

Дисертационният труд съдържа 140 стандартни страници, 52 фигури и 24 таблици.
Библиографията включва 157 литературни източника, от които 5 на кирилица и 152 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет към Катедра по „Пропедевтика на вътрешните болести”, МУ- Варна с протокол №.....

Научно жури-външни членове:

Проф. д-р Борислав Георгиев, д.м. Вътрешни болести, кардиология.

Проф. д-р Христо Цеков, д.м.н. Вътрешни болести, кардиология, пулмология.

Доц. д-р Милена Енчева, д.м. Вътрешни болести, пулмология

Доц. д-р Димитър Карастатов, д.м. Вътрешни болести, кардиология (резервен член).

Научно жури –вътрешни членове:

Проф. д-р Бранимир Николов Каназирев, д.м. Вътрешни болести, кардиология.

Доц. д-р Веселин Вълков, д.м., Вътрешни болести, кардиология, инвазивна кардиология.

Доц. д-р Мира Сидерова, д.м. Ендокринология (резервен член).

Защитата на дисертационния труд ще се състои на .05.2021г., от..... часа в...
АУДИТОРИЯ „ ВЛАДИМИР ИВАНОВ“ УМБАЛ „Св. Марина“ . – гр. Варна.....на открито заседание на научното жури. Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на МУ –Варна и на интернет страницата на МУ-Варна(mu-varna.bg)

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	6
1.Цели и задачи.....	8
2.Материали, методи и бази за реализиране на дисертационния труд.....	9
2.1. Бази за реализиране на дисертационния труд.....	9
2.2.Подбор на пациенти за нуждите на дисертационния труд.....	9
2.3.Лабораторни методи.....	11
2.3.1.Изследване на нивата на NT-proBNP в кръвта.....	11
2.3.2.Оценка на бъбречната функция.....	11
2.4.Ехокардиографско изследване.....	12
2.4.1.Определяне на теледиастолния и телесистолния обем на лява камера.....	12
2.4.2..Определяне на фракцията на изтласкване на лява камера.....	12
2.4.3.Определяне площта на ляво предсърдие.....	13
2.4.4.Доплерехокардиография на митрален кръвоток.....	13
2.4.5.Определяне на левокамерна мускулна маса.....	13
2.4.6.Тъканна доплер ехокардиография.....	14
2.4.7.Абдоминална ехография при диабетици за определяне на реналната хемодинамика.....	18
2.4.8.Определяне на функционалния капацитет.....	22
2.4.9.Статистически методи за анализ и обработка на резултетите.....	22
4. Резултати.....	24

5. Обсъждане	44
6. Изводи.....	48
7. Заключение.....	50
8. Приноси.....	51
9. Публикации и участия в научни форуми.....	52

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРБ	Ангиотензин рецепторен блокер
АТ II	Ангиотензин II
ЕКГ	Електрокардиограма
ЗД	Захарен диабет
ЗСЛК	Задна стена на лява камера
ИТМ	Индекс телесна маса
КГП	Крайни гликирани продукти
ЛК	Лява камера
ЛКХ	Левокамерна хипертрофия
МКП	Междукамерна преграда
НАДФ	Никотинамид динуклеотид фосфат
СН	СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ
СНзФИ	Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
СНрФИ	Сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване
ТДО	Теледиастолен обем
ТДР	Теледиастолен размер
ТСО	Телесистолен обем
ТСР	Телесистолен размер
УО	Ударен обем

ФИ	Фракция на изтласкване
ACC	Американски колеж по кардиология
ACR	Албумин/креатинин отношение
ACE	Ангиотензин конвертиращ ензим
ADA	Американска диабетна асоциация
β AR	β -адренегичен рецептор
BNP	Натриуретичен пептид
DT	Време на децелерация
GLUT	Глюкозен транспортер
HbA1C	Гликиран хемоглобин
HDL	Липопротеини с висока плътност
IVRT	Време на изоволуметрична релаксация
KDIGO	Kidney Disease:Improving Global Outcomes
LDL	Нископлътностни липопротеини
6MWT	Шест минутен тест с натоварване
NT-proBNP	N терминален натриуретичен пептид
RAAS	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система.
SGLT2	Натриево-глюкозен транспортер

ВЪВЕДЕНИЕ

При захарния диабет тип 2 (ЗД2Т) е установен по-висок процент сърдечна недостатъчност в целия спектър на синдрома на сърдечна недостатъчност (СН), както със запазена, така и с редуцирана фракция на изтласкване на лявата камера (ЛК) в сравнение с пациенти без захарен диабет.

Сърдечната недостатъчност (СН) се определя като епидемията на XXI век. Процентът на пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) става все по-честа форма на сърдечна недостатъчност и варира в зависимост от използваната дефиниция, клиничните условия, възрастта и пола на изследваната популация. Тази форма на СН е най-честа при пациенти със захарен диабет.

Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване се характеризира с:

- запазена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ);
- наличие на симптоми и оплаквания на СН;
- повишени нива на натриуретичните пептиди;
- наличие на структурна сърдечна болест като хипертрофия на лява камера и уголемяване на ляво предсърдие;
- диастолна дисфункция.

В проучването EMPA-REG OUTCOME лечението с емпаглифлозин при пациенти със ЗД2Т се намалява новодиагностицирана сърдечна недостатъчност и хоспитализации по повод сърдечна недостатъчност с 35%, намаляване на общата смъртност с 32%, сърдечно-съдовата смъртност с 38%, отчете се намаляване на нефаталните миокарден инфаркт и мозъчен инсулт.

В проучването се отчете и положителния ефект на медикамента върху бъбречната функция като след първоначално влошаване се отчете забавяне на прогресията на бъбречното увреждане.

В EMPA-REG OUTCOME се установяват положителни ефекти на емпаглифлозин:

- намаляване на сърдечно-съдовата смъртност и заболеваемост;
- положителен ефект върху бъбречната функция;
- положителен ефект върху метаболитния контрол.

Емпаглифлозин е мощен и селективен инхибитор на натриев глюкозен котранспортер 2 (SGLT2) на ниво проксимален бъбречен тубул, което води до намаляване на реабсорбцията на глюкоза и повишава отделянето ѝ в урината, като по този начин намалява хипергликемията и предизвиква осмотична диуреза, загуба на тегло и спадане на артериалното кръвно налягане, без да се увеличава сърдечната честота и с благоприятен ефект върху артериалната ригидност.

1.ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целта на проучването е проследяване на сърдечно-съдовите параметри,бъбречната функция и метаболитния статус при диабетици със захарен диабет тип 2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на стандартна предшестваща терапия за захарен диабет и сърдечната недостатъчност при добавяне на емпаглифлозин 10 мг за 90 дни.

Задачи на проучването:

-оценка на ефекта на емпаглифлозин върху нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със захарен диабет тип 2,проследени на 30-я ден от стартиране на антидиабетната терапия и три месеца след началото на постоянен прием на медикамента;

- проследяване на артериалното систолно налягане;

-проследяване на функционалния капацитет посредством 6-минутен тест с натоварване.(6-MWT);

-проследяване на ефекта на емпаглифлозин върху сърцето посредством ехокардиографско изследване включващо фракция на изтласкване,обемите на лява камера и ляво предсърдие.Проследяване на диастолната функция и миокардните скорости на лявата камера;

-оценка на бъбречната функция преди и след започване на терапията с емпаглифлозин чрез изследване на креатининовия клирънс и оценка на бъбречното увреждане с изследване на отношението албумин/креатинин в урината;

-оценка на метаболитния статус чрез проследяване на телесното тегло и индекса на телесната маса.

2.МАТЕРИАЛИ,МЕТОДИ И БАЗА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2.1 База за реализиране на дисертационния труд.

1. Клиника по Вътрешни болести – УМБАЛ ” Св. Марина ” Варна
2. Клинична лаборатория и лаборатория по Клинична имунология- УМБАЛ ” Св. Марина ” Варна
3. Департамент по социална медицина и здравеопазване – МУ Варна

2.2 Подбор на пациенти за нуждите на дисертационния труд.

Пациенти: 50 на брой от двата пола с :

- доказана диагноза ЗД тип 2;
- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване;
- запазена бъбречна функция;
- провеждащи стандартна терапия по отношение на сърдечното си заболяване;
- приемащи по отношение на захарен диабет тип 2 емпаглифлозин.

Включващи критерии:

- болни със ЗД тип 2 и СН с ФИ>40%;
- креатининов клирънс над 45 мл/мин., изчислен по формулата на Кокрофт на възраст над 40 г.;
- подписали информирано съгласие.

Изключващи критерии:

- болни със ЗД тип 1;
- без ЗД и СН с ФИ<40%;
- креатининов клирънс под 45 мл/мин., изчислен по формулата на Кокрофт;
- неподписали информирано съгласие.

Всички пациенти са подбрани от УМБАЛ“Св.Марина“. Дозата и необходимостта от терапия с емпаглифлозин се определя от ендокринолог по отношение на лечението на захарния диабет.

Протокол на проучването. Включва проследяване на сърдечно-съдовите, бъбречните и метаболитни показатели на 50 пациенти мъже и жени над 40 години със СНЗФИ и захарен диабет тип 2 преди, на 30-я и на 90-я ден от започване приложението на емпаглифлозин 10 мг/дневно.

Проследяването включва:

-оценка на ефекта на емпаглифлозин върху нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със ЗД тип 2, проследени на 30-я ден от стартиране на терапията с медикамента по отношение на ЗД и три месеца след началото при постоянен прием на медикамента;

-проследяване на артериалното систолно налягане;

-проследяване на функционалния капацитет посредством 6-минутен тест с натоварване-лесно възпроизводим и с добра диагностична стойност;

-проследяване на ефекта на емпаглифлозин 10мг/дневно върху сърцето посредством ехокардиографско изследване включващо фракция на изтласкване и обемите на лява камера и ляво предсърдие. Проследяване на диастолната функция и миокардните скорости на лявата камера на 30-я и на 90-я ден;

-оценка на бъбречната функция преди и след стартиране на терапията с емпаглифлозин чрез определяне на креатининовия клирънс и оценка на бъбречното увреждане с изследване на съотношението албумин/креатинин в урината на 30-я ден и след три месеца.

-оценка на метаболитния статус преди и след започване на терапията на 30-я и на 90-я ден чрез проследяване на телестното тегло и индекса на телесната маса.

2.3 Лабораторни изследвания.

2.3.1 Изследване нивата на NT-proBNP в кръвта

Неговото ниво е директен показател за функцията на сърцето. Изследвана е биохимично венозна кръв в клиничната лаборатория на УМБАЛ "Св.Марина" при стартиране на терапията с емпаглифлозин, на 30-я ден от лечението и след 90 дни.

Използван е тест IMMULITE 2000 Systems Analyzers за количествено определяне на N-терминален про-мозъчен натриуретичен пептид в хепаринизирана плазма. Каталоген номер на теста: L2KNT2, тест код: NTP Color: Red. IMMULITE 2000 NT pro-BNP използва метода на полулуминесцентен имунометричен анализ с инкубационен цикъл 30 минути.

Диапазон на изследване: 20-35000 pg/ml.

Взетата венозна кръв се центрофугира 10 минути на 3000 обората. Супернатантът се съхранява до 6 месеца при температура -20 градуса по Целзий. Изследват се 50 мгл хепаринизирана плазма.

При употреба на теста трябва да се има в предвид, че последният съдържа материали от животински произход.

2.3.2 Оценка на бъбречната функция

1. Оценка на бъбречната функция по формулата eGFR
2. Изследване на отношението албумин/креатинин в урината като предиктор на ранна бъбречно увреда.

Албуминурията е най-често изследвания показател за ренална увреда. Тя отразява повишената гломерулна пропускливост при първично бъбречно заболяване или бъбречно засягане при системно заболяване и е израз на ендотелна дисфункция. Определянето на концентрациите на албумин и креатинин в еднократна порция урина, с последващо изчисление на албумин/креатинин отношение, се използва за ранна диагностика на бъбречните заболявания. Определянето на степента на екскрецията на албумин с урината играе водеща роля за оценка на прогресията на бъбречното увреждане и ефекта от лечението при диабетици. Общоприетият праг за патологично повишаване на ACR е 30 мг/г. Според препоръките на KDIGO албуминурия над този праг трябва да се счита като израз на ХБЗ. Международната фондация за диабет и Националният

институт за клинични постижения препоръчват праг на ACR от 2,5 mg/mol за мъже и 3,5 mg/mol за жени.

Изследването на креатинина в първа сутрешна урина се използва за анализ на експресионната скорост на уринните съставки чрез изчисляване на концентрационното им съотношение спрямо креатинина. Обвързването на уринния протеин с величината на бъбречната филтрация представя по най-реален начин количествената характеристика на отделените с урината протеини. Анализите са установили, че албумин/креатинин отношение в първа сутрешна урина /UACR/ практически напълно съответства с резултатите при анализ на 24-часова събирана урина. Отчита се висока информативност и лекота при изпълнението на UACR и се препоръчва като основен скринингов тест за албуминурия. Колекцията на диурезата крие рискове от грешки в изпълнението си, които могат да бъдат свързани с неточен обем на събираната урина, неправилно съхранение. Разрушаването на наличните в урината клетки при възпалителен процес в рамките на 24 часа може да се отрази върху нивото на протеинурията. Събирането и обработката на пробите става по предварително дефинирани правила, отговарящи на европейските изисквания (European Guidelines-AG), които са:

Първа сутрешна урина, средна фракция, взета след подходящ тоалет в стерилен контейнер, изследвана ½ до 1 час след отделянето ѝ или замразена на - 20 С до момента на отчитането ѝ.

2.4 Ехокардиографско проследяване.

Ехографиите са направени на апарат Aloka Prosaund $\alpha 7$ със секторен трансдюсер 2.5-5 MHz.Изследванията са извършени съгласно препоръките на ESE/ASE.

2.4.1.Измерване на теледиастолния обем и телесистолния обем на лява камера.

