

Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

А.Ю. Бабенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: +7(812)702-55-95.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
22.07.15 и принята к печати 11.08.15.*

Резюме

Высокий вклад в развитие сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (СД2) не только гипергликемии, но и таких компонентов синдрома инсулинорезистентности, как ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ), диктует необходимость учитывать влияние на них различных факторов. Начало XXI века характеризуется появлением целого ряда новых фармакологических агентов для лечения СД2, а также изменением концепции подхода к лечению с глюкоцентрической на многофакторную. Создание новых групп противодиабетических препаратов (ПП) с множественными негликемическими эффектами существенно усложнило выбор терапии для каждого конкретного больного и, несомненно, требует расширения знаний специалистов в этой области. Настоящий обзор посвящен одному из негликемических эффектов — влиянию различных групп ПП на уровень артериального давления у пациентов с СД2. Мы надеемся, что представленная работа позволит врачам лучше ориентироваться в выборе ПП при СД2 и сопутствующей АГ и принимать оптимальные решения в каждом индивидуальном случае.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, противодиабетические препараты, артериальное давление, метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидил-пептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Для цитирования: Бабенко А.Ю. Роль сахароснижающих препаратов в контроле артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):334–348. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-334-348.

The role of glucose-lowering drugs in blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus

A.Yu. Babenko

V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alina Yu. Babenko
V.A. Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 15 Parkhomenko avenue,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: +7(812)702-55-95.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Received 22 July 2015;
accepted 11 September 2015.*

Abstract

Various factors contribute the development of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus (DM2): hyperglycemia and components of insulin resistance syndrome, including obesity, dyslipidemia and arterial hypertension. All of them should be considered in therapeutic strategies. In the beginning of 21st century new pharmacological agents were developed leading to the major changes in DM2 treatment. So, an ideal treatment should have not only a glucose-lowering effect, but other (“non-glycemic”) actions affecting multiple coexistent factors. Since the novel classes of antidiabetic drugs with additional favorable pleiotropic effects independent from direct glucose-lowering effect have been introduced, the choice of an appropriate agent has become more complicated and requires individual approach and wide knowledge in this area. The present articles reviews various groups of glucose-lowering agents and their effects on blood pressure level in DM2 patients. We believe it will help to make the right individual choice of an antidiabetic agent taking into account its pleiotropic effects.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, antidiabetic drugs, blood pressure, metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors

For citation: Babenko AY. The role of glucose-lowering drugs in blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(4):334–348. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-334-348.

Введение

Многочисленные исследования продемонстрировали, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) существенно повышена заболеваемость сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными и почечными болезнями и смертность от них по сравнению с недиабетической популяцией [1]. Так, у людей с СД2 в 2–4 раза увеличена заболеваемость ишемической болезнью сердца, в 10 раз — атеросклерозом периферических артерий; сердечно-сосудистая смертность у таких пациентов выше в 3–4 раза. На долю сердечно-сосудистых и цереброваскулярных причин приходится 75% смертей пациентов с СД2 [2]. Это ухудшение прогноза обусловлено

не только гипергликемией, но и другими метаболическими изменениями, свойственными синдрому инсулинорезистентности в целом и, в частности, СД2. Так, в исследовании UKPDS38 было продемонстрировано, что вклад повышенного артериального давления (АД) в увеличение риска инфаркта и особенно инсульта существенно превышает таковой для гипергликемии [3]. В то же время развитие сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) — взаимосвязанные процессы. Так, в исследовании T. W. Gress и соавторов (2000) было показано, что за 6 лет наблюдения частота развития СД2 у пациентов с АГ была более чем в 2 раза выше, чем у нормотензивных пациентов

(12 и 26,5 % соответственно) [4]. С другой стороны, нарастание уровня гликемии также ассоциировано с увеличением риска развития АГ. V. V. Solomaa с соавторами (1991) в процессе 20-летнего наблюдения за пациентами с различным уровнем гликемии было показано, что риск развития АГ у пациентов с гликемией натощак 6,6 ммоль/л и выше был в 1,71 раза выше, чем у пациентов с нормогликемией (глюкоза натощак 5,1 ммоль/л и ниже) [5]. Во Фрамингемском исследовании у пациентов с СД2 АГ встречалась значительно чаще (у 54 против 38 % у пациентов без СД2, $p < 0,001$), а показатели АД были выше [6]. Был отмечен синергичный эффект СД и АГ в отношении развития миокардиального фиброза, нефропатии. Повышение риска развития СД2 на фоне АГ в значительной степени определяется хронологией синдрома инсулинорезистентности, для которого характерно более раннее развитие таких метаболических нарушений, как ожирение, дислипидемия и АГ, и более позднее развитие СД2. Повышение риска развития АГ у пациентов с повышенным уровнем гликемии носит более сложный характер и определяется целым рядом факторов, что отражено на рисунке 1. Любые отклонения уровня

гликемии от нормы — гипергликемия, гипогликемия и, при чередовании обеих компонент, высокая вариабельность гликемии — являются мощными индукторами оксидативного стресса (ОС), повышения продукции вазоконстрикторных факторов, активации симпатической нервной системы, что способствует повышению АД. Развитие диабетической нефропатии становится новым значимым фактором в развитии АГ при СД.

До последнего времени лечение СД2 было в основном сосредоточено на контроле гликемии [7], причем не всем ее компонентам придавалось должное значение. Например, вариабельность гликемии (ВГ), которая является наиболее мощным индуктором оксидативного стресса, практически не учитывается при выборе пероральных сахароснижающих препаратов [8]. Накопившиеся за последние годы данные о том, что только многофакторный подход с коррекцией всех метаболических нарушений (масса тела, АД, липиды) позволяет минимизировать сердечно-сосудистый риск у больных СД2, требует тщательного анализа всех факторов, влияющих на эти метаболические нарушения, включая эффекты противодиабетиче-

Рисунок 1. Механизмы повышения артериального давления при сахарном диабете 2-го типа



Примечание: ИР — инсулинорезистентность; NO — оксид азота; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ОС — оксидативный стресс; КПП — конечные продукты гликирования; ГМК — гладкомышечные клетки; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 1

**ГРУППЫ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА 2015 ГОД,
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ**

