1C ($n = 20$) where the previous therapy was continued.

RESULTS: CAN was detected in 22% of patients with CHD and DM2, and all patients had impaired HRV and ADV. Deviations of HRV and APV parameters with normal CCT scores (< 4.0) were detected in 43% of the patients. Within 6 months of treatment with empagliflozin, the HbA1c level decreased from $8.38\% \pm 0.56\%$ to $6.9\% \pm 0.26\%$ ($p < 0.05$); in the group without empagliflozin treatment, it decreased from $8.28\% \pm 0.32\%$ to $7.30\% \pm 0.29\%$ ($p < 0.05$). In the empagliflozin group, the average heart rate per day decreased from 86.7 ± 2.4 to 76.7 ± 2.1 beats/min ($p < 0.05$), the circadian index increased from 1.19 ± 0.02 to 1.30 ± 0.01 ($p < 0.05$), the SDNN increased from 106.1 ± 2.21 to 114.03 ± 2.34 ms ($p < 0.05$), and the systolic arterial pressure variability index decreased from $22.9\% \pm 1.7\%$ to $16.4\% \pm 1.9\%$ at daytime ($p < 0.05$) and from $16.8\% \pm 2.2\%$ to $12.3\% \pm 2.6\%$ at nighttime ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The identified alterations of HRV and APV parameters may be manifestations of CAN, and CCT score < 4.0 may indicate the preclinical stage. Positive dynamics of HRV and APV was recorded with empagliflozin therapy, which improved the functional condition of the autonomic nervous system.

Keywords: coronary heart disease; CHD; diabetes mellitus; autonomic neuropathy; heart rate variability; arterial pressure variability; empagliflozin

For citation:

Kotskaya AV, Salaychuk EV, Kudinov VI, Terent'yev VP, Lankina MS. Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

Received: 29.06.2021

Accepted: 18.10.2021

Published: 31.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

冠心病和糖尿病患者的血压和心率变异性，钠-葡萄糖共转运蛋白2的作用研究

Anastasiya V. Kotskaya¹, Elizaveta V. Salaychuk², Vladimir I. Kudinov²,
Vladimir P. Terent'yev², Mariya S. Lankina²✉

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

绪论在2型糖尿病（T2DM）患者中，加重冠心病（CHD）病程的一个因素是心血管自主神经病变（CADN），其猝死风险增加5倍。冠心病合并2型糖尿病患者心血管自主神经病变的患病率可达60%。经典心血管检查不允许检测心血管自主神经病变在临床前阶段。治疗2型糖尿病的现代方法是2型钠葡萄糖共转运体抑制剂，它已被证明具有心脏保护作用。

目的：冠心病合并2型糖尿病患者血压变异性（BPV）和心率变异性（HRV）变化的发生率分析及恩格列净对这些参数的影响。

材料与方法：对210例冠心病合并2型糖尿病患者（第一组）进行检查，年龄为 64.5 ± 6.7 岁，男性为103例。对人体测量和生化参数进行了分析。每日监测心电图和血压，并进行了经典心血管检查。对照组为无碳水化合物代谢障碍的缺血性心脏病患者64例（第二组， $n=64$ ， 66.4 ± 2.3 岁）。此外，在第一组检查的患者中，选取心率变异性和血压变异性受损的患者（ $n=42$ ），但经典心血管试验总评分 < 4.0 ；他们被分为1G组（ $n=22$ ）：每天添加10—25mg恩格列净，1C组（ $n=20$ ）：继续先前进行的治疗。

结果：冠心病合并2型糖尿病患者中有22%的患者出现心血管自主神经病变，所有患者均有心率变异性和血压变异性异常。43%的患者在经典心血管试验得分正常（ < 4.0 ）的情况下检测到心率变异性和血压变异性的偏差。治疗6个月期间，HbA1c水平由 $8.38 \pm 0.56\%$ 降至 $6.9 \pm 0.26\%$ （ $p < 0.05$ ），未使用恩格列净组HbA1c水平由 $8.28 \pm 0.32\%$ 降至 $7.30 \pm 0.29\%$ （ $p < 0.05$ ）。恩格列净组每日平均心率（HR）由 86.7 ± 2.4 次/分降至 76.7 ± 2.1 次/分（ $p < 0.05$ ），昼夜节律指数由 1.19 ± 0.02 升高至 1.30 ± 0.01 （ $p < 0.05$ ），SDNN由 106.1 ± 2.21 ms上升至 114.03 ± 2.34 ms（ $p < 0.05$ ），收缩压变异性指数日间由 22.9 ± 1.7 ms下降至 $16.4 \pm 1.9\%$ ， $p < 0.05$ ，夜间由 16.8 ± 2.2 ms下降至 $12.3 \pm 2.6\%$ ， $p < 0.05$ 。