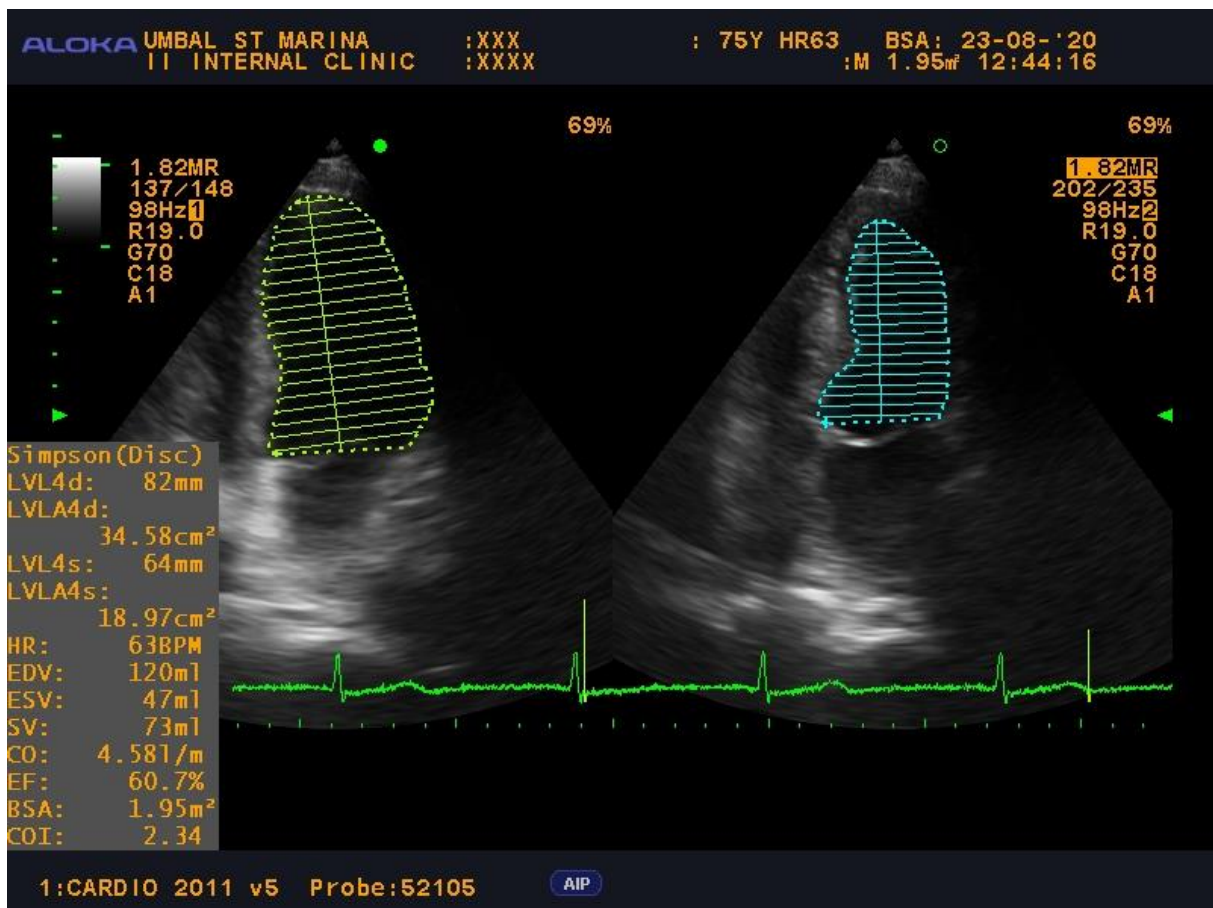
Измерванията са направени от апикална позиция в четирикухинен срез преди стартиране на терапия с емпаглифлозин,на 30-я ден от терапията и на 90-я ден(фиг.1).

2.4.2.Фракцията на изтласкване на лява камера от апикална позиция в четирикухинен срез по метода на Симсон.

Проследена е фракцията на изтласкване преди стартиране на терапията с емпаглифлозин,на 30-я ден и на третия месец от приема(фиг.2).

2.4.3. Определяне на лявопредсърдна площ от апикална позиция в четири кухинен срез.

Измерванията са направени преди стартиране на терапията, на 30-я и на 90-я ден от проследяването (фиг.3)



Фиг.1 Определяне на телесистолен и телесистолен обем на лява камера.

2.4.4. Доплерова ехография на митрален кръвоток от апикална позиция в четири кухинен срез.

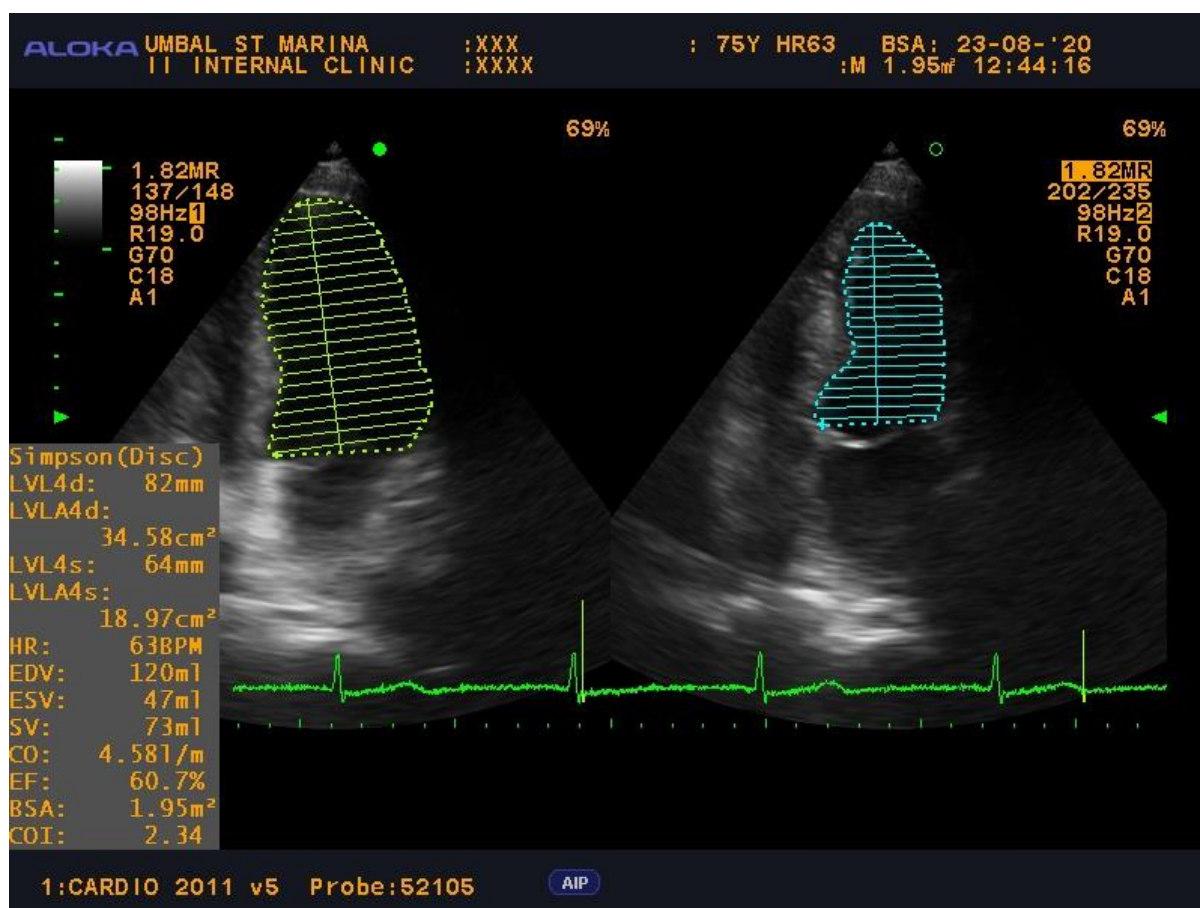
Проследени са параметрите на митралния кръвоток от апикална позиция преди, на 30-и и 90-и ден от проследяването (фиг.4).

2.4.5. Определяне на левокамерна мускулна маса.

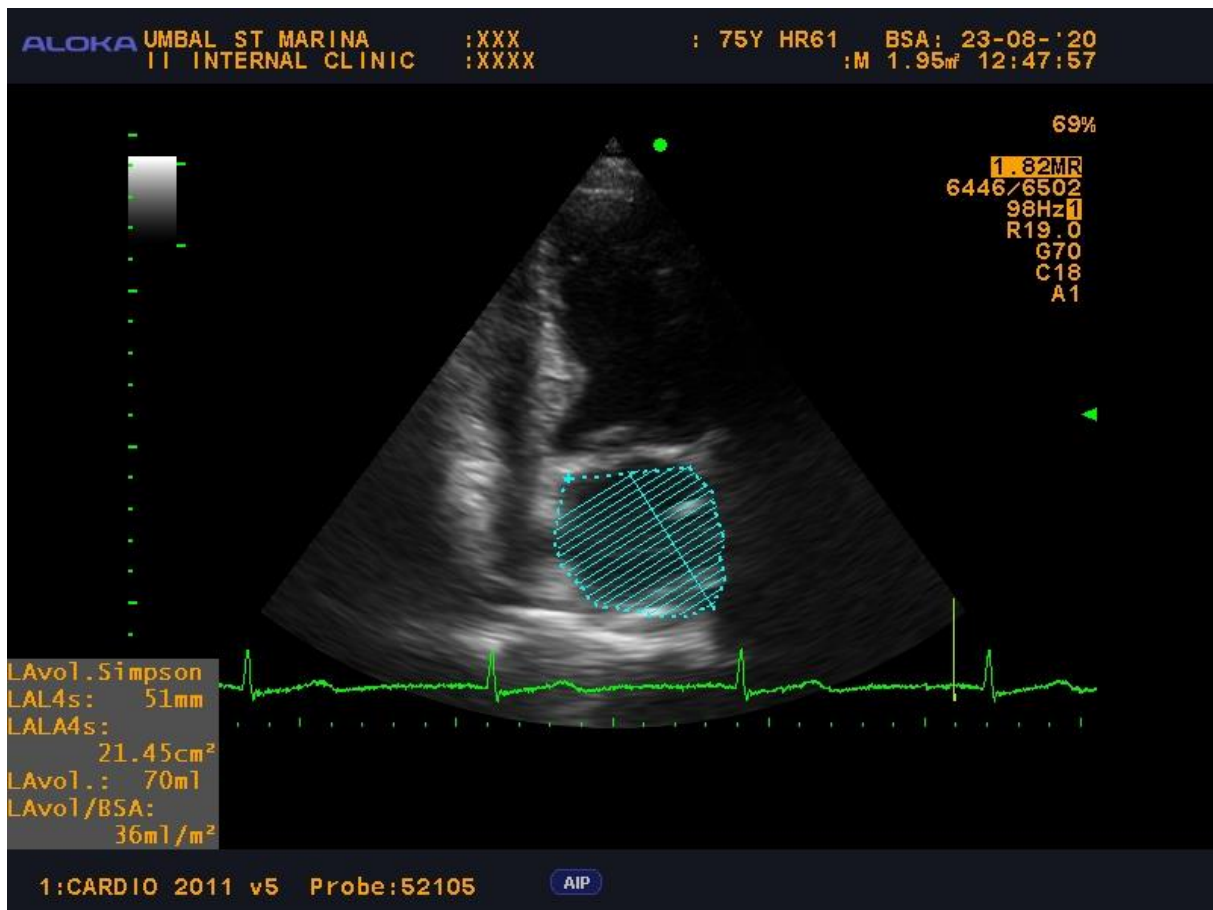
Проследени са промените в мускулната маса на лява камера преди стартиране на лечението с емпаглифлозин, на 30-я и на 90-я ден от проследяването (фиг.5).

2.4.6. Пулсов тъканен доплер ехокардиографско изследване.

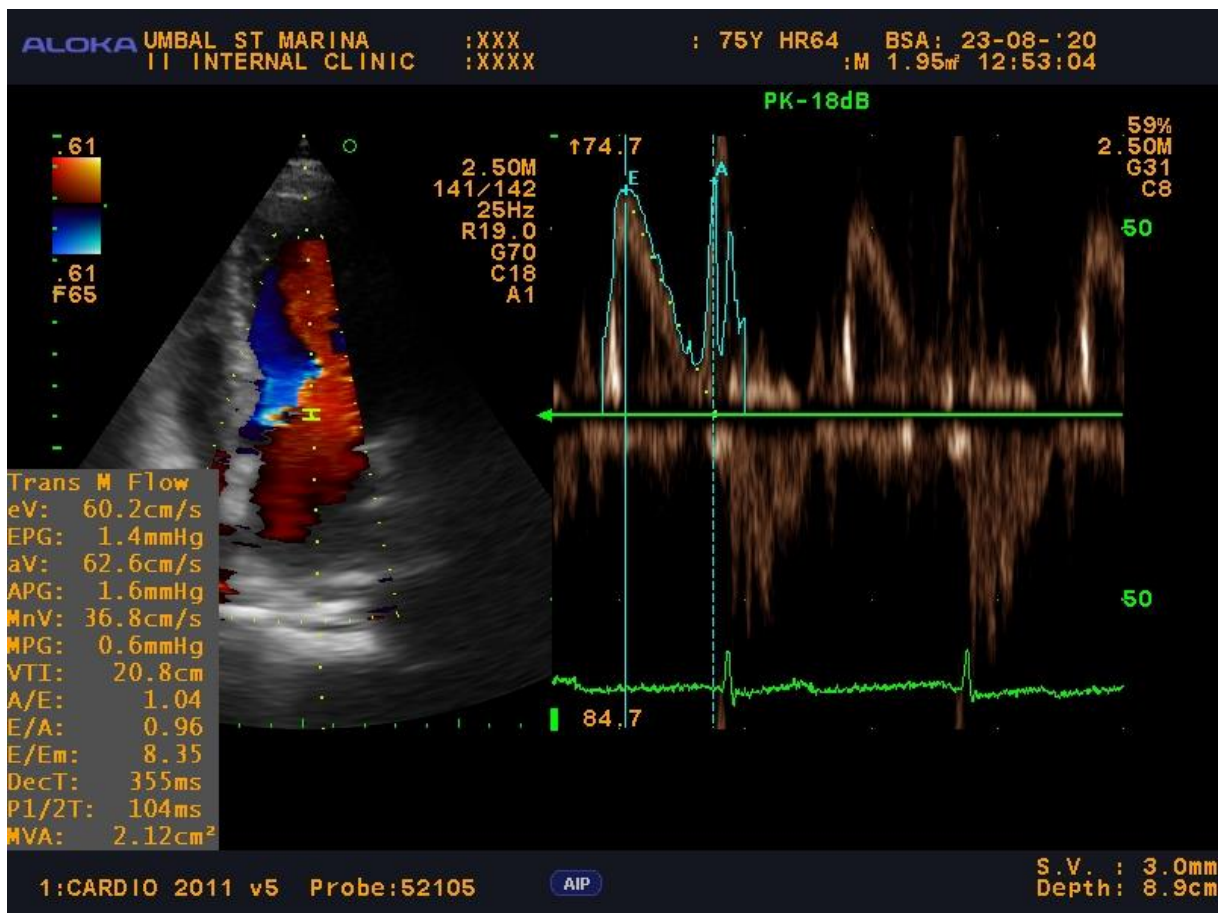
Позволява записването на висококачествен доплеров сигнал от движението на сърдечните структури. Определят се пиковите скорости в изследвания участък от миокарда. Пулсовият доплер бе използван за оценка на скоростта на движение на митралния клапен пръстен-информация за глобалния ЛК контрактилитет. Пулсовият доплер е и неинвазивен метод за определяне на наляганията в лява камера. Измерванията се осъществиха преди стартиране на терапията с емпаглифлозин, на 30-я и на 90-я ден (фиг. 6).