Группа препаратов	Глюкозоснижающий механизм действия	Эффекты, значимые для АД
Бигуаниды	Повышение чувствительности тканей к инсулину, снижение абсорбции углеводов, ингибирование глюконеогенеза, снижение уровня глюкагона	Ингибирование гипертрофии кардиомиоцитов при АД, снижение индуцированного ангиотензином II синтеза белка и увеличенное фосфорилирование AMPK и eNOS, продукции NO
Препараты сульфонилмочевины	Повышение уровня инсулина	Усиление эффектов инсулина, прибавка массы тела
Глиниды	Повышение уровня инсулина	Усиление эффектов инсулина, прибавка массы тела
Глитазоны	Повышение чувствительности тканей к инсулину	Позитивное действие: противовоспалительные эффекты и улучшение ЭФ, уменьшение ИР. Негативное действие: задержка жидкости
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Подавление расщепления дисахаридов, следовательно, уменьшение образования глюкозы для всасывания в ЖКТ	Снижение массы тела, уменьшение вариабельности гликемии
Ингибиторы ДПП-4	Глюкозозависимая регуляция секреции инсулина и глюкагона, ингибирование глюконеогенеза	Умеренное повышение натрийуреза, снижение вариабельности гликемии → уменьшение выраженности оксидативного стресса
Агонисты рецепторов ГПП-1	Глюкозозависимая регуляция секреции инсулина и глюкагона, ингибирование глюконеогенеза, снижение моторики ЖКТ и аппетита	Усиление натрийуреза, снижение массы тела, уменьшение вариабельности гликемии → уменьшение выраженности оксидативного стресса
Ингибиторы SGLT2	Усиление экскреции глюкозы с мочой	Умеренный осмодиурез, усиление натрийуреза, снижение массы тела
Инсулин	Снижение уровня глюкозы	В физиологических концентрациях активация eNOS, улучшение капиллярного кровотока, противовоспалительные и кардиопротективные эффекты, однако гиперинсулинемия вызывает ЭД, ГЛЖ

Примечание: АД — артериальное давление; ДПП4 — дипептидилпептидаза-4; ГПП1 — глюкагоноподобный пептид-1; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; AMPK (adenosinmonophosphate-proteinkinase K) — аденозинмонофосфатзависимая протеинкиназа K; eNOS (endothelial nitric oxide synthase) — эндотелиальная синтаза оксида азота; ЭФ — эндотелиальная функция; ИР — инсулинорезистентность; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

ских препаратов (ПП). Так как использование этих препаратов — наиболее постоянный и важный компонент терапии СД2, необходимо тщательно оценивать как позитивное, так и негативное их влияние на все параметры.

Актуальность такого анализа определяется многообразием групп ПП, доступных в настоящее время (табл. 1), и, соответственно, разнообразием их эффектов. По основному механизму действия их можно условно поделить на препараты, повышающие чувствительность к инсулину, препараты, повышающие секрецию инсулина, и препараты,

влияющие на уровень глюкозы другими путями. Можно ожидать позитивного влияния на АД от тех препаратов, которые улучшают чувствительность тканей к инсулину и/или имеют плеiotропные эффекты, такие как улучшение эндотелиальной функции (ЭФ) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4), метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), тиазолидиндионы (ТЗД); уменьшение воспаления, усиление натрийуреза — аГПП-1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT2); осмодиуреза (ингиби-

торы SGLT2, иSGLT2). Однако общеизвестен факт, что ожидания, основанные на теоретических предположениях и экспериментальных данных, не всегда подтверждаются в реальной клинической практике. В настоящем обзоре представлен анализ данных о влиянии различных групп ПП на АД по данным как экспериментальных, так и клинических исследований и метаанализов.

Наибольшее количество информации накоплено по давно занявшему прочные позиции в лечении СД2 препарату — бигуаниду **метформину**. Это единственный сахароснижающий препарат, показавший однозначное положительное влияние на сердечно-сосудистый риск и уменьшивший, по данным UKPDS, риск развития инфаркта миокарда на 39%, а риск инсульта — на 41% [9]. Наибольшая польза от лечения метформином была выявлена у пациентов с избыточным весом. Так, в исследовании UKPDS в подгруппе пациентов с избыточным весом (> 120% от идеальной массы тела), лечение метформином сопровождалось уменьшением риска достижения любой связанной с СД конечной точки ($p = 0,003$), смертности от всех причин ($p = 0,02$) и риска развития инсульта ($p = 0,03$), по сравнению с пациентами, получавшими интенсивную терапию хлорпропамидом, глибенкламидом или инсулином [10]. Метаанализ клинических исследований подтвердил снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании метформина по сравнению с плацебо [7, 11].

Метформин подавляет печеночный глюконеогенез и увеличивает чувствительность печени к глюкозе путем активации аденозинмонофосфат-

(АМФ)-зависимой протеинкиназы K (АМРК) и печеночной киназы B1 (LKB1) [12]. Активация АМРК, вероятно, участвует в обеспечении благоприятных сердечно-сосудистых эффектов метформина [12, 13]. В частности, активация АМРК сопровождается увеличением синтеза оксида азота, торможением синтеза холестерина, жирных кислот и образования реактивных форм кислорода. С точки зрения антигипертензивных эффектов, наиболее значима способность метформина улучшать функциональное состояние эндотелия. Метформин предотвращает индуцированный гипергликемией апоптоз эндотелиальных клеток; в этом отношении эффекты метформина сопоставимы с таковыми у антиоксиданта N-ацетилцистеина [12, 14, 15]. Молекулярно-клеточные эффекты метформина, обеспечивающие позитивное влияние на АД, представлены в таблице 2.

Между тем на фоне других сердечно-сосудистых эффектов метформина (торможение атерогенеза, кардиопротекция) его влияние на АД достаточно скромно.

Так, по данным метаанализа 19 исследований, проведенного M. G. Wulffele и соавторами в 2004 году [16], прием метформина приводил к снижению систолического АД (САД) на 1,09 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) — на 0,97 мм рт. ст. Таким образом, антигипертензивный эффект не относится к ведущим позитивным влияниям метформина на сердечно-сосудистую систему.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) связывают с неблагоприятными сердечно-сосудистыми результатами уже с 1970 года. В исследовании UGDP

Таблица 2

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Активность	Эффект
Повышение чувствительности к инсулину	Снижение факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с ИР и АД
Снижение массы тела и выраженности туловищного ожирения	Снижение объема висцерального жира, ассоциированное со снижением ИР
Антиоксидантный эффект	Уменьшение апоптоза ЭК и оксидативного повреждения клеточных структур
Нейтрализация КПП	Уменьшение потенциала повреждения ключевых ферментов и тканей, что повышает устойчивость ЭК к апоптозу, уменьшение ОС/апоптоза
Снижение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии	Уменьшение адгезии воспалительных клеток в эндотелий
Снижение дифференцировки воспалительных клеток в макрофаги Улучшение микроциркуляции	Уменьшение воспаления и атерогенеза. Улучшение кровоснабжения тканей

Примечание: КПП — конечные продукты гликирования; ИР — инсулинорезистентность; ЭК — эндотелиальная клетка; ОС — оксидативный стресс.