结论：检测到的心率变异性和血压变异性的变化可能是心血管自主神经病变的一种表现，如果经典心血管试验的总分 < 4.0 ，则表明其处于临床前阶段。在恩格列净治疗的背景下，记录了心率变异性和血压变异性的正动态，证明了其能够改善自主神经系统的功能状态。

关键词：冠心病；CHD；糖尿病；自主神经病变；心率变异性；血压变异性；恩格列净

For citation:

Kotskaya AV, Salaychuk EV, Kudinov VI, Terent'yev VP, Lankina MS. Variability of arterial pressure and cardiac rhythm in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus: Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):489–496. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ72376>

略语表

BPV—血压变异性
 HRV—心率变异性
 SBI RO RRCH—罗斯托夫地区国家预算机构Rostov Regional Clinical Hospital
 DBPd—日间舒张压
 DBPn—夜间舒张压
 CHD—冠心病
 SGLT2—钠-葡萄糖共转运蛋白2
 CADN—心血管自主神经病变
 CADN—心血管自主神经病变
 SBPd—日间收缩压
 SBPn—夜间收缩压
 T2DM—2型糖尿病
 DMBP—每日血压监测
 DME—每日监测心电图
 PI—生理指标
 HR—心率
 pNN50—在超过50毫秒的连续间隔内，差异发作的百分比表示
 RMSSD—差值的均方根
 SDNN—窦性心搏间标准差

绪论

2型糖尿病与冠心病的关系是毋庸置疑的[1]。2型糖尿病的现代治疗需要多因素控制，不仅要使高血糖恢复正常，还要防止冠心病的发展和进展，这并非巧合[2]。加重冠状动脉疾病病程的一个重要因素是心血管形式的糖尿病自主神经病变，其存在使死亡风险增加5倍[3, 4]。迄今为止，心血管自主神经病变的患病率信息仍不明确，根据各种研究，其患病率可在25%至60%之间[5, 6]。据D. Ewing[6]所知，心血管自主神经病变的重要临床表现之一是心率变异性及血压变异性的障碍，在经典心血管试验中可检测到。

经典的心血管试验可以在临床表现阶段检测到心血管自主神经病变，而关于心血管自主神经病变临床前阶段的诊断信息仍然不足。虽然已知临床前期自主神经系统的改变仍然是可逆的[6, 7]。

近年来，钠-葡萄糖共转运蛋白2在2型糖尿病的治疗中受到了广泛的关注，并被证实具有多种心脏保护作用和改善心肾转归[9-11]。同时，讨论了钠-葡萄糖共转运蛋白2对心肌、心肌能量和代谢的可能影响[11, 12]、血管壁刚度、利钠和渗透性利尿[10]，以及可能降低间质液引起的高血容量[10-12]。同时，目前尚无文献研究钠-葡萄糖共转运蛋白2对自主神经系统功能状态、心率变异性受损和血压变异性的影响。

本文的目的是分析冠心病合并2型糖尿病患者血压和心律变异性变化的发生率，以及恩格列净对这些参数的影响。

材料与方 法

该研究在Rostov Regional Clinical Hospital (RRCH) 的临床基地进行，获得Rostov State Medical University 伦理委员

会批准（会议记录为2018年10月11日第15/18号会议记录）。

为了实现这一目标，在研究的第一阶段，对在罗斯托夫地区国家预算机构Rostov Regional Clinical Hospital心脏病科接受治疗的210名冠心病合并2型糖尿病患者（第一组）进行了检查。其中女性为107例（50.4%），男性为103例（49.5%），平均年龄为 64.5 ± 6.7 岁。