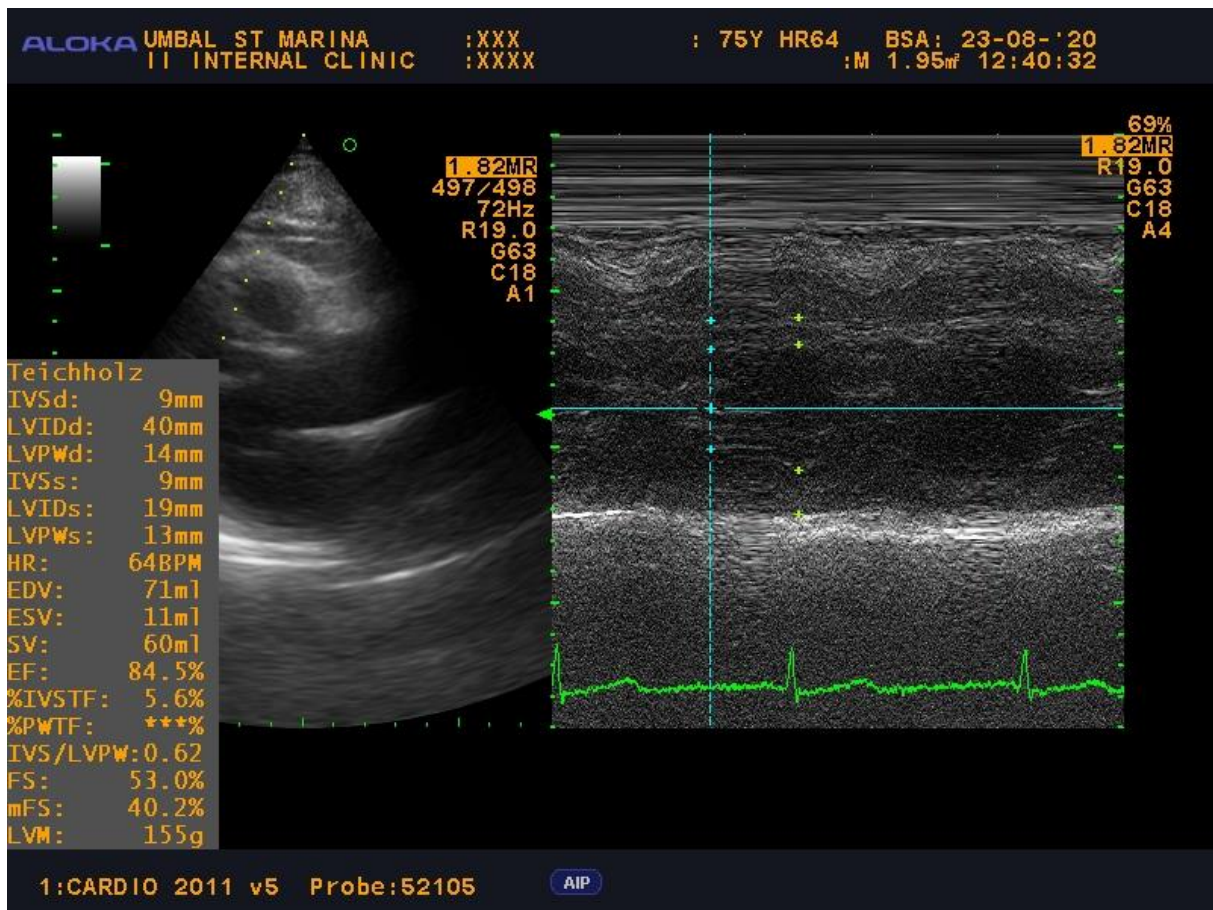
Фиг.2 Определяне на фракцията на изтласкване.



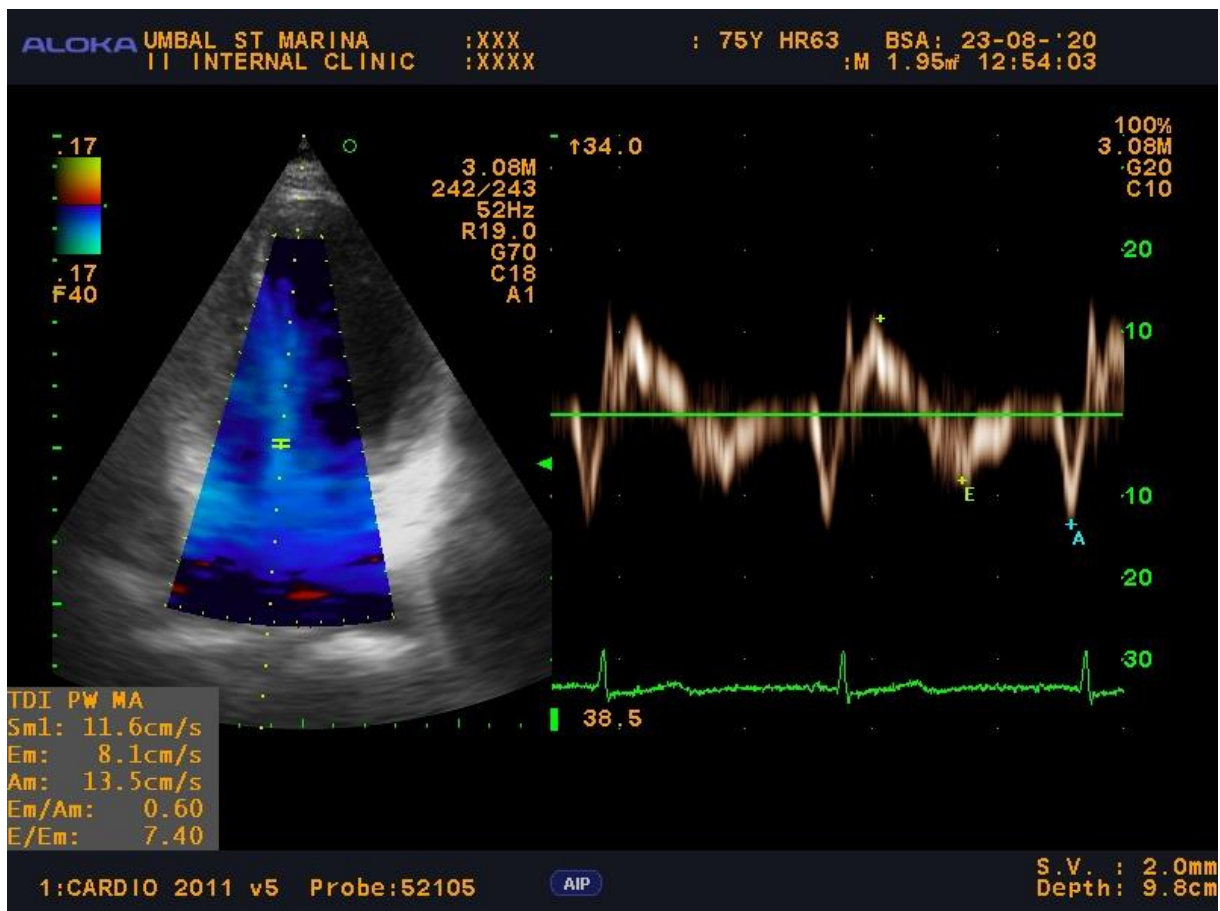
Фиг.3 Определяне на площта на ляво предсърдие.



Фиг.4 Пулсов доплер на митрален кръвоток от апикална позиция в четири кухинен срез.



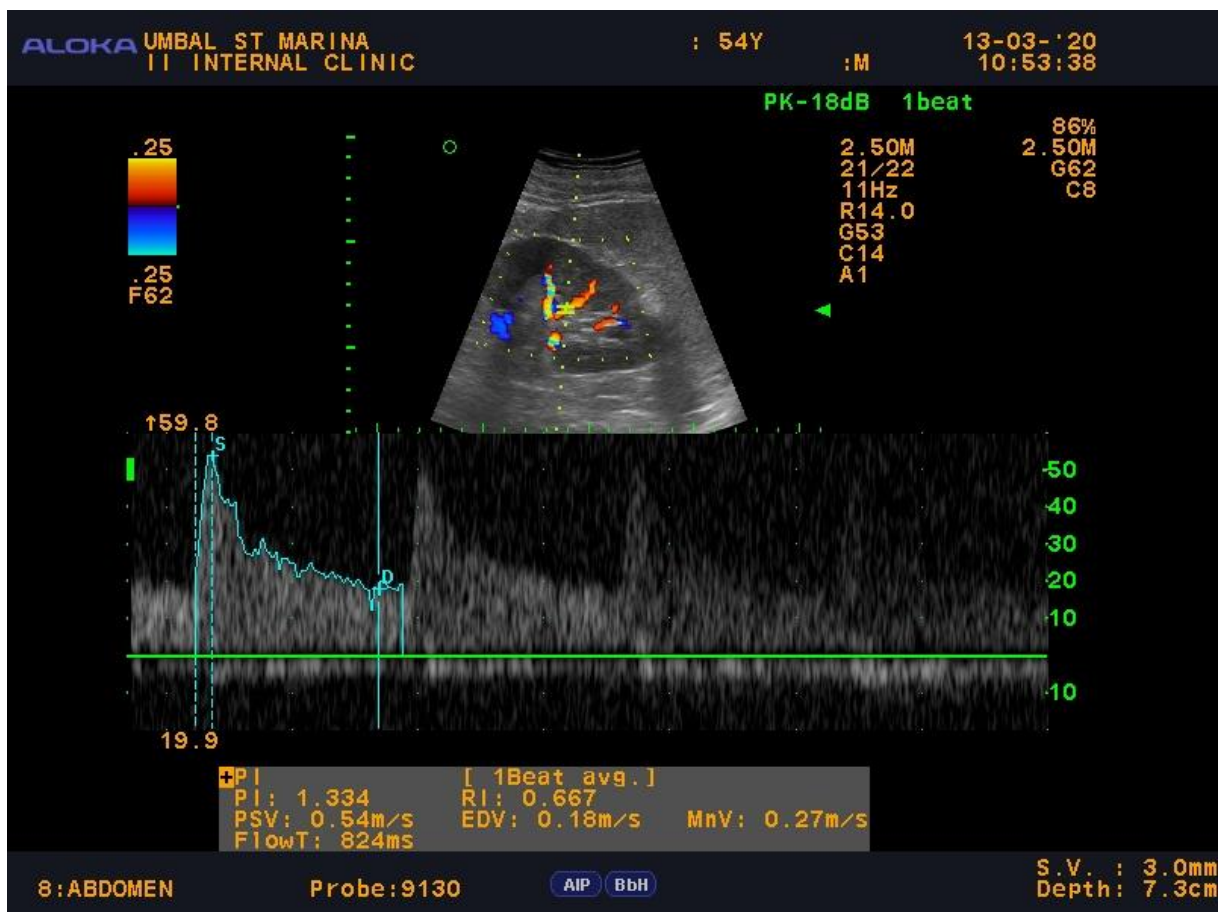
Фиг.5 Определяне на мускулна маса на лява камера.



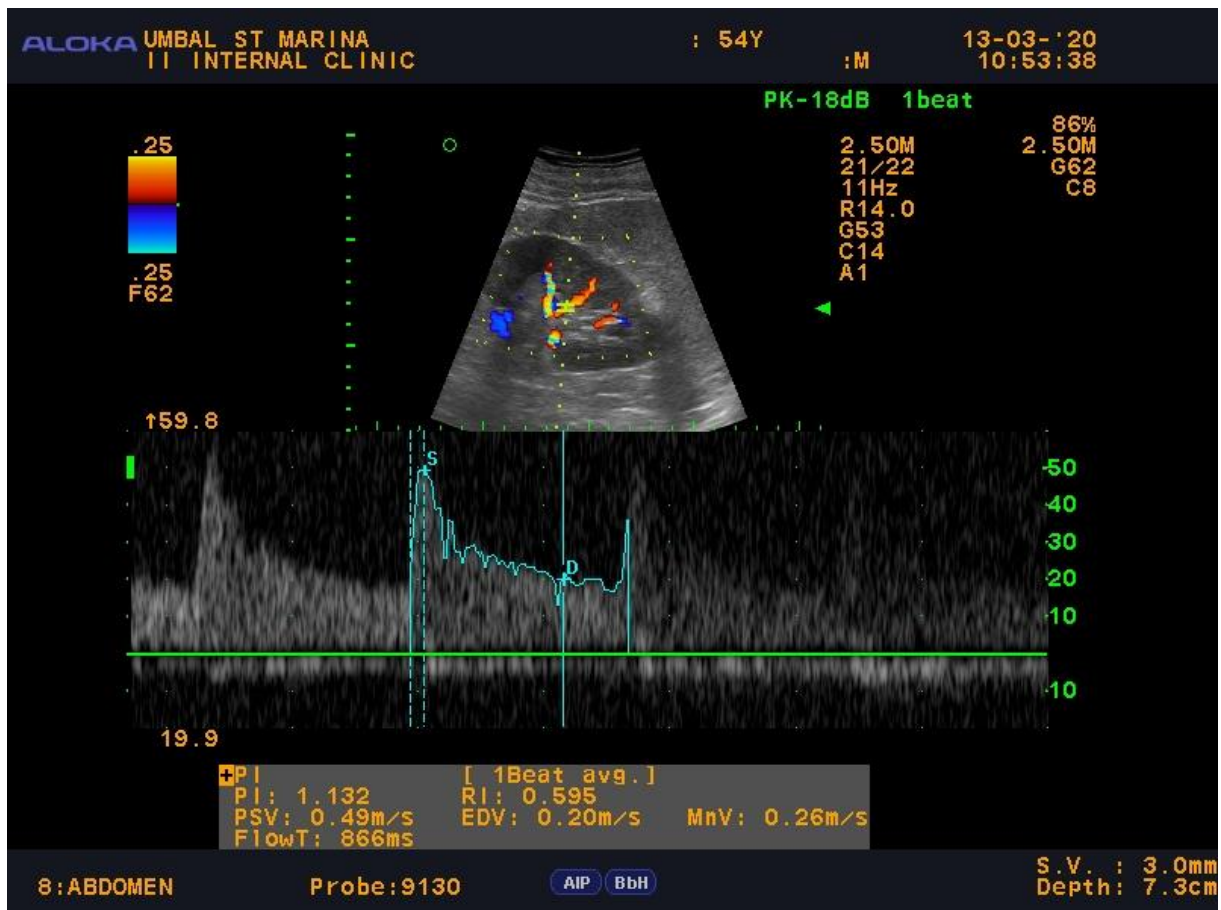
Фиг.6 Пулсов тъканен доплер.