(University Group Diabetes Program) применение толбутамида было ассоциировано с увеличенной сердечно-сосудистой смертностью по сравнению с лечением инсулином или плацебо [17]. В последующих исследованиях результаты по влиянию ПСМ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность носили непоследовательный характер. Так, по данным исследования UKPDS, показатели сердечно-сосудистой смертности не различались у пациентов, получавших хлорпропамид или инсулин [10]. Различия в результатах исследований могут быть обусловлены как большой гетерогенностью данной группы препаратов, так и сложным балансом эффектов: с одной стороны — положительное влияние на сердечно-сосудистую систему благодаря устранению гипергликемии, с другой стороны — отрицательные эффекты, обусловленные гиперинсулинемией (прибавка массы тела, гипогликемии, высокая ВГ).

ПСМ увеличивают секрецию инсулина, связываясь с субъединицей SUR1 (sulphonyl urea receptor — рецептор сульфонилмочевины) и вызывая закрытие аденозинтрифосфат-(АТФ)-зависимых калиевых каналов (КАТР) в панкреатических бета клетках [18]. Между тем, открытие сердечных КАТР обеспечивает ишемическое preconditionирование и защищает кардиомиоциты от ишемического повреждения. Неселективные ПСМ, связываясь с SUR2 на кардиомиоцитах, могут увеличить ишемическое повреждение [19]. С точки зрения оценки антигипертензивного действия ПСМ, важно их влияние на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов. Открытие КАТР в ГМК сосудов обеспечивает вазодилатацию. Неселективные ПСМ, связываясь с SUR2 ГМК сосудов, закрывают КАТР в ГМК, что сопровождается ухудшением вазодилатации, вазоконстрикцией и повышением АД [20]. Кроме этого, антигипертензивный эффект у данной группы препаратов опосредован их влиянием на функции эндотелия и уже упомянутым действием, связанными с гиперинсулинемией. Было показано, что в гипоталамических клетках также обнаружены КАТР, открытие которых усиливает эффекты лептина, гормона адипоцитов, обеспечивающего появление чувства насыщения и способствующего увеличению энергетических расходов [21]. ПСМ через SUR вмешиваются в эти эффекты, замедляя наступление чувства насыщения и уменьшая расход энергии. Это отчасти объясняет трудности снижения массы тела во время терапии ПСМ.

В литературе представлены единичные работы, посвященные влиянию ПСМ на АД; по данным крупных исследований, нет никаких доказательств, что ПСМ оказывают положительное влияние

на АД. Напротив, в 52-недельном исследовании терапия глибуридом была ассоциирована с небольшим увеличением САД [22]. Однако при оценке эффектов селективного ПСМ гликлазида было выявлено незначительное снижение АД (на 0,7 мм рт. ст. для САД и на 0,6 мм рт. ст. для ДАД) [23]. В недавно опубликованном исследовании С. L. Roumie и соавторов (2012) показано, что лечение ПСМ в течение 12 месяцев сопровождалось статистически значимым увеличением АД по сравнению с группой, получавшей лечение метформином [24]. При этом повышение АД четко коррелировало с увеличением веса: увеличение индекса массы тела на каждый 1 кг/м² сопровождалось повышением САД на 1,07 мм рт. ст. (0,74–1,40; $p < 0,0001$). Через год терапии у 68,3 % пациентов, получавших метформин, установлены нормальные показатели АД, в то время как нормализация АД достигнута лишь у 64,2 % пациентов, получавших ПСМ ($p = 0,01$). Одной из задач исследования РЕКОРД было сравнение влияния на АД метформина, росиглитазона и ПСМ. При сравнении росиглитазона с ПСМ (12 месяцев терапии) отмечалось более выраженное снижение АД при приеме росиглитазона: САД уменьшилось на 2,7 (95 % доверительный интервал, 95 % ДИ 0,5–4,9) мм рт. ст. ($p = 0,016$); ДАД — на 2,1 (95 % ДИ 0,7–3,4) мм рт. ст. ($p = 0,003$) [25]. Данные этого исследования, в отличие от предыдущего, не продемонстрировали связи изменений АД с изменением массы тела и/или чувствительности тканей к инсулину. Ни в одной из групп лечения не было найдено значимых корреляций между изменением среднесуточного АД (по результатам суточного мониторирования АД) и изменением индекса инсулинорезистентности (Homeostatic assessment model, НОМА), так же как и с изменением массы тела. Авторы связали различия во влиянии препаратов на уровень АД с различным их действием на ЭФ, в частности, на эндотелийзависимую вазодилатацию и продукцию оксида азота, а также на ГМК сосудистой стенки [25].

Меглиниды (натеглинид, репаглинид) также осуществляют свои эффекты через КАТР и, являясь секретогонными инсулина, проявляют тот же спектр эффектов, что и ПСМ (прибавка массы тела, гипогликемии), хотя и менее выраженные в силу кратковременности их действия [18].

Глитазоны представляют собой группу, уже длительное время вызывающую серьезные дебаты в отношении их сердечно-сосудистых эффектов. Несколько метаанализов поставили вопрос о сердечно-сосудистой безопасности росиглитазона [26, 27], отметив увеличенный риск госпитализаций по причине застойной сердечной недостаточности

(отношение риска 2,10, 95 % ДИ 1,35–3,27). Все представители класса агонистов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma — рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, гамма) вызывают задержку жидкости, и этот эффект связывают с увеличением экспрессии эпителиальных натриевых каналов (epithelial sodium channel, ENaC), ведущей к стимуляции реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона [7]. Несмотря на это, агонисты PPAR γ уменьшают АД и микроальбуминурию [28]. Благоприятное влияние глитазонов, особенно пиоглитазона, на сердечно-сосудистые функции связывают с их плеiotропными эффектами, такими как снижение провоспалительных маркеров, и влиянием на выработку адипоцитокинов адипоцитами. В ядре клетки агонисты PPAR γ (глитазоны) связываются с рецептором PPAR- γ . Активируясь при связывании с глитазонами, он вызывает экспрессию ряда генов, которые регулируют высвобождение из адипоцитов жировой ткани гормонов — адипоцитокинов, при этом они ингибируют секрецию резистина и активируют синтез адипонектина [28–30]. Недостаток адипонектина — типичное проявление дисфункции висцеральных адипоцитов при туловищном ожирении, которое сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, ухудшением толерантности к глюкозе, повышением АД. Низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка. Другое проявление дисфункции висцеральных адипоцитов — избыток резистина — также сопровождается нарастанием инсулинорезистентности (ИР) и ухудшением толерантности к глюкозе. Из других, способствующих улучшению контроля АД эффектов глитазонов следует отметить ингибирование секреции вазоактивных веществ, таких как ангиотензиноген и ангиотензин II [31], увеличение транскрипции генов некоторых индуцирующих вазодилатацию белков, например, натрийуретического пептида С-типа [32]. ТЗД увеличивают экспрессию генов ренальной, эндотелиальной и нейрональной NO-синтазы [31, 32]. Снижение уровней матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности, ММП-9, и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI 1, plasminogen activator inhibitor — ингибитор активатора плазминогена), приводящее к ингибированию разрушения матрикса под их действием, сопровождается улучшением функции эндотелия за счет стимуляции синтеза оксида азота. Это было, в частности, продемонстрировано в исследовании, изучавшем влияние терапии росиглитазоном на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии. В процессе терапии отмечены улучшение ЭЗВД, сниже-