对所有患者的人体测量指标进行分析，并对生化研究结果进行评价：空腹和饭后2小时的血糖、HbA1c、血脂谱指标、C肽、免疫反应性胰岛素，计算HOMA胰岛素抵抗指数。仪器研究方法包括：

1) 每日监测心电图，测定每日平均心率（次/分）、昼夜节律指数和心率变异性的时间特征：

— 窦性心搏间标准差（SDNN，毫秒）

— 差值的均方根（RMSSD，毫秒）

— 在超过50毫秒的连续间隔内，差异发作的百分比表示（pNN50，%）；

2) 每日监测血压，计算变异性指数：

— 日间收缩压（SBPd，%）和夜间收缩压（SBPn，%）；

— 日间舒张压（DBPd，%）和夜间舒张压（DBPn，%）。

冠心病的诊断由冠状动脉造影的结果证实。冠心病非2型糖尿病组中，单支冠脉病变检出率为74%，比12%， $p < 0.05$ ，合并2型糖尿病组中，多节段冠脉病变检出率较高。第一组（CHD + 2型糖尿病）血流动力学显著性狭窄发生率（79%比56%， $p < 0.05$ ）。

心血管自主神经病变的验证是基于经典心血管试验的评估进行的。

对照组为64例无碳水化合物代谢障碍的冠心病患者（第二组）。在研究组中，男性和女性的人数相同（表1），患者的年龄也没有差异，血

压同样升高。正如预期的那样，两组在体重指数和HbA1c方面存在差异。脂质谱参数无显著差异；例外的是甘油三酯（在第一组更高）。

在研究的第二阶段，42名患者从检查的第一组（CHD + DM）患者中确定，他们有心率变异性和血压变异性的异常（ $PI < 1.24$, $SBPd > 20\%$, $SBPn > 10\%$, $DBPd > 15\%$, $DBPn > 10\%$ ），但经典心血管试验得分之和（ < 4.0 ）提示心血管自主神经病变无临床分期。

所有糖尿病患者均接受二甲双胍、磺酰脲类药物、胰岛素基础类似物等联合降糖治疗，但糖代谢靶值未达到（ $HbA1c > 8.0\%$ ）。从指定队列患者中确定了2组：1G组（ $n=22$ ），为改善碳水化合物代谢，联合治疗时加用SGLT2恩格列净10—25 mg/天；还有1C组（ $n=20$ ），其继续先前进行的治疗。

对照检查患者，每月调整药物剂量，直至 $HbA1c < 7.5\%$ 。为了评估6个月后心率变异性和血压变异性指标的动态变化，重复进行了每日监测心电图、每日监测血压和经典心血管试验。1G组和1C组患者同时填写专门设计的调查问卷，评估冠心病临床表现、体重、低血糖状况和生活质量指标的动态变化。

这项研究不包括3个月前出现心肌梗死或中风、严重肝肾病理、肿瘤疾病、慢性心力衰竭III期和/或IV期功能分级、过去3个月有严重低血糖（需要他人帮助，有或没有意识丧失）的患者。

使用Microsoft Office Excel 2010（Microsoft Corp., 美国）和Statistica 10.0（Stat Soft Inc., 美国）进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov分析评价数据分布类型， $p > 0.05$ ，认为该分布与正态分布无差异。

描述性统计通过建立算术平均值（M）、标准差（SD）、百分比（%）进行。在正态分布的情况下，学生t检验用于比较两个独立的样本，在与正态分布有差异的情况下，Mann-Whitney和 χ^2 准则或带有F定义的Leven检验。治疗前后组内定量资料比较采用Wilcoxon检验。 $p < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

结果

心率变异性的研究显示，分析组之间存在显著差异。因此，在第一组（CHD + 2型糖尿病）中，平均心率较高，生理指标较低（表2）。第一组（CHD + 2型糖尿病）心率变异性的时间指标均值、SDNN、pNN50均低于第二组（CHD）。各组的血压变异性指数也有所不同。