2.4.7.Коремна ехоскопия за определяне на диабетици за определяне на реналната хемодинамика.

Като допълнение към ехографското изследване при някои пациенти бе извършена коремна ехоскопия на бъбреци за определяне на импендансните индекси-пулсативен и резистивен индекс,като маркер за промяна в периферното съдово съпротивление на реналната хемодинамика при диабетици на терапия с емпаглифлозин като част от оценката на бъбречната функция(Фиг.7 и Фиг.8).



Фиг.7 Определяне на пулсативен и резистивен индекс при болен със ЗД на терапия с ептаглифозин.



Фиг.8 Определяне на резистивен и пулсативен индекс.

С бъбречната Доплер ехография е възможно да се анализира интравеналната хемодинамика и промените ѝ при диабетици. Импедансните индекси /RI и PI/, измерени на ниво аркуатни или интерлобарни артерии се прилагат в практиката за оценка на периферното съдово съпротивление.

Резистивният индекс /RI/ и пулсативният индекс /PI/ отразяват съдовата резистентност и зависят от скоростта на кръвния ток по време на систола и диастола.

Използват се стандартни формули за изчисление на Доплеровите индекси.

Resistivity index / RI/= Peak systolic velocity (Vp) - End diastolic velocity (Vd) / Peak systolic velocity

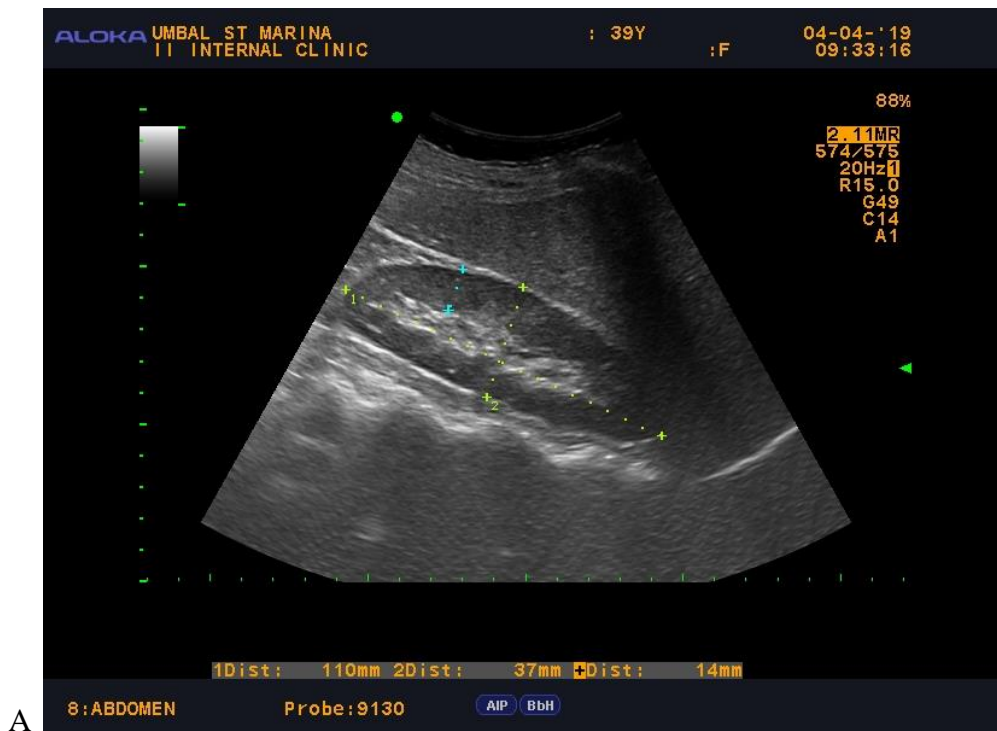
Pulsatility index /PI/ = Peak systolic velocity (Vp) - End diastolic velocity (Vd) / Mean velocity

За нормални се приемат следните стойности :

RI: 0,56-0,7;

PI : 0,7-1,4;

Vp : 30 до 140 cm/sec; Vd : 18 до 22 cm/sec.



Фиг.9 В-mode скениране на бъбрек

Използва Pulse Doppler и конвексен трансдюсер с честота на ултразвуковите вълни 3,5-5,0 МHz. Десният бъбрек се визуализира през предната коремна стена или чрез десни латерални срезове. За акустичен прозорец служи черният дроб. Левият бъбрек се визуализира чрез леви латерални срезове. В началото на изследването се извършва В-mode скениране, след това Doppler скениране на двата бъбрека./фиг.9/ Пулсирацията се насочва към тялото, а отразените еха се приемат за обработка. Зоната на интерес се определя от подбран вход- пробен обем. На монитора се изобразяват само сигналите, попаднали в неговия обсег. Ъгълът на насочване на ултразвуковия сноп трябва да е 45-60 °. Изисква се съдействие от страна на пациента. По време на измерването болният трябва да задържи дишането. Извършват се три измервания на ниво аркуатни или интерлобарни артерии в горна, средна и долна трета на двата бъбрека и се определя средната величина на RI и PI..

Резистивният индекс /RI/ е приел рутинност в практиката. Той корелира с гломерулната филтрация и бъбречния плазмен ток; с васкуларната резистентност; с тежестта на бъбречното увреждане.

Резистивният и пулсативен индекси са заложи в софтуера на съвременните ехографски апарати и се считат за надежни инструменти в диагностиката на абдоминалната артериална съдова патология

2.4.8. Проследяване на функционалния капацитет.

Проследяването на функционалния капацитет при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност със запазана фракция на изтласкване бе осъществено посредством 6 минутен тест с натоварване-лесно възпроизводим и със сравнително добра предиктивна стойност.

Техника на произвеждане на теста:

-отчетено бе разстоянието,което пациентите изминават за 6 минути с равен ход в предварително разчертано и измерено пространство;

-отчетена бе сърдечната честота и артериалното налягане в началото и края на теста.

3.6.Статистически методи за обработка и анализ на резултатите от проучването:

1.Метод на статистическа групировка на данните.

Променливите са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни статистически редове.

2.Метод на статистическо оценяване

Точкови оценки – за средни аритметични на непрекъснати променливи с равномерно разпределение и медианна стойност и интервални оценки за статистическа между значимост – p и интервал на доверителност (CI) за променливи с неравномерно разпределение и в проценти за категорични данни .

3.Корелационен анализ.

За линейна корелация по Pearson с коефициент на корелация r на непрекъснати променливи. Корелационен анализ е използван за изследване на зависимостите клиничните показатели. Оценката на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Пирсън (r). Степента на асоциация между променливите е определяна като значителна при $r > 0.5 < r = 0.7$; голяма при $0.7 < r = 0.9$ и изключително голяма при $r > 0.9$ при $p \leq 0.05$.

4. Вариационен анализ.

За сравняване на непрекъснати променливи с Т-критерия на Student-Fisher с $p < 0.05$.

5. Дескриптивна статистика, представена от таблици.

Статистическия анализ е извършен с помощта на SPSS version 26.

4. РЕЗУЛТАТИ

Резултатите са на база на проследени 50 пациента като 36 от тях са с хоспитализация по повод на СН и 14 от пациентите са със СНзФИ и хоспитализирани по повод на респираторна инфекция,анемичен синдром и ХОББ,които са обострили СН.

4.1. Разпределение на участници в проучването по пол и възраст

В таблиците са използвани честотен анализ и анализ на средните стойности. В проценти е показана честотата на съответния показател. Участниците в проучването са 50 на брой, от които мъже (64%) и жени (36%). Представени са средно аритметичната стойност и стандартното отклонение(SD) на променливите. Минимална възраст на участниците е 44 г., максимална възраст- 86 г., средно аритметична стойност – 68.8 ± 8.13 г.(табл.1, табл.2)

Табл.1 Разпределение на участници в проучването по пол

		Брой	%
	мъж	32	64
	жена	18	36
	Total	50	100.0

Табл.2 Разпределение на участниците в проучването по възраст

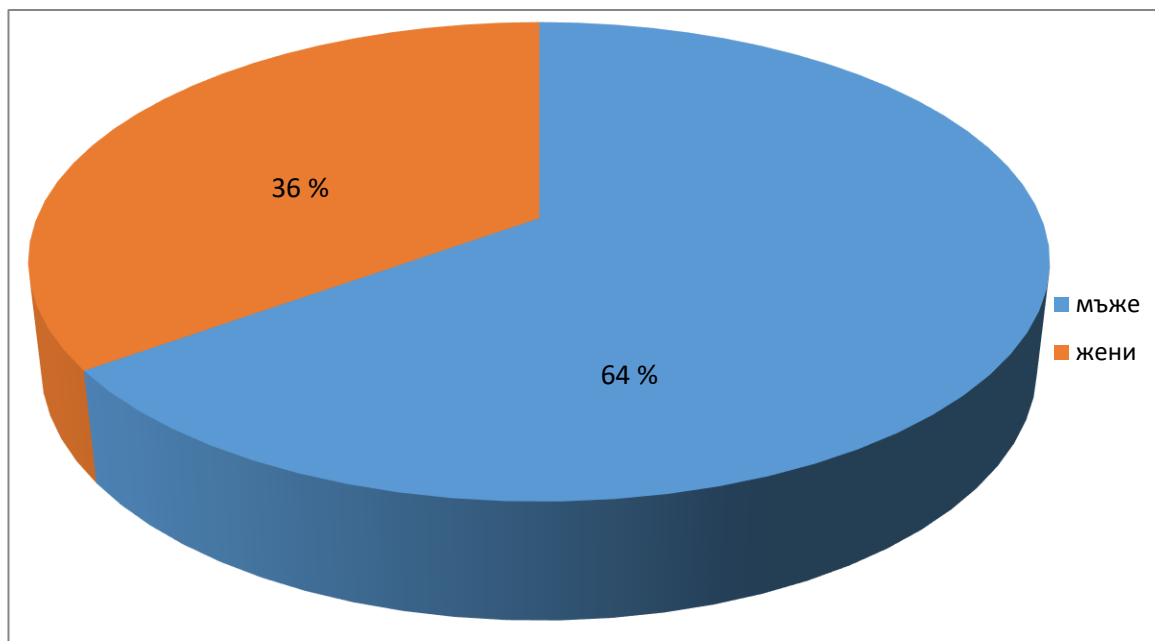
	Минимална възраст	Максимална възраст	Средна. аритметична.	Стандартно отклонение
--	----------------------	-----------------------	-------------------------	-----------------------

възраст	44	86	68.8	$\pm 8,13$
---------	----	----	------	------------

Използван е и графичен анализ за представяне на участниците в проучването-данните са представени на фиг.10.

В обобщен вид резултатите са представени в табл.3.

Показатели	Стойности
Възраст в години \pm SD(min-max)	68.8 \pm 8.3 (44-86)
Пол жени %	34%
BMI \pm SD(min-max)	31.4 \pm 4.8(23.9-43)
NT-proBNP pg/ml(median,IQR)	759(299,1267)
Хемоглобин (g/l)	132.6 \pm 13.2
ГФ (ml/min/m ²)	74 \pm 13.4
Систолно АН mmHg	132.7.7 \pm 12.1
НУНА (class II/III/IV) %	40/52/8 %
НbA1C %	7.6 \pm 1.32
ФИ%	56.5 \pm 6
Продължителност на ЗД	11.3 \pm 7.3
Диуретици %	56%
β -блокери%	66%
Инхибитори на RAAS%	70%
МКИ%	24%
Глюкозопонижаващи медикаменти(Бигваниди, Сулфанилурейя, Инсулин)	32%,25%,10%
ИБС%	26%
Предсърдно мъждене%	14%



Фиг. 10 Разпределение по пол на 50 участници в проучването

4.2. Резултати на проследяваните параметри

4.2.1 Нива на NT-proBNP.

В хода на проследяването бяха изследвани нивата на NT-proBNP на преди стартирането на терапията с емпаглифлозин, на 30-я и на 90-я ден от проучването. Бе установено сигнификантно снижаване на нивата на хормона. Установена бе корелация по отношение на нивото на снижаване спрямо началните стойности на NT-proBNP: при пациенти с начални нива над 1500 pg/pl бе установено по-значимо снижаване на стойностите, докато по-ниските нива на хормона в началото на проучването – около 500 pg/pl, доведоха до значително по-нискостепенно ниво на снижаване.

