

## ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ГРУПП САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Евсина М.Г.<sup>1,2</sup>, Чеписова М.В.<sup>2</sup>, Вишнева Е.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница №14», Екатеринбург, e-mail: evsinam@mail.ru

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

---

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) к настоящему времени является одной из наиболее частых причин смерти в современном обществе. Причиной является прогрессирование микрососудистых (диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макрососудистых осложнений (патология коронарных, церебральных и периферических сосудов). Ведущей причиной развития всех сосудистых осложнений сахарного диабета является хроническая гипергликемия. Учитывая многокомпонентный характер поражения органов-мишеней при СД 2 типа, в его лечении на первый план выходит не только контроль углеводного обмена, но и органопroteкция. В настоящем обзоре обсуждаются результаты локальных и масштабных клинических исследований, в которых имеются данные об оценке органопroteктивных свойств основных групп пероральных сахароснижающих препаратов, а также анализируются молекулярные механизмы этих эффектов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, органопroteкция, сахароснижающие лекарственные препараты.

## PROTECTION EFFECT OF MAIN GROUPS ANTIDIABETIC MEDICATIONS

Evsina M.G.<sup>1,2</sup>, Chepiso va M.V.<sup>2</sup>, Vishneva E.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Municipal autonomous institution «City Clinical Hospital №14», Ekaterinburg, e-mail: evsinam@mail.ru

<sup>2</sup> State Educational Institution of Higher Professional Education «The Ural State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg

---

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most frequent causes of death in modern society. The reasons are advanced microvascular (nephropathy, retinopathy) and macrovascular complications (coronary heart disease, peripheric atherosclerosis). The leading cause of all vascular complications of T2DM is a chronic hyperglycemia. Taking into account multicomponent character of target organs damages in diabetic patients treatment needs to be focused not only on control of hyperglycemia, but also on organs protection. In the following review, we will present results of local and large-scale clinical trials with data on organs protection properties of the main groups of hypoglycemic medication, and also molecular mechanisms of these effects will be analyzed.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, organs protection, hypoglycemic medication

В Российской Федерации продолжает увеличиваться число больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), повторяя общемировые тенденции. По данным Государственного Регистра больных СД 2 типа, на 1 января 2015 г. в Российской Федерации по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 3,7 млн. человек [1]. Сахарный диабет (СД) занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение вопросов, связанных с профилактикой и лечением СД 2 типа, поставлено во многих странах на государственный уровень.

У больных СД 2 типа в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, регистрируется ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 6–10 раз выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в 4–7 раз выше риск мозгового инсульта (МИ) в 3–4 раза чаще развивается недостаточность кровообращения [17]. Пациенты с СД 2 типа имеют худший прогноз при

цереброваскулярных заболеваниях и поражении периферических артерий [17]. Ранняя смертность, вызванная СД 2 типа и связанная более чем в 75% случаев с сердечно-сосудистыми причинами, приводит к потере 12–14 лет жизни [42].

Тяжесть СД 2 типа обусловлена генерализованным поражением сосудистой системы с развитием множественных микрососудистых (диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия) и макрососудистых осложнений (патология коронарных, церебральных и периферических сосудов). Ведущей причиной развития всех сосудистых осложнений сахарного диабета является хроническая гипергликемия (ГГ).

Учитывая многокомпонентный характер поражения органов-мишеней при СД 2 типа, в его лечении на первый план выходит не только контроль углеводного обмена, но и органопротекция [4]. В настоящем обзоре обсуждаются результаты локальных и масштабных клинических исследований, в которых имеются данные об оценке органопротективных свойств основных групп пероральных сахароснижающих препаратов, а также анализируются молекулярные механизмы этих эффектов.

В настоящее время в арсенале врача имеется 7 групп пероральных сахароснижающих препаратов, различных по механизмам действия и точкам приложения:

1. бигуаниды (метформин, метформин пролонгированного действия)
2. тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон)
3. препараты сульфонилмочевины (гликлазид, гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон, глипизид, глипизид ретард, глибенкламид)
4. глиниды (репаглинид, натеглинид)
5. инкретиномиметики: ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, глиптины) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) и агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид)
6. ингибиторы альфа-глюкозидаз (Акарбоза(Глюкобай))
7. ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин)

Рассмотрим известные данные об их возможностях в отношении защиты органов – мишеней.