对经典心血管试验结果的研究表明，在第二组（CHD）中，未发现 > 4 分的病例，即无心血管自主神经病变的资料。而在第一组（CHD + 2型糖尿病）中，有22%的患者 > 4 积分累加，提示心血管自主神经病变的临床分期，且该组患者心率变异性和血压变异性均超过该年龄组的正常值。因此，检测到的心率变异性和血压变异性的变化

可视为心血管自主神经病变的表现。同样值得注意的是，在第一组（CHD + 2型糖尿病）中，心率变异性和血压变异性出现偏差的患者数量（43%）明显高于经典心血管试验评分受损的患者（22%， $p < 0.05$ ）。因此，可以假设心率变异性和血压变异性的变化，其积分为正常值，经典心血管试验可能表明存在心血管自主神经病变的临床前阶段。此外，这些患者更容易出现心率变异性异常（70%），只有30%的患者出现心率变异性和血压变异性异常。因此，合并冠心病和2型糖尿病的心血管自主神经病变的最早表现可能是心率变异性异常，然后再加上血压变异性异常，而且只有在未来，才有明确的临床迹象允许使用经典心血管试验来识别心血管自主神经病变。

在1G组治疗6个月期间，在使用钠-葡萄糖共转运蛋白2的背景下， $HbA1c$ 水平从 $8.38 \pm 0.56\%$ 降至 $6.9 \pm 0.26\%$ （ $p < 0.05$ ），而在2C组中，从 $8.28 \pm 0.32\%$ 下降到 $7.30 \pm 0.29\%$ （ $p < 0.05$ ）。此外，在1G组中，实现 $HbA1c$ 目标值的同时体重下降：体重指数平均值从 33.62 ± 1.23 降至 31.14 ± 1.06 kg/m²，而1C组BMI有上升趋势，由 32.76 ± 1.08 增加到 35.83 ± 1.1 kg/m²，开始超过1G组相应指标。在分析组中，低血糖状态的频率也不同。在1G组，只有2例患者出现低血糖症状，而在1C组，在增加磺酰脲类药物剂量的背景下，48%的患者出现低血糖。1G组100%患者生活质量改善，与运动耐受力增加、呼吸短促减少、血压稳定有关，1C组只有3例患者生活质量改善（15%， $p < 0.05$ ）。

1G组和1C组的心率变异性、血压变异性和经典心血管试验的动态也有所不同。因此，在钠-葡萄糖共转运蛋白2治疗的背景下，1G组的平均心率从 86.7 ± 2.4 次/分下降到 76.7 ± 2.1 次/分（ $p < 0.05$ ），生理指标从 1.19 ± 0.02 增加到 1.30 ± 0.01 （ $p < 0.05$ ，图1）。值得注意的是SDNN的动态变化（一般是表征心率变异性的一个完整指标，它取决于自主神经系统交感神经和副交感神经对窦房结的影响[14]），从 106.1 ± 2.21 ms增加到 114.03 ± 2.34 ms（ $p < 0.05$ ）。这主要是由于自主神经系统副交感神经分裂的影响，RMSSD（从 19.83 ± 1.56 到 24.22 ± 1.51 ms， $p < 0.05$ ）和PNN50（从 6.28 ± 0.88 到 $10.04 \pm 0.92\%$ ， $p < 0.05$ ）的初始降低指标有所增加。获得的结果可能表明，在钠-葡萄糖共转运蛋白2的背景下，自主神经系统的功能状态可能得到改善。每日血压监测的结果证实了这一点：1G组日间收缩压变异性指标（ 22.9 ± 1.7 至 $16.4 \pm 1.9\%$ ， $p < 0.05$ ）和夜间收缩压变异性指标（ 16.8 ± 2.2 至 $12.3 \pm 2.6\%$ ， $p < 0.05$ ，图2）下降。

在1C组，每日监测心电图和每日血压监测的结果具有不同的性质。特别是每天的平均心率（从 86.7 ± 2.5 次/分上升到 92.4 ± 1.9 次/分， $p < 0.05$ ），生理指标下降（从