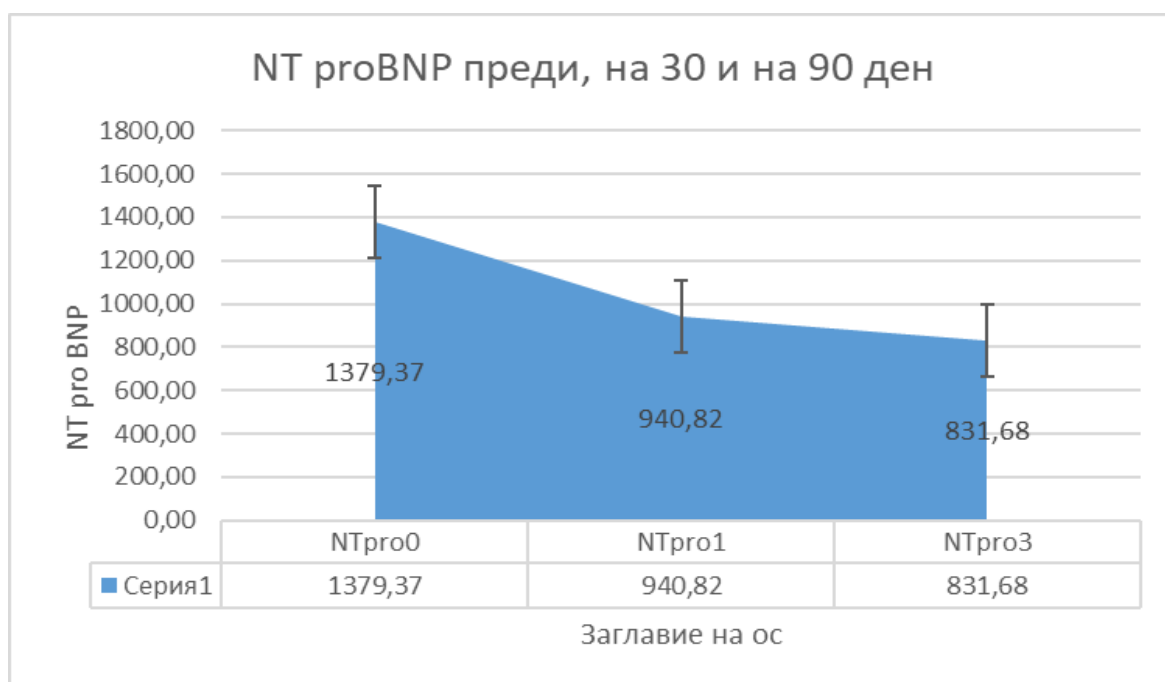
За отбелязване е фактът, че при пациенти с абсолютна аритмия на бе отбелязана позитивна динамиката, което се дължи вероятно на по-високия теледиастолен стрес от дилатраните сърдечни кухини, вкл. на ляво предсърдие.

Тези показатели са установени при провеждане на стандартната терапия при пациенти със СН: β -блокери, инхибитори на RAAS плюс диуретик, при 32 от проследяваните 50 пациенти.

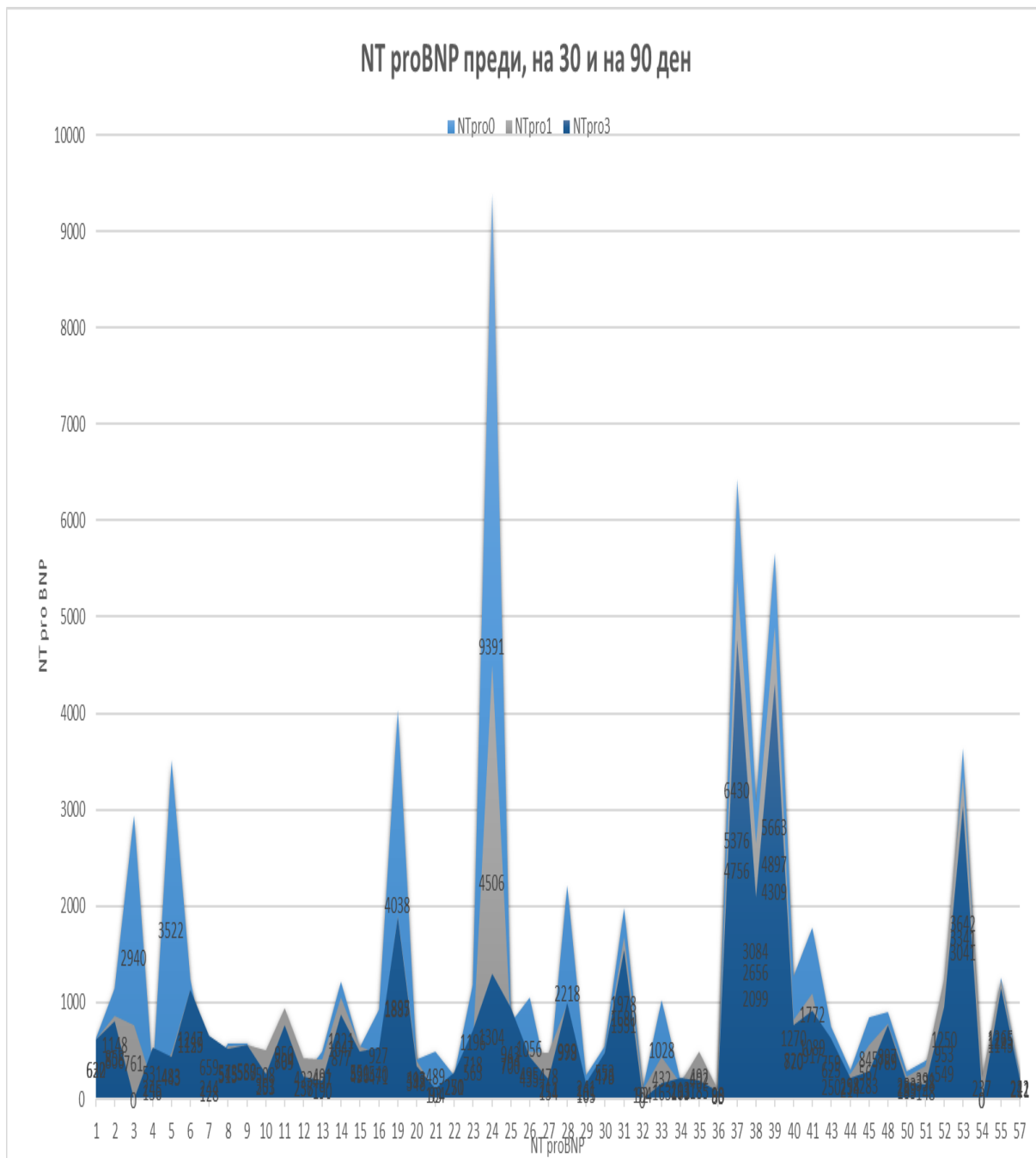
Получените резултати от проследяването са отразени в табл.4,фиг.11 и фиг.12.

Табл.4 Нива на NT-proBNP в хода на проследяването

Показатели	Преди	Значимост 1,2	30 ден	Значимост2 ,3	90 ден	Значимост 1,3
NT-proBNP pg/pl	1380.1±1822.8	0.002	940.0±1195.2	0.063	834.0±966.8	0.004



Фиг.11 Проследяване нивата на NT-proBNP преди,на 30-я и на 90-я ден от проучването.



Фиг.12 Нивата на NT-proBNP преди и на 30-я ден от проследяването.

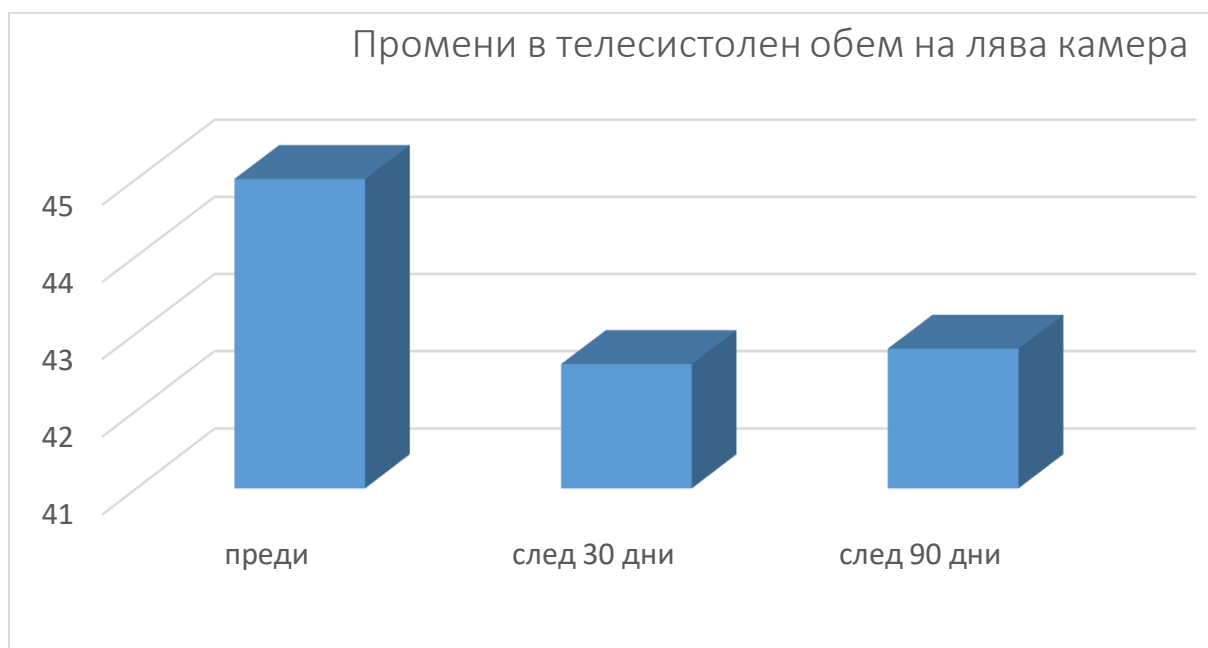
4.2.2. Проследяване на ехокардиографските параметри.

Сравнителните ехокардиографски показатели, проследено преди, на 30-я и на 90-я ден от проучването, са представени в табл.5.

Табл.5 Сравнителни ехокардиографски показатели.

Показатели	Преди	Значимост ^{1,2}	30 ден	Значимост ^{2,3}	90 ден	Значимост ^{1,3}
ТДО мл	104.8±25.0	0.37	101.8±29.1	0.53	101.5±18.0	0.95
ТСО мл	46.9±13.8	0.18	41.7±13.6	0.15	41.8±8.0	0.33
ЛКФИ %	56.5±6	0.002	58.7±6.1	0.94	58.1±5.7	0.37
ИЛПО мл/м ²	34.0±7.7	0.31	32.2±8.8	0.21	31.1±3.1	0.03
Е см/сек	75.1±26.2	0.03	62.3±17.1	0.97	57.7±15.0	0.18
А см/сек	78.9±18.9	0.86	77.0±12.9	0.11	73.0±12.6	0.36
Е/А	0.82±0.16	0.26	0.77±0.25	0.53	0.79±0.17	0.32
Sm см/сек	8.04±1.4	0.32	8.92±1.5	0.48	8.8±0.9	0.44
Em см/сек	8.7±2.4	0.64	9.2±2.0	0.66	8.6±2.0	0.62
Am см/сек	9.8±2.5	0.12	10.9±3.3	0.67	10.1±2.3	0.30
Em/Am	0.89±0.36	0.24	0.84±0.21	0.40	0.83±0.18	0.27
Е/Em	8.6±4.2	0.23	7.1±2.1	0.2	8.1±2.2	0.36

4.2.2.1. Промени в телесистолния обем на лява камера



Фиг.13 Промени в телесистолния обем на лява камера в хода на проучването

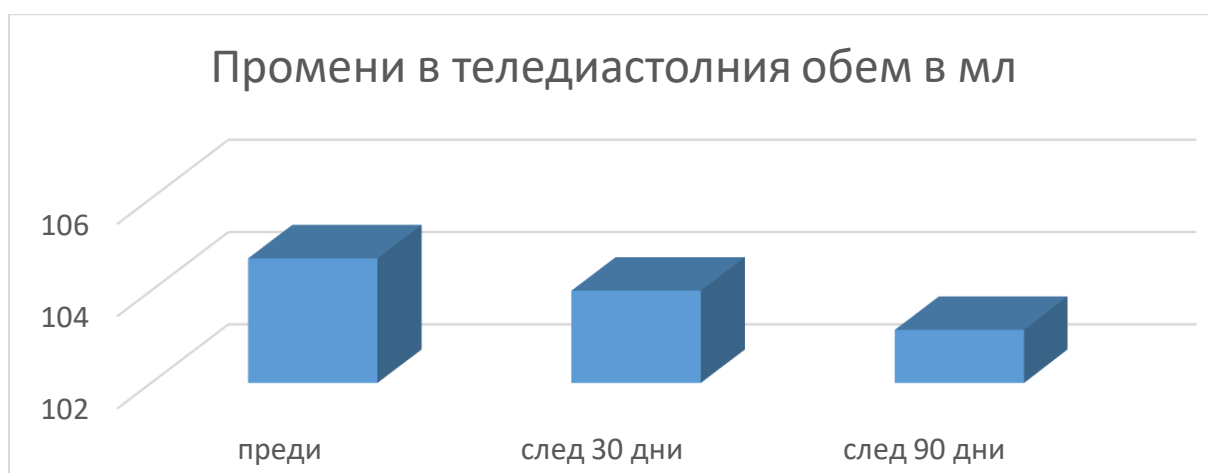
Табл.6 Промени в телесистолния обем преди, на 30-я и на 90-я ден от проучването.

Показатели	Преди	p _{1,2}	30 ден	p _{2,3}	90 ден	p _{1,3}
ТСО мл	46.9±13.85	0.18	41.7±13.6	0.15	41.8±8.0	0.33

В хода на проучването не бяха установени съществени промените в телесистолния обем на лява камера.

4.2.2.2 Промени в теледиастолния обем на лява камера преди, на 30-я и на 90-я ден от проучването.

В хода на проведеното проучване не бяха установени промени в теледиастолния обем в посочените срокове. В табл.7 и фиг.14 са представени получените резултати в посочените срокове.



Фиг.14 Проследяване на теледиастолния обем на лява камера.