ние концентрации асимметричного диметиларгина и улучшение эластичности артерий [33, 34]. Таким образом, улучшение ЭФ, вероятно, является одним из механизмов снижения АД [31–34]. ТЗД могут снижать содержание кальция в ГМК сосудов [31] и ингибировать их пролиферацию, индуцированную инсулином [31,32]. В экспериментальных исследованиях (in vitro) было продемонстрировано прямое влияние тиазолидиндионов на ГМК сосудистой стенки путем блокады кальциевых каналов. Блокирование внутреннего Ca^{2+} потока через каналы L-типа в ГМК приводило к ее расслаблению, что в сосудистой стенке (in vivo) должно сопровождаться снижением АД (вазодилатация) [35]. Эти эффекты противоположны влиянию СМ на активацию кальцийзависимых калиевых каналов, приводящих к вазоконстрикции и увеличению АД [20]. Косвенным подтверждением этому могут служить результаты уже упомянутого исследования РЕКОРД, в котором отмечался больший антигипертензивный эффект при добавлении росиглитазона к ПСМ, чем при добавлении его к метформину.

Предполагается, что уменьшение ИР на уровне эндотелиальной клетки приводит к улучшению ЭФ, что может рассматриваться как причина снижения АД, несмотря на то, что по результатам РЕКОРД в целом чувствительность к инсулину существенно не изменилась. Одним из путей обеспечения этого механизма может быть усиление антиоксидантных свойств эндотелиоцитов.

Хотя пиоглитазон и росиглитазон отличаются по влиянию на сердечно-сосудистую систему, в частности, на уровень липидов, их действие на АД носит однонаправленный характер: по данным метаанализа R. Qayyum и J. Adomaityte (2006) оба препарата снижали АД как у больных СД2 с АГ или без нее, так и у пациентов с АГ без СД2, причем антигипертензивные эффекты росиглитазона были более выражены [33]. Антигипертензивный эффект росиглитазона был существенным у пациентов с ИР, в то время как у пациентов без ИР изменения АД были незначимы. Снижение уровня АД в дневное время при приеме росиглитазона было более значимым, чем изменения ночных показателей. Снижение САД было более выраженным и достигало –3,47 мм рт. ст. (от –4,91 до –2,02, $p = 0,01$) по данным метаанализа, включившего оба препарата, и –15 мм рт. ст. при офисном измерении в исследовании, изучавшем росиглитазон. Снижение ДАД составило соответственно –1,84 (от –3,43 до –0,25, $p = 0,0001$) и –5 мм рт. ст.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз. В Российской Федерации эта группа представлена препаратом акарбоза. Уменьшая расщепление дисахаридов в ки-

шечнике и поступление глюкозы через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), этот препарат способствует снижению массы тела, уровня триглицеридов, постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии (ВГ), что сопровождается уменьшением оксидативного стресса (ОС). Показано, что вследствие увеличения времени нахождения и концентрации углеводов в кишечнике под воздействием акарбозы происходит усиление продукции ГПП-1.

У пациентов с исходными нарушениями гликемии в исследовании STOP-NIDDM применение этого препарата сопровождалось умеренным снижением риска развития АГ (снижение относительного риска на 34 %, абсолютного риска — на 5,3 %, отношение шансов 0,66, $p = 0,006$). Однако большинство исследований не подтвердило влияния акарбозы на АД или микроальбуминурию [36].

Новым направлением в лечении СД2 явилось использование препаратов с так называемым инкретиновым эффектом. Наиболее изученным инкретином является ГПП-1. Рецепторы ГПП-1 найдены в сосудистых клетках, моноцитах и макрофагах, и в значительном числе исследований продемонстрированы благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ГПП-1 (табл. 3).

В настоящее время создано две группы препаратов: агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1),

которые устойчивы к деградации ДПП-4 и обладают длительным действием, и ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4), которые замедляют ферментативное расщепление нативного ГПП-1. Препараты обеих групп повышают уровень ГПП-1, усиливая его эффекты. Однако аГПП-1 и иДПП-4 имеют существенные различия в механизмах действия. Фермент ДПП-4 представлен во многих тканях и вовлечен в широкий диапазон процессов, помимо его влияния на метаболизм и концентрацию инкретинных [38–40]. аГПП-1 обеспечивают только эффекты ГПП-1 и стимулируют его рецепторы с активностью, в 5 раз превышающей физиологическую, в то время как иДПП-4 увеличивают уровень ГПП-1 в циркуляции в физиологических пределах [39].

Таким образом, общим во влиянии аналогов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему является усиление прямого тормозящего действия ГПП-1 на окислительный стресс, сосудистое воспаление и улучшение ЭФ [38, 41, 42].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1). В Российской Федерации эта группа препаратов представлена двумя препаратами: миметиком ГПП-1 эксенатидом и аналогом ГПП-1 лираглутидом [39, 40, 43]. Особенностью второго препарата является то, что он на 97 % аналогичен человеческому ГПП-1,

Таблица 3

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Увеличение поступления глюкозы в кардиомиоциты	Улучшение питания кардиомиоцитов
Подавление апоптоза через активацию цАМФ, PIK-3, PKA, Akt	Кардиопротекция
Активация гена гемоксигеназы (NO-1)	Уменьшение эндотелиальной дисфункции Увеличение активности NO NO-зависимая вазодилатация
Подавление гликогенсинтазы киназы-3 β	Кардиопротекция
Экспрессия гена Nrf2	Улучшение продукции и использования энергии, антиоксидантной и противовоспалительной защиты
Активация PPAR- β и - δ	Ингибирование макрофагов и моноцитов Противовоспалительный эффект Подавление процессов атеросклероза
Ингибирование каспазы-3	Подавление апоптоза и воспаления
Снижение TNF α -опосредованной секреции PAI-1 в культуре эндотелиоцитов	NO-независимая вазодилатация
Снижение выделения H ⁺ , увеличение выделения Na ⁺ за счет прямого влияния на Na ⁺ /H ⁺ транспорт в проксимальных канальцах	Увеличение диуреза и натрийуреза в ответ на нагрузку натрием и гиперволемию

Примечание: цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; PIK-3 (phosphatidylinositol 3' -kinase) — фосфатидилинозитол 3' киназа; PKA (protein kinase A) — протеинкиназа A; Nrf2 (nuclear factor, erythroid 2-like 2) — ядерный фактор-2, родственник эритроидному фактору 2; PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; TNF α (tumor necrosis factor α) — фактор некроза опухоли альфа; PAI (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор активатора плазминогена.