**1. Бигуаниды. Метформин (МФ)** остается наиболее изученным с точки зрения эффективности и безопасности препаратом данной группы. Одним из известных преимуществ является то, что препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела. Предпочтительно его назначение больным с избытком массы тела или ожирением. МФ рекомендован в качестве стартовой терапии всеми ведущими профессиональными сообществами диабетологов [1].

Исследовано влияние МФ на атерогенез. Экспериментальные и клинические исследования показали, что МФ влияет сразу на несколько этапов формирования атеросклеротической бляшки, начиная с ранних этапов повреждения сосудистой стенки: уменьшает синтез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в печени и тонкой кишке, а также подавляет липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в мышечной ткани [49]; снижает индуцированную конечными продуктами гликирования адгезию моноцитов к эндотелию, тормозит формирование «пенистых клеток» в сосудистой стенке [31]; под влиянием МФ уменьшается экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) клетками эндотелия [7].

ГГ и инсулинорезистентность (ИР) при СД 2 типа оказывают существенное влияние на гемостаз, увеличивая вероятность тромботических осложнений. Под действием МФ происходит ряд изменений в свертывающей системе крови: снижается уровень тромбоцитарного фактора 4 и бета-тромбоглобулина, являющихся известными маркерами активации тромбоцитов [16]; активируется система фибринолиза и снижается уровень прокоагулянтов. Снижается активность ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [3], снижается уровень фибриногена [13], а также снижается концентрация факторов свертывания VII и XIII [15]; МФ способен подавлять процесс полимеризации и стабилизации фибрина за счет формирования перекрестных сшивок (препарат блокирует взаимодействие между определенными аминокислотами) [15].

Снижение уровня прокоагулянтов под действием МФ связано со снижением ИР. В клиническом исследовании Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) было установлено, что длительная терапия препаратами, повышающими чувствительность к инсулину (МФ и **тиазолидиндионы**), способствует снижению уровня фибриногена и активности ИАП-1 у пациентов с СД 2 типа при одновременном понижении концентрации инсулина в плазме крови [44].

У пациентов с СД 2 типа отмечаются нарушения реологических свойств крови [24, 48,34]. МФ улучшает перфузию микроциркуляторного русла в различных органах, включая печень и скелетные мышцы за счет прямого действия на сосудистую стенку, не связанного с уменьшением ИР путем улучшения функции сосудистого эндотелия [19]. МФ повышает активность натриевого насоса в гладкомышечных клетках, активирует оксид азота (NO)-синтазу и увеличивает продукцию NO в эндотелиоцитах [20]. Это влияние в большей степени проявляется на уровне капилляров, а также и артериол, что сопровождается улучшением перфузии. При СД отмечается значимое усиление оксидативного стресса, спровоцированного повышением уровня жирных кислот и глюкозы. Активные формы кислорода (АФК) напрямую повреждают ДНК, белки и липиды, являются одним из факторов

развития эндотелиальной дисфункции. Известно, что высокий уровень оксидативного стресса напрямую подавляет активность NO-синтетазы, снижая уровень циркулирующего NO. Уменьшение генерации АФК и активация эндогенных антиоксидантных систем могут рассматриваться в качестве одного из вазопротективных эффектов МФ [9, 27, 28].

МФ может иметь кардиопротективный эффект в условиях ишемического-реперфузионного повреждения миокарда за счет активации АМФ активируемой протеинкиназы (АМФК) [8]. АМФК – один из ключевых ферментов, регулирующих энергетический баланс клетки. При активации АМФК в клетке запускаются катаболические процессы, которые приводят к повышению выработки АТФ и уменьшению его расхода. Активация АМФК приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции, ослаблению оксидативного стресса, улучшению утилизации глюкозы и повышению биологической активности инсулина. В совокупности указанные факторы способствуют повышению устойчивости миокарда к таким стрессорным факторам, как ишемия и гипоксия. Такая метаболическая активность делает этот фермент одним из основных факторов защиты сердечно-сосудистой системы при сочетании СД и ИБС.

**2. Тиазолидиндионы** (пиоглитазон, росиглитазон). Устраняя ИР, усиливают физиологическое действие собственного эндогенного инсулина и при этом снижают его концентрацию в крови. Кроме того, тиазолидиндионы обладают способностью сохранять функциональную активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, т.е. способностью осуществлять профилактику СД 2 типа, что поднимает их на более высокую, чем другие сахароснижающие препараты, ступень. В России зарегистрировано 2 оригинальных препарата из рассматриваемой группы - пиоглитазон и росиглитазон.