Табл.7 Промени в теледиастолния обем на лява камера

Показатели	Преди	p _{1,2}	30 ден	p _{2,3}	90 ден	p _{1,3}
ТДО мл	106.3±27.3	0.38	101.8±29.1	0.53	101.5±18.0	0.94

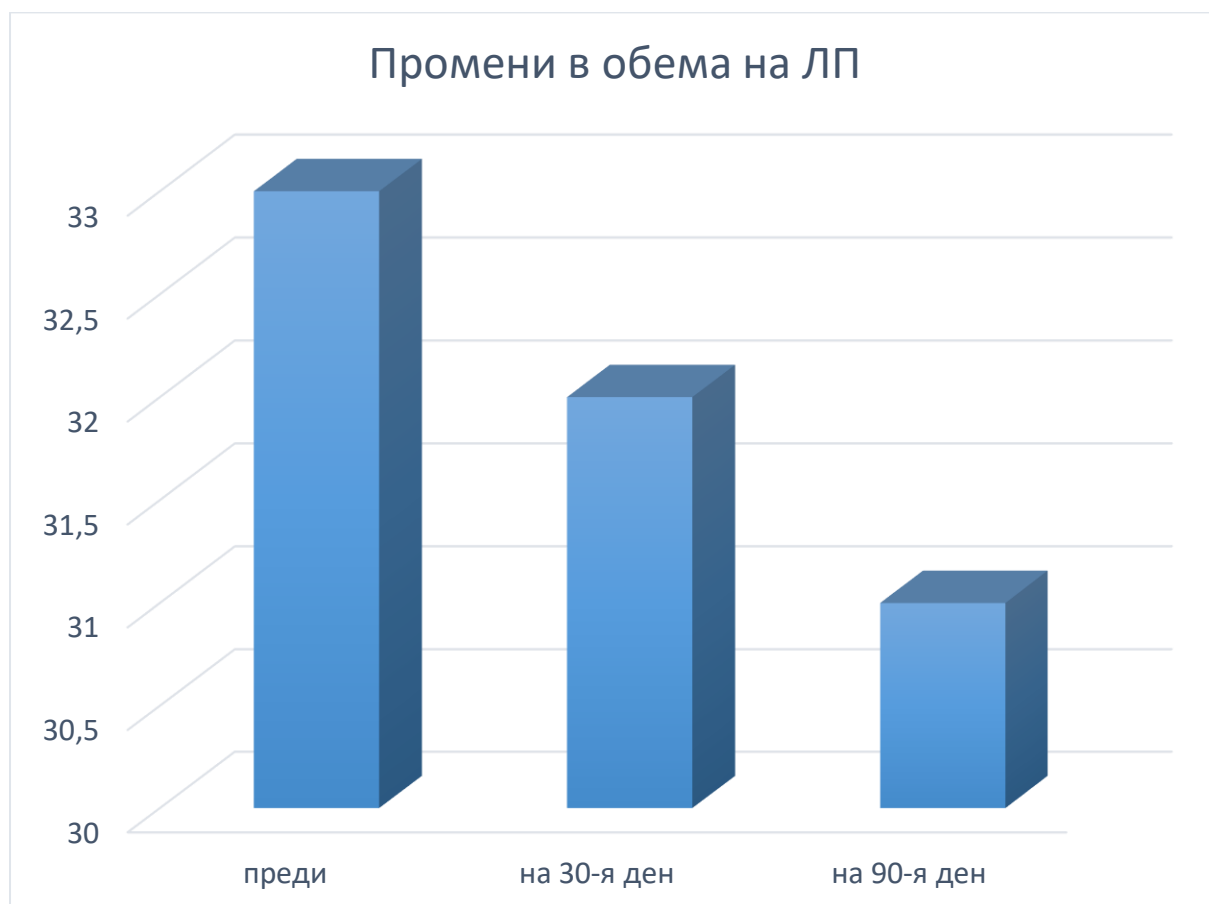
4.2.2.3 Проследяване на фракцията на изтласкване.

Табл.8 Промени във фракцията на изтласкване преди, на 30-я и на 90-я ден .

Показатели	Преди	P 1,2	30 ден	P 2,3	90 ден	P 1,3
ЛКФИ %	56.6±6.0	0.002	58.7±6.1	0.94	58.1±5.7	0.37

В хода на проследяването не бяха отчетени промени във фракцията на изтласкване на лявата камера.Промените във фракцията на изтласкване в проценти са представени във табл.8.

4.2.2.4 Промени в обема на ляво предсърдие в мл/м2.



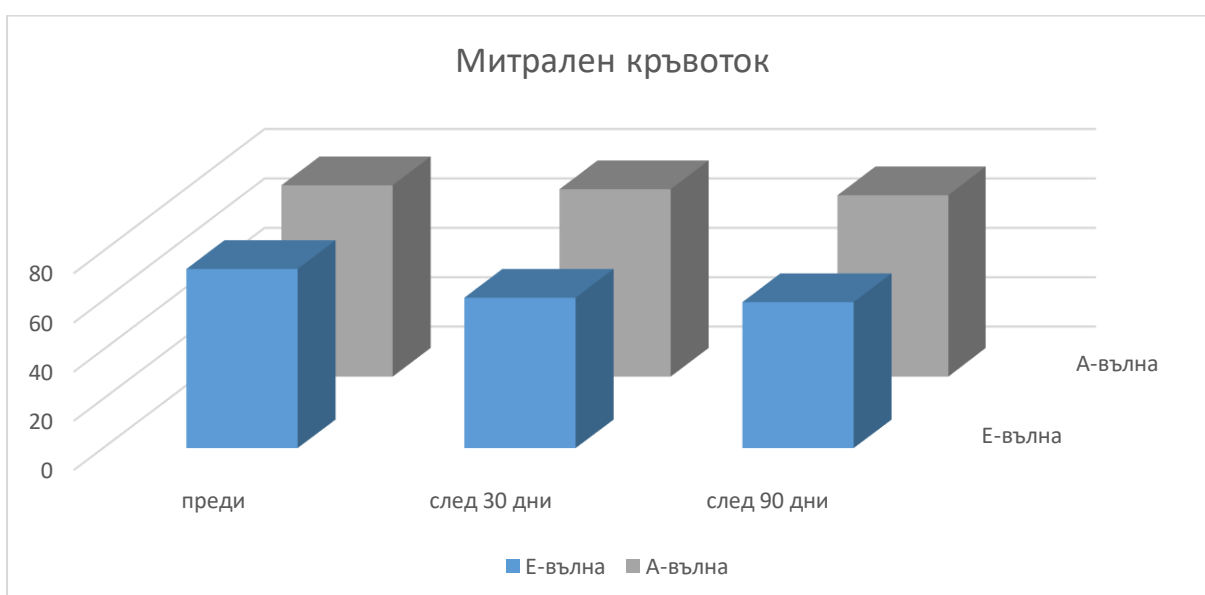
Фиг.15 Промени в обема на ляво предсърдие.

Табл.9 Стойности в обема на ляво предсърдие в мл/м2

Показатели	Преди	p 1,2	30 ден	p2,3	90 ден	p 1,3
иЛПО мл/м2	34.02± 7.7	0.81	32.2±8.8	0.31	31.1±3.1	0.02

В хода на проследяването бе отчетена тенденция към редукция на инденсирания лявопредсърден обем без сигнификантна значимост.

4.2.2.5 Проследяване на промените в скоростите на митралния кръвоток преди, на 30-я и на 90-я ден.



Фиг.16 Промени в А- и Е-вълните на митралния кръвоток.

Табл.10 Митрален кръвоток преди, на 30-я и на 90-я ден от проследяването.

Показател	Стойности	P _{1,2}	Стойности	P _{2,3}	Стойности	P _{1,3}
E см/сек	75.1±26.2	0.03	62.3±17.1	0.98	57.7±15.0	0.18
A см/сек	78.9±18.9	0.86	77.0±12.9	0.11	73.2±12.6	0.36
E/A	0.82±0.16	0.26	0.77±0.25	0.53	0.79±0.17	0.32

В хода на проследяването се отчете тенденция към подобряване на диастолната дисфункция чрез промяна на съотношението на скоростите на трансмитралния кръвоток E/A.

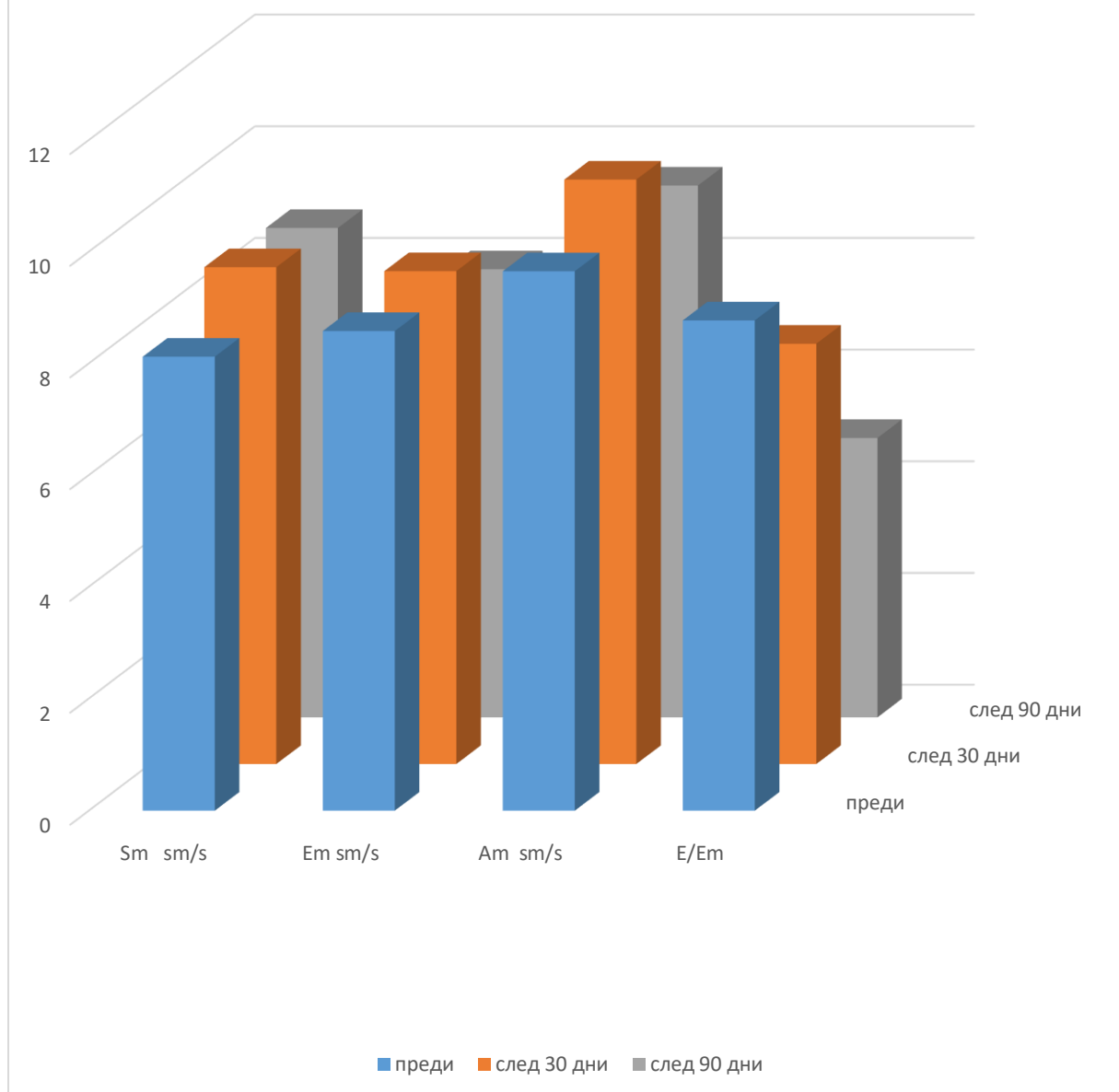
4.2.2.6 Ехокардиографски промени от тъканен доплер в началото, на 30-я и 90-я ден от проследяването.

Доплерехокардиографските промени от тъканен доплер са представени в табл.11 и фиг.17.

Табл.11 Промени в показателите от тъканен доплер преди, на 30-я и на 90-я ден.

Показатели	Стойност	P _{1,2}	Стойност	P _{2,3}	Стойност	P _{1,3}
S _m см/сек	8.03±8.36	0.032	8.89±1.54	0.48	8.8±0.9	0.04
E _m см/сек	8.7±2.4	0.63	9.1±2.0	0.66	8.6±2.0	0.62
A _m см/сек	9.8±2.5	0.12	10.9±3.3	0.68	10.1±2.4	0.3
E/E _m	8.6±4.2	0.23	7.1±2.1	0.19	8.1±2.2	0.36
E _m /A _m	0.89±0.36	0.24	0.84±0.21	0.40	0.83±0.18	0.27

Показатели от Тъканен Доплер на 30-я и на 90-я ден



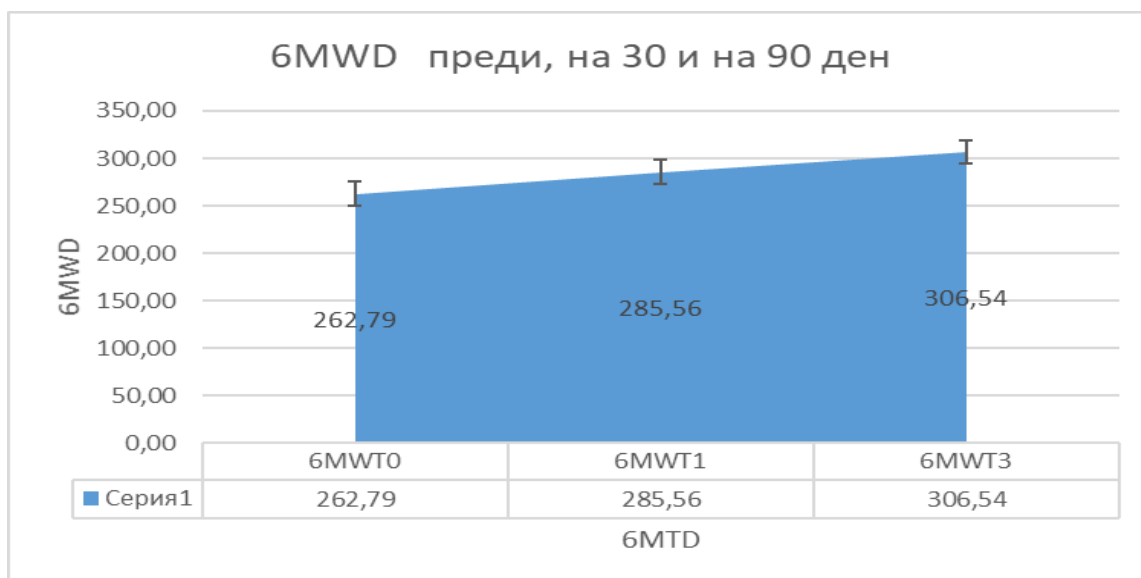
Фиг.17 Показатели от тъканен доплер.Измерванията са направени на ниво митрален клапен пръстен.