что обеспечивает существенно меньшую иммуногенность. Длительность его действия при подкожном введении составляет 24 часа, что позволяет, в отличие от эксенатида, требующего двукратного введения, вводить его 1 раз в сутки [43].

В эксперименте установлено, что способность ГПП-1 влиять на сосудистую функцию может зависеть от типа сосуда. Так, в экспериментальных исследованиях аорта крысы отвечала на ГПП-1 дозозависимым расслаблением с порогом чувствительности 10 пкмоль, и этот эффект был эндотелий- и NO-независимым. Этот механизм был нечувствителен к циклооксигеназе и перекиси водорода (каталаза), но сопровождался повышением циклического АМФ и открытием каналов КАТР [44]. Ответ на активацию рецептора ГПП-1 и степень результирующей вазодилатации зависели от антагониста рецептора ГПП-1, эксендина (9–39) [44]. Легочные и бедренные артерии крысы также расслабляются в ответ на воздействие ГПП-1, однако максимальный вазорелаксационный ответ составляет не более 30% от ответа аорты и является эндотелийзависимым в легочной артерии крысы, но эндотелийнезависимым и нечувствительным к L-аргинину в ее бедренной артерии [44, 45]. В экспериментальных исследованиях эксендин-4 уменьшал действие ангиотензина II [41], снижая АД в модели сольчувствительной АГ у мышей [41]. Аналогичные результаты были получены при использовании эксенатида при сольчувствительной АГ у крыс [41].

В клинических исследованиях показано благоприятное влияние эксенатида и лираглутида на АД. В недавнем метаанализе 16 исследований, которые включили 3443 пациентов в группу лечения аГПП-1 и 2417 — в контрольную группу, эксенатид уменьшал САД и по сравнению с плацебо, и по сравнению с инсулином гларгин, со средним различием $-5,24$ и $-3,46$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,00001$ в обоих случаях). В группе эксенатида ДАД снизилось на $5,91$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$) по сравнению с группой плацебо, и на $0,99$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$) по сравнению с группой, леченной ситаглиптином. Изменения САД в этом метаанализе были также оценены в группах пациентов, получавших $1,2$ или $1,8$ мг лираглутида в день. Применение $1,2$ мг лираглутида сопровождалось уменьшением САД по сравнению с плацебо и глимепиридом, в среднем на $-5,60$ и $-2,38$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$ и $p = 0,05$ соответственно). При назначении $1,8$ мг лираглутида САД снижалось в среднем на $-4,49$ и $-2,62$ мм рт. ст. по сравнению с плацебо и глимепиридом ($p < 0,00001$ в обоих случаях). При этом наиболее значимое снижение САД при лечении

аГПП-1 по сравнению с любым другим препаратом отмечается в группах с наиболее высоким исходным АД. Следует отметить, что снижение АД развивалось значительно раньше снижения массы тела, что свидетельствует о весонезависимых механизмах влияния данной группы препаратов на АД [45].

Ингибиторы ДПП-4. Начиная с 2007 года, в Российской Федерации был зарегистрирован целый ряд препаратов группы ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) [38–40]. Эффекты иДПП-4, группы препаратов, которые способствуют сохранению нативного ГПП-1, на первый взгляд должны быть аналогичны эффектам аГПП-1. Данные экспериментальных исследований подтвердили наличие у них способности улучшать функциональное состояние эндотелия, уменьшать воспаление и оксидативный стресс, снижать АД. Так, в экспериментальном исследовании линаглиптин продемонстрировал отчетливый антигипертензивный эффект у крыс с натрийзависимой гипертензией по сравнению с плацебо [46]. Однако нет уверенности, что этот эффект характерен для всего класса препаратов. Так, ситаглиптин продемонстрировал способность усиливать вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II в почечных сосудах у спонтанно гипертензивных крыс как с метаболическим синдромом и СД, так и без него, но не у крыс с нормальным весом и АД (Wistar Kyoto) [47]. Shah Z. с соавторами (2011) показали, что ингибирование ДПП-4 алоглиптином в микроциркуляторном русле приводит к снижению сосудистого тонуса NO-зависимым путем, вызывая периферическую вазодилатацию и уменьшая периферическое сосудистое сопротивление [48].

Оценивая влияние на АД этой группы противодиабетических препаратов (ПП), следует учитывать, что фермент ДПП-4 вовлечен в метаболизм значительного количества биологически активных веществ. В их числе — ряд вазоактивных пептидов, в частности нейропептид Y, пептид YY, мозговой натрийуретический пептид (BNP), субстанция P [42, 49, 50], которые способны существенно влиять на уровень АД. Таким образом, действие иДПП-4 на АД может носить как ГПП-1-зависимый, так и ГПП-1-независимый характер. В частности, усиление продукции оксида азота и ингибирование продукции ангиотензина II, PAI-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), вероятно, являются и ГПП-1-зависимыми, и ГПП-1-независимыми эффектами [51, 52]. ДПП-4 обнаружен на поверхности многих типов клеток,

Таблица 4

ВАЖНЫЕ ДЛЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТЫ агПП-1 и иДПП-4 И ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Эффект	Лираглутид	Эксенатид	Алоглиптин	Саксаглиптин	Ситаглиптин	Вилдаглиптин	Линаглиптин
Масса тела	↓	↓/↔	↔	↔	↔	↔	↔
HbA1 C	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
eNOs и продукция NO	↑	↑	↑?	↑	↓	↑	↑
СРБ	↓	↓	нет данных	нет данных	↓	↓	↓
Маркеры ЭД: TNF-α, ICAM-1, VCAM-1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
КИМ	↓	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
САД	↓	↓	↓	↓/↔	↓/↔/↑	↓	↓/↔

Примечание: eNOs (endothelial nitric oxide synthase) — эндотелиальная синтаза оксида азота; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухолей; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) — молекула межклеточной адгезии; СРБ — С-реактивный белок; КИМ — комплекс «интима-медиа»; САД — систолическое артериальное давление; ЭД — эндотелиальная дисфункция.

включая клетки проксимальных канальцев почек и эндотелиальные клетки [51, 52]. Усиление ренальной вазоконстрикции в упомянутом исследовании Jackson E. K. и Mi Z. (2008) авторы объясняли ухудшением деградации нейропептида Y (NPY) и пептида YY (ГПП-1-независимый эффект) [47].