1. 17 ± 0.04 下降到 1.08 ± 0.01 , $p < 0.05$)。与1G组相比, SDNN指数下降(由 110.20 ± 2.22 ms 下降至 104.01 ± 2.1 ms, $p < 0.05$), RMSSD和PNN50指标有下降趋势($p > 0.05$)。1C组每日血压监测结果显示, SBPd指数由 22.6 ± 1.3 升高至 $24.9 \pm 1.6\%$, $p < 0.05$; SBPn指数由 17.1 ± 2.4 升高至 $20.1 \pm 1.6\%$, $p < 0.05$ 。经典心血管试验6个月后, 结果发现1G组的积分没有显著变化, 所有患者的积分均 < 4.0 , 而1C组26%患者经典心血管试验评分超过4.0分($p < 0.05$), 提示心血管自主神经病变进展。

讨论

进行经典的心血管试验并不总是能检测到心血管自主神经病变, 特别是在早期阶段。可以假设心率变异性的研究(根据霍尔特心电图监护法)和血压变异性(根据每日血压监测)允许一个更客观的评估存在的心血管自主神经病变和可以验证这个并发症的2型糖尿病在临床前阶段。

进行经典心血管试验, 仅22%的冠心病和2型糖尿病合并组患者可以检测到心血管自主神经病变, 而基于心率变异性和血压变异性的评估, 他们的真实数字可能是43%。同时, 心血管自主神经

病变临床前阶段的第一个表现可能是心率变异性的偏差, 在心血管自主神经病变的进展过程中, 血压变异性的违反被补充。

通过降低平均心率, 提高生理指标指数和改善时间特征, 在心血管自主神经病变的早期阶段使用钠-葡萄糖共转运蛋白2恩格列净使在心率变异性改善的背景下减少冠心病的临床表现成为可能。血压变异性的正向动态变化仅涉及收缩压, 表现在SBPd和SBPn指标的改善。

结论

1、43%的冠心病合并2型糖尿病患者通过每日监测心电图和血压发现心率变异性和血压异常。对研究指标的同时评估显著优化了心血管型糖尿病自主神经病变临床前阶段的诊断。

2、在恩格列净治疗的背景下, 注意到心率变异性和血压的积极动态, 这表明在心血管形式的糖尿病自主神经病变的临床前阶段, 有能力改善自主神经系统的功能状态。

3、随着碳水化合物代谢的稳定, 恩格列净的使用导致了体重的下降, 并使心血管风险高的共病患者发生低血糖的风险降到最低。

表 1 比较分析研究组患者的临床和人口统计学特征

变数	第一组	第二组	p
n	210	64	
年龄, 岁	64.2 ± 3.1	66.4 ± 2.3	> 0.1
体重指数, kg/m ²	33.8 ± 2.3	27.2 ± 2.5	< 0.05
HbA1c, %	8.28 ± 0.87	5.28 ± 0.22	< 0.01
高密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	0.92 ± 0.46	1.21 ± 0.34	> 0.1
低密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	2.53 ± 1.76	2.28 ± 1.49	> 0.1
三酸甘油酯, mmol/L	2.96 ± 0.75	1.17 ± 0.50	< 0.05
C肽, pmol/L	625.1 ± 82.6	563.5 ± 23.6	> 0.1
免疫反应性的胰岛素, mcME/ml	12.6 ± 1.34	6.43 ± 0.65	< 0.05
HOMA胰岛素抵抗指数	6.76 ± 0.77	2.16 ± 0.28	< 0.05

表 2 两组心率变异性及血压的比较分析

变数	第一组	第二组	p
n	210	64	
平均心率, 次/分钟	88.24 ± 5.45	70.21 ± 3.18	< 0.05
SDNN, 毫秒	108.6 ± 3.4	124.8 ± 4.3	< 0.05
RMSSD, 毫秒	22.48 ± 3.16	28.7 ± 4.56	> 0.1
pNN50, %	6.31 ± 0.78	9.19 ± 0.92	0.05
生理指标	1.16 ± 0.03	1.27 ± 0.04	0.05
血压变异性指数, %			
-收缩压, 日间	20.34 ± 1.81	15.34 ± 1.77	< 0.05
-舒张压, 日间	15.33 ± 0.88	12.46 ± 0.53	< 0.05
-收缩压, 夜间	15.38 ± 1.52	11.80 ± 0.88	< 0.05
-舒张压, 夜间	12.63 ± 0.79	11.60 ± 0.85	> 0.1