4.2.3 Промени във функционалния капацитет в метри, проследени посредством шест минутен тест с натоварване.

Тестът се проведе при предварително разчертан равен терен и с равномерно темпо за шест минути. Тестът е лесно възпроизводим и с добра диагностична стойност. Пациентите, които са осъществили теста, са без придружаващи заболявания на опорно двигателния апарат. В хода на проследяването бе отчетено повишен функционален капацитет. Резултатите са представени в табл. 12, фиг. 18 и фиг. 19.



Фиг. 18 Проследяване на функционалния капацитет чрез 6MWT



Фиг. 19 Функционалния капацитет в метри преди, на 30-я и на 90-я ден.

Табл.12 Показатели от 6-минутен тест с натоварване

Показатели	Преди	Значимост 1,2	30 ден	Значимост ² 3	90 ден	Значимост 1,3
6MT, м	262±69	0.001	286.0±65	0.033	306.0±78	0.001

4.2.4 Показатели от проследяването на систолното артериално налягане и сърдечната честота преди, на 30-я и на 90-я ден от проучването.

Табл.13 Промени в систолното артериално налягане сърдечната честота.

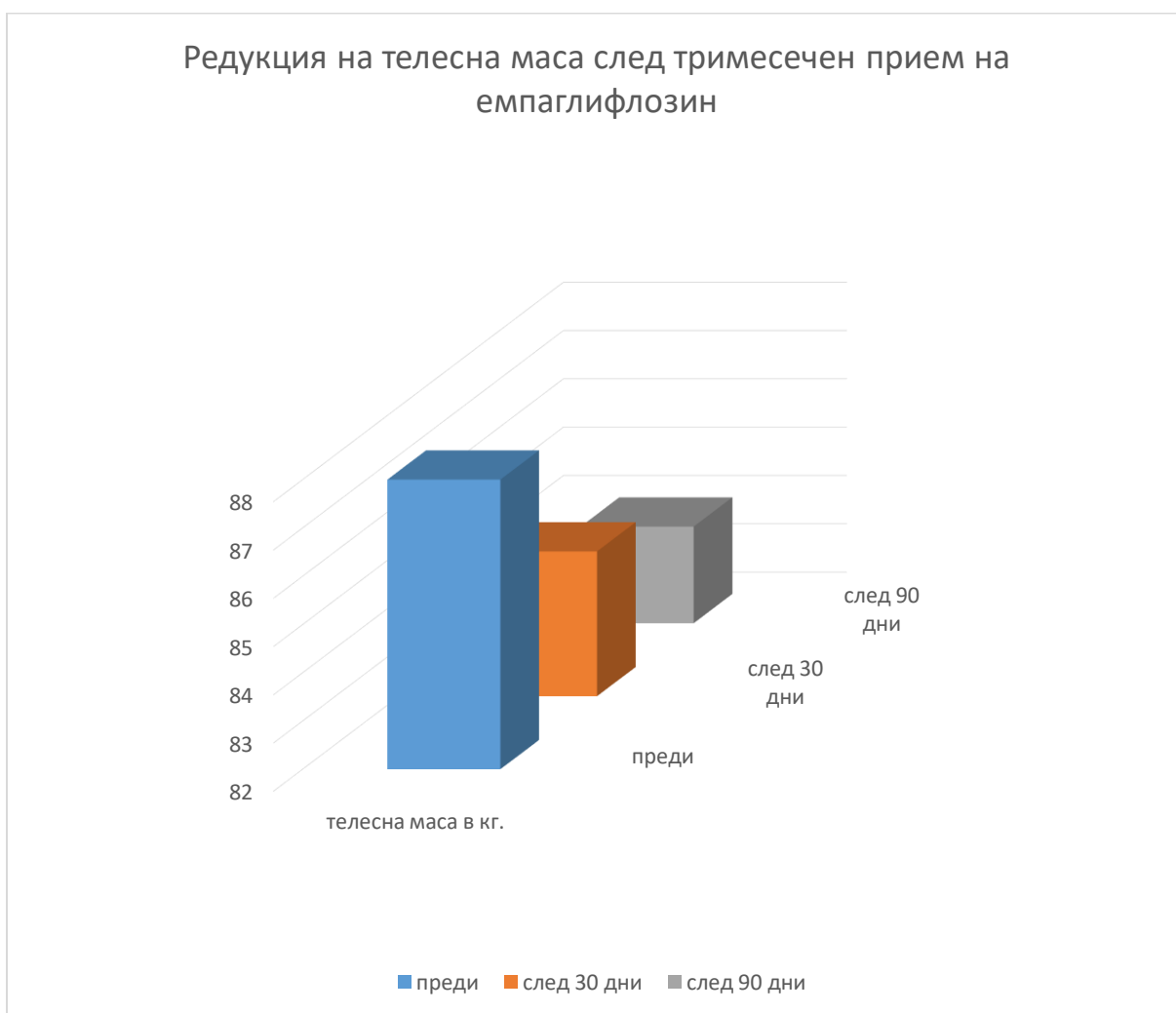
САН ммHg	132.4±12.2	0.00007	125.7±9.8	0.1885	121.4±7.8	0.000001
СЧ у/мин	74.9±9.6	0.0006	72.1±8.1	0.039	64.5±4.7	0.001

В хода на проследяването бе отчетена редукция на систолното артериално налягане на фона на стандартна антихипертензивна терапия, включваща инхибитор на RAAS и β-блокери. Не е добавян допълнителен антихипертензивен медикамент.

По отношение на сърдечната честота не бе отбелязана динамика.

4.2.5 Промени в телесната маса в хода на проследяването в началото, на 30-я и на 90-я ден от проследяването.

Един от механизмите на действие на SGLT2 инхибитори е загуба на калории и това е свързано с редукция на телесна маса. Това установихме и ние в хода на тримесечното проследяване на пациентите на терапия с емпаглифлозин-редукция на тегло и индекса на телесната маса. Промените са отразени в табл.14 и фиг.20.



Фиг.20 Промени в телесната маса.

Табл.14 Стойности от промени в телесната маса в хода на проследяването.

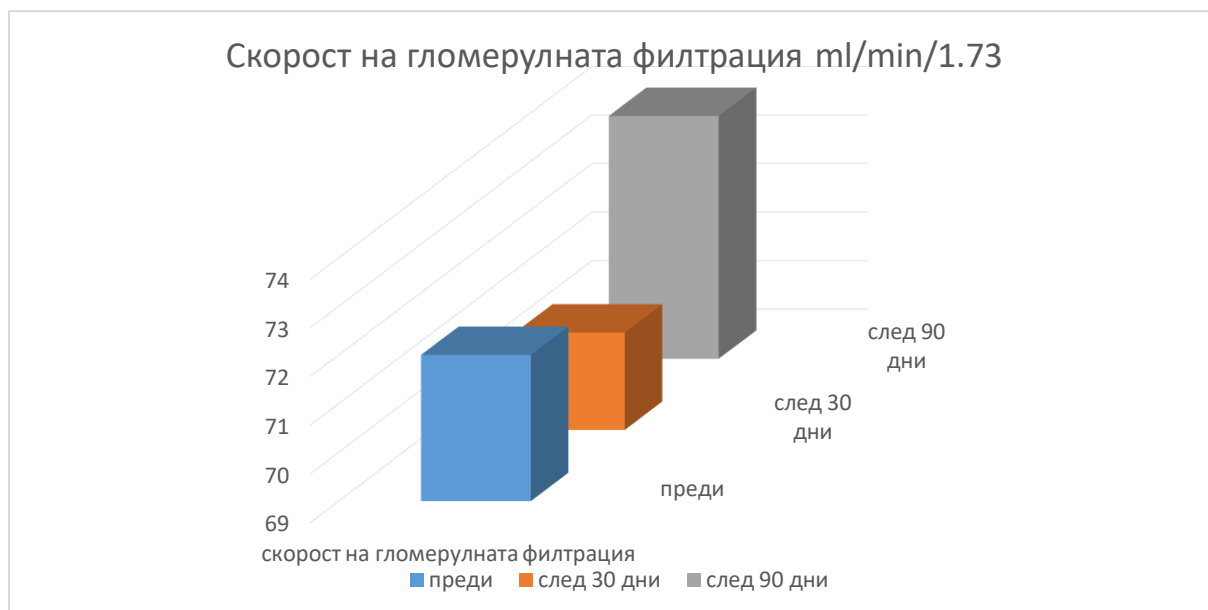
Тегло кг	89.4±15.3		85.8±14.6		84.1±11.0	
ИТМ	31.4±4.8		30.4±4.8		28.9±3.9	

4.2.6. Проследяване на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломерулна филтрация, отношението албумин/креатинин и протеинурията в началото, на 30-я и а 90-я ден от проследяването.

Албуминурията е един от най-надежните маркери за гломерулна дисфункция. Протеинурията повишава секрецията на проинфламаторни и профибриногенни фактори, води до развитие на интерстициална фиброза и загуба на функциониращи нефрони. Определянето на концентрациите на албумин и креатинин в еднократна порция урина, с последващо изчисление на албумин/креатинин отношение (ACR), се използва за ранна диагностика на хроничните заболявания на бъбреците. Проследяването на степента на екскреция на албумин с урината служи за оценка на прогресията на бъбречното увреждане и ефекта от лечението. Ние установихме значима редукция на албуминурията на третия месец от лечението с SGLT2 инхибитора Емпаглифлозин спрямо изходната в изследваната група пациенти.

В хода на проследяването в началото бе отчетено влошаване на скоростта на гломерулна филтрация, докато на 90-я ден бе отчетено подобряване на последната.

В обобщен вид промените в гломерулната филтрация са представени в табл.15 и фиг.21.

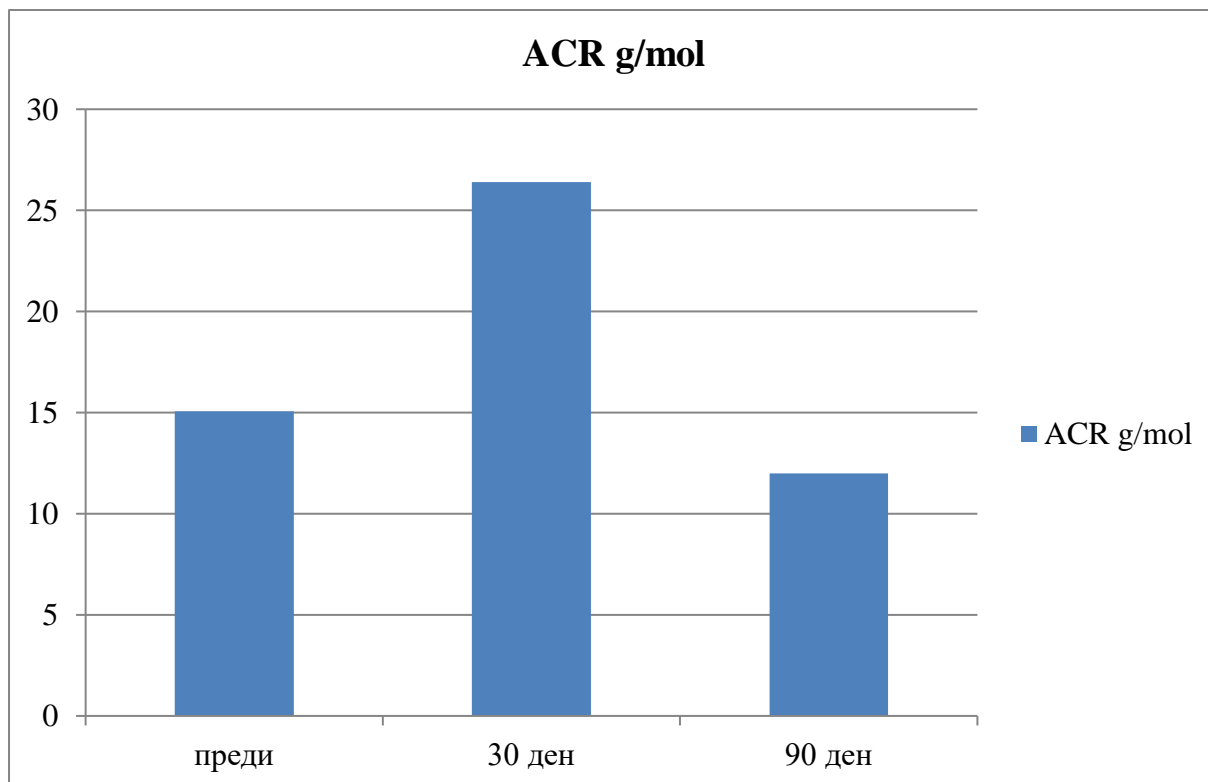


Фиг.21 Промени в скоростта на гломерулна филтрация.

Табл.15 Промени в скоростта на гломерулна филтрация за периода на проследяването.

	Преди	P _{1,2}	30 ден	P _{2,3}	90 ден	P _{1,3}
СГФ мл/м/м ²	74.0±13.4	0.91	74.6±12.9	0.3812	77.7±10.9	0.29

По отношение на съотношението албумин/креатинин бяха отчетени повишени стойности в края на четвъртата седмица и намаляване на стойностите в края на третия месец от проследяването.Промените с отразени в табл.16 и фиг.22.



Фиг.22 Промени в отношението албумин/креатинин

Табл.16 Промени в отношението албумин/креатинин в хода на проследяването.