В клинических исследованиях также изучались потенциальное влияние ингибиторов ДПП-4 на АД. Однако полученных данных недостаточно, чтобы определить, связаны ли эти эффекты непосредственно с ингибированием ДПП-4 или обеспечиваются посредством модуляции гормональной физиологии инкретиннов, и их результаты весьма противоречивы. Так, линаглиптин, проявивший антигипертензивный эффект в экспериментальных исследованиях, у пациентов с СД не оказывал отчетливого влияния на АД. В небольшом исследовании Mistry G. C. и соавторов (2008) терапия ситаглиптином у пациентов без СД сопровождалась очень скромным снижением САД — на 2–3 мм рт. ст. по данным суточного мониторинга АД [53]. В 24-недельном, двойном слепом, рандомизированном, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании проводилось сравнение эффективности добавления вилдаглиптина 50 мг 1 р/сут (n = 143), 50 мг 2 р/сут (n = 143) или плацебо (n = 130) к терапии пациентов с СД2, получавших стабильную дозу метформина (около 2,1 г/сут), с неадекватным гликемическим контролем (с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c = 7,5–11 %). Было установлено, что при присоединении вилдаглиптина развивается отчетливый дополнительный антигипертензивный эффект у пациентов с АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). В сравнении с комбинацией плацебо и метформина, комбинация метформин/вилдаглиптин обеспечила значимо более выраженное снижение и ДАД (–4,0 в сравнении с –0,9), и САД (–9,8 в сравнении с –6,3) [54].

В недавнем метаанализе, в котором оценивались эффекты почти всех зарегистрированных на данный момент в Российской Федерации агПП-1 и иДПП-4 (лираглутид, эксенатид, алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), среди последних положительное влияние на АД оказывали только алоглиптин и вилдаглиптин [48]. В этой работе не оценивались эффекты линаглиптина, данные по которому получены из других источников [55] (табл. 4).

Определенную ясность в понимании этих противоречий вносят данные исследования Marney A. и соавторов (2010), поднявших вопрос о возможном неблагоприятном взаимодействии между ингибированием ДПП-4 и ингибированием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

у людей [56]. В этом исследовании изучалось действие на АД ситаглиптина в сочетании с ингибитором АПФ (иАПФ) эналаприлом. Было отмечено, что, когда ситаглиптин назначался перед началом терапии эналаприлом, антигипертензивный эффект высокой дозы иАПФ был ослаблен. Авторы предположили, что это было следствием активации симпатической нервной системы веществом (субстанцией) Р, с одной стороны, и уменьшением деградации нейропептида Y, который по механизму down-регуляции приводит к уменьшению вазодилатации, — с другой стороны. Интересный анализ причин этих противоречий был предложен в недавнем исследовании Jackson E. K. и соавторов (2015), в котором методом радиотелеметрии были исследованы долгосрочные эффекты ситаглиптина (80 мг/кг в день) в отношении АД в экспериментальных моделях, модулирующих различные клинические ситуации: у крыс со спонтанной АГ, крыс линии Wistar Kyoto и крыс линии Zucker Diabetic-Sprague Dawley (СД2 с ожирением) [57]. При этом у крыс со спонтанной АГ ситаглиптин через 3 недели приводил к значительному увеличению САД, среднего АД и ДАД на 10,3; 9,2, и 7,9 мм рт. ст. соответственно, и эта реакция была нивелирована совместным назначением селективного антагониста Y1-рецептора (рецептор нейропептида Y) BIBP3226 (2 мг/кг в день). При спонтанной АГ при введении ситаглиптина вместе с гидралазином (вазодилататор; 25 мг/кг в день) или эналаприлом (иАПФ, 10 мг/кг в день) также отмечено существенное повышение АД. У крыс линии Wistar Kyoto ситаглиптин незначительно снижал САД, среднее АД и ДАД (на 1,8; 1,1 и 0,4 мм рт. ст. соответственно). У крыс с СД2 (Zucker-Sprague Dawley крысы) применение ситаглиптина приводило к уменьшению САД, среднего АД и ДАД на 7,7; 5,8, и 4,3 мм рт. ст. соответственно и не изменял антигипертензивный эффект эналаприла. В этой же работе в опытах на изолированной почке крысы авторы обнаружили, что в почках крыс с СД2 NPY1–36 (агонист рецептора Y1) и GLP-1 (7–36) (агонист рецептора ГПП-1) оказывали очень слабое влияние на тонус почечных сосудов. Напротив, в почках крыс со спонтанной АГ и NPY1–36, и GLP-1 (7–36) оказывали мощное и эффективное сужение сосудов. Авторы заключили, что влияние ингибиторов ДПП-4 на АД зависит от условий и связано с активностью нейропептида Y в почке [57]. Во многих работах было отмечено повышение активности ДПП-4 при СД в целом и увеличение ее экспрессии в почке [40, 41]. Sun A. L. и соавторы (2012) также описали более высокий уровень ДПП-4 в микровезикулах в моче пациентов с СД

по сравнению со здоровыми людьми [58]. Эти данные подтверждают, что при СД метаболизм субстратов ДПП-4 изменен и приводят к мысли о том, что в реальной практике иДПП-4 могут оказывать различный эффект в отношении АД в зависимости от наличия и тяжести АГ у пациента с СД2, характера терапии и, вероятно, ряда других, пока неизвестных факторов. В то же время, возвращаясь к результатам метаанализа Rizzo M. и соавторов (2014), можно предположить, что различия влияния отдельных представителей этого класса на АД могут также определяться особенностями метаболизма и выведения препаратов [49].

Ингибиторы SGLT2 (иSGLT2) — новый класс пероральных антидиабетических препаратов, селективно ингибирующих белок SGLT2 и предотвращающих почечную реабсорбцию натрия и глюкозы в почке. Хорошо известно, что почки, помимо поддержания водного и электролитного гомеостаза, также играют важную роль в поддержании и регуляции АД. Это обеспечивается посредством регуляции объема внеклеточной жидкости через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Если АД повышается, почки увеличивают выделение соли и воды так, чтобы уменьшить объем циркулирующей крови (ОЦК) и вернуть АД к нормальному уровню. Напротив, если АД снижается, почки уменьшают выделение соли и воды, ОЦК увеличивается, и АД возвращается к нормальному уровню [38, 59, 60].