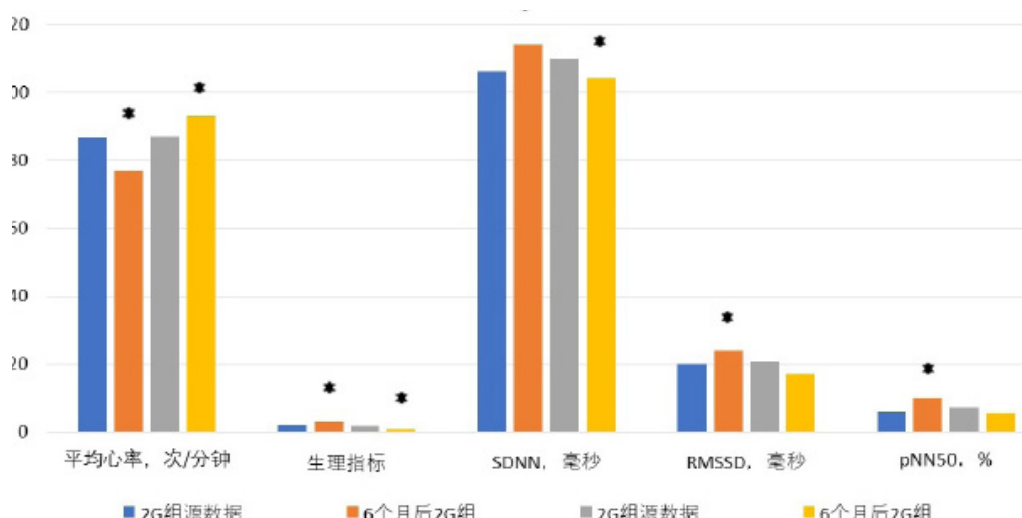


图 1 1G组（接受恩格列净）和1C组（继续先前进行的治疗）患者在治疗6个月后的的心律变化动态。
注：*—与相应基线差异， $p < 0.05$ 。

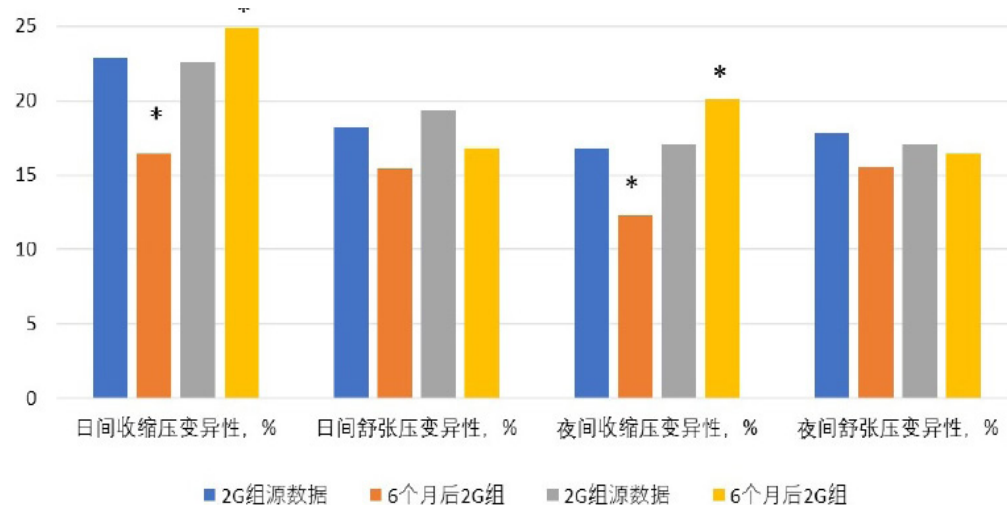


图 2 1G组（接受恩格列净）和1C组（继续先前进行的治疗）患者在治疗6个月后的血压变化动态。
注：*—与相应基线差异， $p < 0.05$ 。

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: A. V. Kotskaya — collection, translation and analysis of the material, concept and design of the study, writing the text; E. V. Salaychuk — statistical processing, writing the text; V. I. Kudinov — editing; V. P. Terent'yev — editing; M. S. Lankina — concept of the literary review. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Коцкая А. В. — сбор, перевод и анализ материала, написание текста; Салайчук Е. В. — статистическая обработка, написание текста; Кудинов В. И. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Терентьев В. П. — редактирование; Ланкина М. С. — концепция литературного обзора. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник / Росстат. М.; 2015.
2. Вишневецкий К.А., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., и др. Фармакоэкономика лечения МКН-ХБП: обзор литературы // Нефрология. 2018.