	Преди	P _{1,2}	30 ден	P _{2,3}	90 ден	P _{3,1}
А/Сго мг/г	16.7±39.6	0.3575	34.5±68.1	0.0821	6.3±8.4	0.0112

Сравнителни стойности на проследяваните показатели са представени в табл.17.

Табл.17 Сравнителни стойности на показателите.

Показатели	Преди	Значимост ^{1,2}	30 ден	Значимост ^{2,3}	90 ден	Значимост ^{1,3}
Тегло kg	89.4±15.3	0.03	85.6±14.6	0.02	84.1±11.0	0.001
ИТМ	31.4±4.8	0,022	30.4±4.8	0,018	28.9±3.9	0,001
NT-proBNP пг/мл	759(299,1267)	0.002	526.0(253,995)	0.063	547.0(220,950)	0.004
СГФ мл/м/м ²	74±13.4	0.91	74.6±13	0.3812	77.7±10.9	0.29
САН ммHg	132.7±12.2	0.01	125.7±9.8	0.18	121.4±7.8	0.01
А/Сг ₀	16.7±39.6	0.35	34.52±68.0	0.08	6.3±8.37	0.0112

5. ОБСЪЖДАНЕ

Сърдечната недостатъчност е честа причина за хоспитализации при пациенти със захарен диабет, вкл. със запазена фракция на изтласкване. Проучването EMPA-REG OUTCOME показва намаляване на риска от големи нежелани събития като смърт от сърдечно-съдови причини, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозъчен инсулт с 14%, сърдечно-съдова смъртност (38%), смъртност от всякакви причини (32%) и хоспитализации от сърдечни причини (36%), но не обясни механизмите, по които това се случва.

В проучването EMPA-REG OUTCOME не са изследвани биомаркери за сърдечна недостатъчност, не е извършено ехокардиографско изследване, включително на фракцията на изтласкване на лява камера. Диагнозата сърдечна недостатъчност е поставена по анамнестични и клинични критерии, липсата на фракция на изтласкване не позволява разграничаване на различните групи пациенти със сърдечна недостатъчност, в т.ч. и тези, които са със запазена фракция на изтласкване.

В хода на нашето проследяване ние си поставихме за цел да разкрием някои от евентуалните положителни механизми, които емпаглифлозин упражнява върху сърцето в опит за обяснение на положителните резултати от EMPA-REG OUTCOME.

Избрахме за таргетна група пациенти с фракция на изтласкване над 40%, защото тази група пациенти нямат точно валидирана терапия.

В хода на това проучване се установи редукция в нивата на NT-proBNP, които бяха проследени преди стартиране на терапията с емпаглифлозин, на 30-я и на 90-я ден. Проследените пациенти бяха на предходна орална антидиабетна терапия, някои (10%) на инсулин. Важно е да се отбележи, че в хода на проследяването 56% от пациентите бяха на включена преди това диуретична терапия, терапия с β -блокери 66% и инхибитори на RAAS 70%. За отбелязване са няколко факта. Първо, по-значимо снижаване на стойностите се отчетоха при пациенти, които дебютираха в проучването с високи стойности на натриуретичните пептиди - над 1500 pg/ml, докато тези със стойности около 500 pg/ml показаха несъществени промени. Бе отчетено, че при пациенти с предсърдно мъждене промените в нивото на натриуретични пептиди практически не

настъпиха,вероятно във връзка с повишените теледиастолни обеми на сърдечните кухини,в т.ч. на ляво предсърдие.

Нашето проучване отчита снижаване на нивата на натриуретичния пептид в сравнение с някои други като EMPIRE-HF и EMPEROR-reduced,където са отчетени несъществени промени в нивата на NT-proBNP.Това са големи,рандомизирани проучвания,в които резултатите са сравнени с плацебо група.Проследените пациенти са били стабилни и без предхождаща шест месечна хоспитализация,докато от проследените от нас пациенти 36 са с хоспитализация по повод на сърдечна недостатъчност в рамките на предходните три месеца и 14 на брой са били хоспитализирани по повод на заболявания,които са обострили наличната им сърдечна недостатъчност като пневмония,ХОББ,анемичен синдром.Вероятно на това се дължи по-значимото снижаване на NT-proBNP при нашето проследяване.От друга страна не сме ги сравнили с плацебо група,които не са получавали емпаглифлозин,за да отчетем нивото на снижение спрямо плацебо.Нашето проучване е проспективно,не е сравнително, проследени са малък брой пациенти. Нищожният процент придружаващи заболявания като предсърдно мъждене също оказва влияние върху плазменото ниво на NT-proBNP.

В подкрепа на резултатите от проучването EMPA-REG OUTCOME и за тяхното обяснение бяха проследени и някои ехокардиографски показатели:

- левокамерна фракция на изтласкване ;
- определяне на ТДО и ТСО на ЛК;
- обема на ляво предсърдие;
- митрален кръвоток;
- тъканен доплер на ниво митрален клапен пръстен.

В хода на проведеното проучване бе отчетена тенденция към редуциране на индексирания обем на ляво предсърдие без сигнификантна значимост.

Не бяха отчетени и значими промени в теледиастолния обем,телесистолния обем и фракцията на изтласкване на лява камера.

При проследяване на скоростите на митралния кръвоток в хода на тримесечното проследяване бе отчетено намаляване на E-вълната, подобро отношение E/A, при което диастолната дисфункция стана явна и намаляване от III ст. към II ст. и I ст. на диастолна дисфункция. Тези изводи се подкрепиха и от данните от тъканния доплер чрез подобро отношение Em/Am.

В хода на проучването бе отчетено подобрене на функционалния капацитет посредством шест минутен тест с натоварване. Пациентите, които бяха проследени, са без придружаващи заболявания на опорно-двигателния апарат. Бе измерено изминатото разстояние по предварително измерена равна повърхност за шест минути с равномерен ход. В началото на проучването и преди инициране на терапията с емпаглифлозин средно изминатото разстояние бе 262.3 ± 69 , на първия месец бе отчетено разстояние от 286 ± 65 , на третия месец изминатото разстояние средно бе 306.0 ± 78 с коефициент на значимост $p < 0.001$. Други проучвания, свързани с приложение на SGLT2 антагонисти и проследяване на функционалния капацитет, практически не е настъпила промяна в 6-минутния тест. Но те са стартирали при изходни стойности над 300 метра средно, а при нашето проследяване изходните параметри са около 260 метра и се касае не за стабилни болни без предходна 6-месечна хоспитализация, а за наскоро изписани, рековалесцентни пациенти.

Проследени бяха стойностите на систолното артериално налягане преди стартиране на терапията, на 30-я ден и 90 дни след включването на емпаглифлозин. Трябва да се отбележи, че тази редукция в стойностите и на фона на лечение с ACE инхибитори, АРБ, β -блокери и диуретик, без добавяне на допълнителни медикаменти. Тези резултати подкрепиха и резултати от други проучвания за редукция на систолното артериално налягане в резултат на терапия с SGLT2 антагонисти и се дължат вероятно на предизвиканата от емпаглифлозин осмотична диуреза, понижена артериална ригидност и намалено периферно съдово съпротивление. Пониженото систолно налягане води до намалено следнатоварване на лява камера. По отношение на стойностите на сърдечната честота не бяха отчетени сигнификантни промени.

По отношение на бъбречната функция бяха проследени албуминурията и отношението албумин/креатинин като по-сензитивен маркер за начално бъбречно увреждане при диабетици. Повишената загуба на протеин с урината е фактор за повишена секреция на проинфламаторни и профибриногенни фактори с последваща

интерстициална фиброза и загуба на функционални нефрони. Определянето на горепосочените показатели в еднократна порция сутрешна урина в началото на проследяването, след един и след три месеца показва намаление на албуминурията на третия месец. Стойностите на отношението албумин/креатинин в началото на проучването към първия месец показва тенденция към повишаване с тенденция към намаление към 90-ден. Бе определена скоростта на гломерулна филтрация по формулата на Cockcroft-Gault, като в началото на терапията бе отчетено намаляване на последната и последващо увеличаване на третия месец. Тези данни кореспондират с данните от други проучвания.

Тенденцията към редуциране на левопредсърдната площ, подобреният функционален капацитет чрез бМWT и намаляване на систолното артериално налягане при пациенти със сърдечна недостатъчност и захарен диабет тип 2 в най-ранните седмици на приложение на емпаглифлозин, показват потенциал, подобен на медикаментите, използвани при сърдечна недостатъчност, с подобряване на показателите на помпената функция и физическия капацитет. В началото на терапията се наблюдава намаляване на скоростта на гломерулна филтрация и последващо увеличаване на последната при продължителна проследяване.

Недостатък на това проучване е сравнително малкият брой на проследяваните пациенти, не е сравнително, нищожният брой с придружаващи заболявания като предсърдно мъждене, които влияят върху нивото на NT-proBNP и краткият периодът на проследяване.

6. ИЗВОДИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. 1. Нива на NT-proBNP. При пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване бе установена корелация по отношение на нивото на снижаване спрямо началните стойности на NT-proBNP: при пациенти с начални нива над 1500 pg/pl бе установено по-значимо снижаване на стойностите, докато по-ниските нива на хормона в началото на проучването – около 500 pg/pl, доведоха до значително по-нискостепенно ниво на снижаване. При пациенти с абсолютна аритмия на бе отбелязана позитивна динамиката, което се дължи вероятно на по-високия теледиастолен стрес от дилатраните сърдечни кухини, вкл. на ляво предсърдие.

2. Проследяване на ехокардиографските параметри.

2.1 Промени в телесистолния обем на лява камер В хода на проучването не бяха установени съществени промените в телесистолния обем на лява камера.

2.2 Промени в теледиастоления обем на лява камера. В хода на проведеното проучване не бяха установени промени в теледиастоления обем.

2.3 Проследяване на фракцията на изтласкване. В хода на проследяването не бяха отчетени промени във фракцията на изтласкване на лявата камера.

2.4 Промени в обема на ляво предсърдие в мл/м². В хода на проследяването бе отчетена тенденция към редукция на инденсирания лявопредсърден обем без сигнификантна значимост.

2.5 Проследяване на промените в скоростите на митралния кръвоток. Отчете тенденция към подобряване на диастолната дисфункция чрез промяна на съотношението на скоростите на трансмитралния кръвоток E/A.

3.0 Промени във функционалния капацитет в метри, проследени посредством шест минутен тест с натоварване. В хода на проследяването бе отчетено повишен функционален капацитет.

4.0 Проследяване на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломерулна филтрация, отношението албумин/креатинин и протеинурията. Ние установихме значима редукция на албуминурията на третия месец от лечението с SGLT2 инхибитора емпаглифлозин спрямо изходната в изследваната група пациенти. По отношение на съотношението албумин/креатинин бяха отчетени повишени

стойности в края на четвъртата седмица и намаляване на стойностите в края на третия месец от проследяването.

ИЗВОДИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Потвърди се резултатите от други проучвания, че приложението на SGLT2 рецепторни антагонисти при диабетици със сърдечно-съдови заболявания има положителен ефект по отношение на понижаване на телесното тегло и индекса на телесната маса.

2. Потвърди се, че след първоначално влошаване на бъбречната функция инхибиторите на натриево-глюкозните рецептори имат позитивен ефект по отношение на гломерулната функция на 30 и съответно на 90 ден.

3. Потвърждава се снижаването на артериалното систолно налягане на 30 ден и запазването на 90 ден.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сигнификантна редукция на NT-proBNP на 30-я ден и след три месеца от стартиране на проучването.

2. Сигнификантно намаляване на систолното артериално налягане и телесно тегло.

3. Несигнификантно увеличаване на скоростта на гломерулна филтрация.

4. Тенденция към подобряване на диастолната дисфункция чрез промяна на съотношението на скоростите на трансмитралния кръвоток E/A и миокардните скорости Em/Am.

5. Несигнификантно намаляване на обема на ляво на ЛП без промяна в левокамерните обеми и на ФИ.

Всички тези промени говорят в полза на подобряване на структурата и функцията на сърцето в посока на по-добър контрол на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

С нашето проучване ние не доказваме подобряване на сърдечната недостатъчност, а намаляване на нивото на NT-proBNP и ползата от включването на медикамента към терапията.

8. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се изследват нивата на NT-proBNP при диабетици със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване на терапия с инхибитор на SGLT2 рецептори-емпаглифлозин.

2. За първи път се прави оценка на сърдечната функция посредством някои ехокардиографски критерии-ФИ%,ТДО,ТСО,индексиран лявопредсърден обем,митрален кръвоток и тъканен доплер при пациенти на терапия с емпаглифлозин в опит за обяснение на позитивните ефекти на медикамента отчетени от EMPA-REG OUTCOME.

3. За първи път се проследи функционалния капацитет посредством шест минутен тест с натоварване при диабетици на терапия с емпаглифлозин.

9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Редукция на протеинурията при пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с емпаглифлозин. Антон Динков, Бранимир Каназирев, сп. Актуална нефрология, бр. 1/2020 г., 37-39.

2. Нива на NT-proBNP при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Лечение с емпаглифлозин. Доц. Бранимир Каназирев, проф. Кирил Христов, д-р Антон Динков, доц. Мила Бояджиева, д-р Мария Димова, д-р Весела Златева. Наука кардиология 5/2017, 209-211.

3. Влияние на SGLT2-рецепторния антагонист емпаглифлозин върху нивата на NT-proBNP и сърдечната функция при пациенти със захарен диабет тип 2 и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, прибавен към стандартната терапия. Антон Динков, Бранимир Каназирев, Явор Кашлов. Наука ендокринология, 2020(4); Година XIV, 155-161.

4. B. Kanazirev, A Dinkov, K Hristozov, E Marinova, V Zlateva, M Boyadjieva, Y Bocheva, [Reduction of NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction in short-term treatment with empagliflozin on top of existing therapy](#) 2019/5/ EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE, 2019 (5) Volume 21, pp 407-407

5. Kanazirev B, Dinkov A, Hristozov K, Zlateva V, Bocheva Y FOLLOW-UP OF CARDIOVASCULAR STATUS AND LEVELS OF NT-PROBNP IN PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN TREATMENT WITH EMPAGLIFLOSIN. P -42_ IMAB, 2019