Ингибирование SGLT2 приводит к уменьшению Tm-максимальной реабсорбционной емкости проксимального канальца и снижению почечного порога для глюкозы. Таким образом, у получающих лечение иSGLT2 пациентов глюкоза экскретируется почками. Количество выведенной глюкозы зависит от количества отфильтрованной глюкозы и, таким образом, от концентрации глюкозы в крови. В гипогликемическом диапазоне количество экскретируемой глюкозы будет очень небольшим, и по мере повышения концентрации глюкозы в крови количество экскретируемой глюкозы также будет увеличиваться. У пациентов с высокими исходными концентрациями глюкозы скорость экскреции глюкозы будет намного выше, чем у людей с почти нормальными значениями. В фармакокинетических/фармакодинамических исследованиях экскреция глюкозы с мочой составила приблизительно 80 г/сут. Потеря глюкозы сопровождается увеличением объема мочи (осмотический диурез) и выведением калорий (около 240 кал/сут) [59–61]. Таким образом, иSGLT2 оказывают антигипертензивное действие как прямо — путем снижения ОЦК (осмодиурез), усиления натрийуреза

и, возможно, через другие потенциальные пути (воздействуя на уровень вазоактивных медиаторов, на провоспалительные факторы и оксидативный стресс), так и косвенно — через снижение массы тела и уровня гликемии. Для эмпаглифлозина доказано также позитивное влияние на жесткость сосудистой стенки [62].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата этого класса. В недавнем метаанализе 21 плацебо-контролируемого исследования показано снижение САД на 3,77 мм рт. ст. (95 % ДИ 4,65–2,90), в то время как по результатам анализа шести исследований с активной контрольной группой АД снизилось на 4,45 мм рт. ст. (95 % ДИ 5,73–3,18), по сравнению с контрольным препаратом. Аналогичным образом по данным анализа 16 плацебо-контролируемых исследований ДАД снизилось на 1,75 мм рт. ст. (95 % ДИ 2,27–1,23), в то время как по результатам шести исследований с активной контрольной группой изменение ДАД составило –2,01 мм рт. ст. (95 % с –2,62 до –1,39) [63]. Сравнение результатов 24-недельных исследований разных глифлозинов показало, что дапаглифлозин в дозе 10 мг снижает САД на 4,4 мм рт. ст., а ДАД — на 2,1 мм рт. ст. Канаглифлозин снижал САД дозозависимо в пределах от 2,6 до 5,7 мм рт. ст. в дозе 100 мг, и от 3,5 до 7,9 мм рт. ст. в дозе 300 мг. В двух исследованиях, в которых канаглифлозин назначался дополнительно к терапии СМ, снижение САД не было существенным, составив всего –0,1 мм рт. ст. (95 % ДИ 6,5–6,2). Таким образом, представители этого класса ПП обладают хотя и скромным (в пределах 3–6 мм рт. ст.), но стабильным антигипертензивным эффектом у больных СД2, что следует учитывать в рутинной практике, особенно принимая во внимание высокую распространенность АГ у пациентов с СД2.

Обсуждение влияния ИР на АД при СД останется вне рамок этого обзора. Это обусловлено прежде всего тем, что ее эффект будет зависеть не только и не столько от механизмов действия инсулина, сколько от дозы и схемы назначения. Не вызывает сомнений, что инсулин в физиологических дозах оказывает противовоспалительное действие, активирует eNOS, улучшает микроциркуляцию (табл. 1), но при этом в дозах, превышающих физиологические пределы, инсулин оказывает провоспалительные, проатерогенные эффекты, поэтому неадекватно подобранная доза и схема определяют высокий риск гипогликемий и высокую вариабельность гликемии. Соответственно, влияние терапии инсулином на АД будет, в основном, определяться опытом и грамотностью специалиста.

Заключение

Огромное количество ПП, доступных в настоящее время, поставило нас перед сложным выбором. Так, уже при назначении первой линии терапии, в соответствии с современными алгоритмами, мы выбираем среди нескольких классов препаратов, помимо традиционного метформина (идПП-4, аГПП-1, иSGLT2) [64, 65]. Благодаря большому выбору, мы получили возможность не только учитывать глюкозолowering эффективность того или иного препарата, но и применять персонализированный подход к лечению для каждого пациента. Представленный обзор может быть полезен при выборе терапии первой линии и комбинаций препаратов у пациентов с СД2 и АГ. Для этой категории больных при условии значимого избытка массы тела выгодным со всех позиций (снижение массы тела, гликемии, АД) будет выбор иSGLT2 или аГПП1, а при отсутствии избыточной массы тела — идПП-4, доказавшего способность снижать АД (вилдаглиптин) и/или положительно воздействовать на факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при АГ (жесткость сосудистой стенки, микроальбуминурию) (линаглиптин) [46]. При использовании этой группы препаратов будет полезным учитывать сложные взаимодействия субстратов с иАПФ, антигипертензивный эффект которых может существенно варьировать при сочетании с идПП-4 (по крайней мере, с некоторыми представителями этой группы, в частности с ситаглиптином). В то же время сочетание идПП-4 с сартанами позволяет улучшить и контроль АД, и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска [66]. ТЗД проявили себя как препараты, оказывающие наибольшее позитивное влияние на уровень АД, однако значительное количество серьезных побочных эффектов (задержка жидкости, остеопороз, анемия) резко ограничивает их использование. Несомненно, для того, чтобы представленные в настоящем обзоре данные вошли в алгоритмы лечения СД2, необходимы крупные клинические исследования, которые целенаправленно будут изучать влияние разных препаратов на АД. Однако признание того факта, что при назначении ПП должны учитываться не только эффекты в отношении уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина, важно для сокращения заболеваемости и смертности, связанных с СД2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявила об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nolan C, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169–181. doi: 10.1016/S0140–6736(11)60614–4
2. Grundy S, Howard B, Smith S, Jr Eckel R, Redberg R, Bonow R. Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(18):2231–2239.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317(7175):703–713. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
4. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200008243430813
5. Solomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ*. 1991;302(6775):493–496.
6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753.
7. Triggie CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(6):245–268. doi: 10.1177/2040622314546125
8. Бабенко А. Ю., Красильникова Е. И., Лихоносов Н. П., Лихоносова А. П., Гринёва Е. Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2014;4:72–80. doi: 10.14341/DM20144. [Babenko AY, Krasilnikova EI, Likhonosov NP, Likhonosova AP, Grineva EN. The impact of different antidiabetic drugs on glycemic variability in type 2 diabetes mellitus. *Sakharniy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;4:72–80. doi: 10.14341/DM20144. In Russian].
9. Ajjan R, Grant P. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3(3):147–158.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854–865.
11. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(3):221–228. doi: 10.1111/j.1463–1326.2010.01349
12. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview/*Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253–270. doi: 10.1042/CS20110386.
13. Кравчук Е. Н., Галагудза М. М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. *Сахарный диабет*. 2013;1:5–14. [Kravchuk EN, Galagoudza MM, Metformin in co-existent coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and clinical efficiency. *Sakharniy Diabet = Diabetes Mellitus*. 2013;1:5–14. In Russian].
14. De Jager J, Kooy A, Leher P, Bets D, Wulffélé M, Teerlink T et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2005;257(1):100–109.
15. Demaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes*. 2005;54(7):2179–2187.
16. Wulffele MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Int Med*. 2004;256(1):1–14. DOI: 10.1111/j.1365–2796.2004.01328
17. University Group Diabetes Program: Study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*. 1970;19(Suppl 2):789–830.
18. Stephan D, Winkler M, Kühner P, Russ U, Quast U. Selectivity of repaglinide and glibenclamide for the pancreatic over the cardiovascular K (ATP) channels. *Diabetologia*. 2006;49(9):2039–2048. DOI: 10.1007/s00125–006–0307–3
19. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, De Paulis R, de Peppo A et al. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K+ channel blocker. *Circulation*. 1994;90(2):700–705.
20. Brayden JE, Nelson MT. Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels. *Science*. 1992;256(5056):532–535.
21. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford MLJ. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*. 1997;390(6659):521–525.
22. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2058–2064. doi: 10.2337/diacare.25.11.2058
23. Belcher G, Lambert C, Goh KL, Edwards G, Valbuena M. Cardiovascular effects of treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and gliclazide. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):833–837. doi: 10.2337/dc09-S335
24. Roumie CL, Liu X, Choma NN, Greevy RA, Hung AM, Grijalva CG et al. Initiation of sulfonylureas versus metformin is associated with higher blood pressure at one year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(5):515–523. doi: 10.1002/pds.3249.
25. Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A et al. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial (the RECORD study) The RECORD Study Group. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:10–17. doi:10.1186/1475–2840–7-10
26. Mahaffey K, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):240–249. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.004>
27. Dorkhan M, Dencker M, Stagmo M, Groop L. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function, and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:15–20. doi: 10.1186/1475–2840–8–15.
28. DeFronzo R, Mehta R, Schnure J. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract*. 2013;41(2):132–147.
29. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20(5):649–688.
30. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(2):376–380.

31. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension*. 2004;43(2):297–305.
32. Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, Tanaka T, Yamashita J, Chun TH et al. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis*. 2001;158(1):113–119.
33. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hyper*. 2006;8(1):19–28. doi: 10.1111/j.1524–6175.2005.04784.x
34. Shargorodsky M, Wainstein G, Gavish E, Leibovitz Z, Matas D, Zimlichman R: Treatment with rosiglitazone reduces hyperinsulinemia and improves arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2003;16(8):617–622. doi: 10.1016/S0895–7061(03)00911–7
35. Song J, Walsh MF, Igwe R, Ram JL, Barazi M, Dominguez LJ. Troglitazone reduces contraction by inhibition of vascular smooth muscle cell Ca²⁺ currents and not endothelial nitric oxide production. *Diabetes*. 1997;46(4):659–664.
36. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance: The STOP-NIDDM Trial. *J Am Med Assoc*. 2003;290(4):486–494. doi:10.1001/jama.290.4.486
37. Hanefeld MG. Meta-analysis of long-term studies to assess the effect of acarbose on cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J*. 2004;25(13):1179–1180. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.027>1179–1180
38. Scherthaner G, Mogensen CE, Scherthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2014;11(5):306–323.
39. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Москва, 2010. С. 55–62. [Dedov II, Shestakova MV. Incretines: new landmark in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Moscow, 2010. P. 55–62. In Russian].
40. Gupta V. Pleiotropic effects of incretins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (Suppl 1): S47–S56. doi: 10.4103/2230–8210.94259
41. Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease. *Clin Scien*. 2013;124(1):17–26. doi: 10.1042/CS20120167
42. Mosenzon O, Raz I. Potential cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: current evidence and ongoing trials. *Eur Heart J*. 2012;14 (Suppl B): B22–B29. doi:10.1093/eurheartj/sus003
43. Russell-Jones D. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64 (10):1402–1414. doi: 10.1111/j.1742–1241.2010.02465
44. Green B, Hand K, Dougan J, McDonnell B, Cassidy R, Grieve D. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP. *Arch Biochem Biophys*. 2008;478(2):136–142. doi: 10.1016/j.abb.2008.08.001.
45. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diab Obes Metab*. 2013;15(8):737–749. doi: 10.1111/dom.12085
46. Koibuchi N, Hasegawa Y, Katayama T, Toyama K, Uekawa K, Sueta D et al. DPP-4 inhibitor linagliptin ameliorates cardiovascular injury in salt-sensitive hypertensive rats independently of blood glucose and blood Pressure. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:157.
47. Jackson EK, Mi Z. Sitagliptin augments sympathetic enhancement of the renovascular effects of angiotensin II in genetic hypertension. *Hypertension*. 2008;51(6):1637–1642. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112532
48. Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Racoma I et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. *Vascu Pharmacol*. 2011;55(1–3):2–9. doi: 10.1016/j.vph.2011.03.001
49. Rizzo M, Nikolic D, Banach M, Patti AM, Montalto G, Rizvi AA. Incretin-Based Therapies, Glucometabolic Health and Endovascular Inflammation. *Curr Pharmac Des*. 2014;20(31):4953–4960. doi:1381–6128/14 \$58.00+00
50. Takasawa W, Ohnuma K, Hatano R, Endo Y, Dang N, Morimoto C. Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;401(1):7–12. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.112
51. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, Ciszewski A, Corbalan JJ, Malinski T. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):467–473. doi: 10.1097/FJC.0b013e31826be204
52. Liu L, Liu J, Wong WT, Tian XY, Lau CW, Wang YX et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension*. 2012;60 (3):833–841. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195115
53. Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, Davies MJ, Gottesdiener KM, Wagner JA et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(5):592–598. DOI: 10.1177/0091270008316885
54. Cakirca M, Karatoprak C, Zorlu M, Kiskac M, Kanat M, Cikrikcioglu MA et al. Effect of vildagliptin add-on treatment to metformin on plasma asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes mellitus patients. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:239–243.
55. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3460–3468. doi: 1479 164115579002
56. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):728–733. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.110.156554
57. Jackson EK, Mi Z, Tofovic SP, Gillespie DG. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibition on arterial blood pressure is context dependent. *Hypertension*. 2015;65:238–249. doi:10.1161/114.04631
58. Sun AL, Deng JT, Guan GJ, Chen SH, Liu YT, Cheng J. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(4):301–308. doi: 10.1177/1479164111434318
59. Bakris GL. High blood pressure. In: The Merck manual home health handbook. 19th ed. Available at http://www.merckmanuals.com/home/heart_and_blood_vessel_disorders/high_blood_pressure/high_blood_pressure.html. Accessed September 3, 2013.
60. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(5):330–339. doi.org/10.1016/j.jash.2014.02.003
61. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136–42. doi: 10.1111/j.1464–5491
62. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE et al. The effect of empagliflozin on arterial

stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. doi:10.1186/1475-2840-13-28

63. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med.* 2013;159(4):262–274.

64. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262–275. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007>

65. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology — clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan — 2015. *AACE/ACE Diabetes Guidelines.* *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1):1–87. doi:10.4158/EP15672.GL.

66. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2015;38(1):140–149. [PubMed: 22517736]

67. Alter ML, Ott IM, von Websky K, Tsuprykov O, Sharkovska Y, Krause-Relle K et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):119–130. doi: 10.1159/000341487

Информация об авторе:

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Diabetology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, Associate Professor, Department of Therapy № 1 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics n.a.G.F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.