1. Т. 22, № 1. С. 38–51. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

4. Roger L.V., Go A.S., Lloyd–Jones D.M., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 1. P. 188–197. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46

5. Pappachan J.M., Sebastian J., Bino B.C., et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis // *Postgraduate Medical Journal*. 2008. Vol. 84, № 990. P. 205–210. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск). М.; 2019. doi: 10.14341/DM221S1

7. Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 2. С. 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-4-11

8. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия.

М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

9. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Место глифлозинов в управлении сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. 2019. Т. 26, № 4. С. 105–110. doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110

10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373, № 2. P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

11. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377, № 7. P. 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

12. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, № 4. P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389

13. Rosenstock J., Frias J., Páll D., et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018. Vol. 20, № 3. P. 520–529. doi: 10.1111/dom.13103

14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001. № 3. С. 108–127.

REFERENCES

1. *The Demographic Yearbook of Russia. 2015. Statistical handbook / Rosstat*. Moscow; 2015. (In Russ).
2. Vishnevskii KA, Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP, et al. Pharmacoeconomic of CKD–MBD Treatment: Literature Review. *Nephrology*. 2018;22(1):38–51. (In Russ). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37:2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Roger LV, Go AS, Lloyd–Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188–97. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
5. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgraduate Medical Journal*. 2008;84(990):205–10. doi: 10.1136/pgmj.2007.064048
6. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. *Standards of specialized diabetes care. 9th ed.* Moscow; 2019. (In Russ). doi: 10.14341/DM221S1
7. Boitsov SA, Samorodskaya IV. Mortality and lost years of life as a result of cardiovascular premature deaths. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):4–11. (In Russ). doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-4-11
8. Tkacheva ON, Vertkin AL. *Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya*. Moscow: GEOTAR–Media; 2009. (In Russ).
9. Sharonova LA, Verbovoy AF. The place of gliflozins in the management of type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2019;26(4):105–10. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.105-110
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
11. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
13. Rosenstock J, Frias J, Páll D, Charbonnel B, Pasco R, Saur D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2018;20(3):520–29. doi: 10.1111/dom.13103
14. Bayevsky RM, Ivanov GG. Cardiac rhythm variability: the theoretical aspects and the opportunities of clinical application (lecture). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2001;(3):106–27. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Коткая Анастасия Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-7792>;
eLibrary SPIN: 3961-3354; e-mail: nastya369437@list.ru

Салайчук Елизавета Владимировна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-686X>;
e-mail: liza14.2014@mail.ru

Кудинов Владимир Иванович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2132-988X>;
eLibrary SPIN: 5081-9375; e-mail: endo-kudinov@mail.ru

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>;
eLibrary SPIN: 6464-8422; e-mail: vpterev@mail.ru

***Ланкина Мария Сергеевна**,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>;
eLibrary SPIN: 4239-0906; e-mail: maryhome@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Anastasiya V. Kotskaya,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-7792>;
eLibrary SPIN: 3961-3354; e-mail: nastya369437@list.ru

Elizaveta V. Salaychuk,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-686X>;
e-mail: liza14.2014@mail.ru

Vladimir I. Kudinov, MD, Cand. Sci. (Med);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2132-988X>;
eLibrary SPIN: 5081-9375; e-mail: endo-kudinov@mail.ru

Vladimir P. Terent'yev, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>;
eLibrary SPIN: 6464-8422; e-mail: vpterev@mail.ru

***Mariya S. Lankina**,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-7831>;
eLibrary SPIN: 4239-0906; e-mail: maryhome@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author