В обзоре Nissen S., Wolski, опубликованном в журнале *The New England Journal of Medicine* [37], проанализировано 42 исследования (включая такие крупные, как ADOPT, DREAM), которые показали, что применение росиглитазона ассоциируется с достоверным увеличением риска развития ИМ - ( $r=1,43$ ; 95% ДИ – 1,03–1,98;  $p=0,03$ ) и риска смерти от сердечно-сосудистых причин ( $r=1,64$ ; 95% ДИ – 0,98–2,74), не достигшего, однако, уровня статистической значимости ( $p=0,06$ ). Одним из потенциально способствующих факторов может быть неблагоприятное влияние росиглитазона на липидный профиль [47]. С 2010 г. росиглитазон по решению Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) изъят с рынка. Однако позиция FDA впоследствии была пересмотрена в сторону меньшей определенности в отношении повышенного риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема росиглитазона.

Что касается пиоглитазона, по данным крупного многоцентрового, двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PROactive [39], в котором

участвовали 5238 пациентов с СД типа 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями, при анализе дополнительных точек в указанной выше подгруппе выявлено достоверное снижение (примерно на 1/3) риска повторного ИМ (5,3% по сравнению с 7,2%;  $p=0,0453$ ) и в целом острого коронарного синдрома (уровень риска 0,63;  $p=0,035$ ) среди пациентов, получавших терапию пиоглитазоном.

Пиоглитазон рекомендуется в качестве монотерапии пациентам с выраженной инсулинорезистентностью, отсутствием сердечно-сосудистой патологии в случае непереносимости или противопоказаний к применению препаратов первого ряда.

Имеются данные о негативном воздействии на костную ткань у препаратов группы тиазолидиндионов [39], что требует осторожного назначения препаратов данной группы.

**3. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ).** Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками–рецепторами (SUR1) АТФ–зависимых  $K^+$ –каналов на поверхности  $\beta$ –клеток. Далее происходит закрытие этих каналов и деполяризация мембраны. Открытие вслед за этим кальциевых каналов обеспечивает поступление кальция внутрь  $\beta$ –клетки и стимуляцию секреции инсулина путем экзоцитоза из секреторных гранул. Похожие рецепторы имеются и в других тканях, в частности, в клетках миокарда, некоторых нейронах мозга. В мышце сердца АТФ–зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ишемического preconditionирования (ИП) и вазодилатации, то есть подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии. Это эндогенный защитный механизм, повышающий устойчивость клеток миокарда к повторным эпизодам ишемического повреждения [5]. Существуют данные о том, что более «старые» ПСМ (глибенкламид, глипизид и толбутамид) нарушают ИП. Это может служить причиной увеличения риска и худшего прогноза ИМ [25].

Исследования на искусственных саркоплазматических  $K$ -АТФ-каналах показали, что ПСМ нового поколения обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B. У крыс с ИМ сравнивали влияние глибенкламида, гликлазида МВ на ИП и кардиопротективные свойства никорандила. Введение глибенкламида полностью устраняло защитный эффект ИП (40,8±4,6%) и никорандила (39,5±5,1%), тогда как гликлазид МВ не влиял на процесс ИП (20,4±1,9%) или кардиопротекцию, вызванную никорандилом (23,6±2,2%) ( $p<0,005$ ) [25]. Эти результаты были недавно подтверждены на миокарде человека [25].

Преимущества гликлазида, подтвержденные в крупномасштабных контролируемых клинических научных исследованиях, проведенных на оригинальных препаратах гликлазида (Диамикрон, Диапрел, Диабетон и Диабетон MR): уменьшение

тромбообразования за счет снижения агрегации тромбоцитов, повышение пристеночного фибринолиза за счет повышения активности тканевого активатора плазминогена, угнетение оксидативного стресса за счет повышения активности супероксиддисмутазы; нормализация баланса простаглицлинов и тромбоксанов, нормализация дисфункции эндотелия за счет снижения продукции молекул адгезии и изменения продукции цитокинов. Выявлен остеогенный эффект: глимепирид стимулировал пролиферацию и дифференцировку остеобластов в эксперименте *in vitro* [25].

Защитные свойства препаратов более нового поколения, таких как гликлазид МВ, связывают как с их антиатерогенным, антитромботическим и антиоксидантным эффектами, так и с отсутствием влияния на ИП [25].

В эксперименте Muller G. и соавт. (2008) показали, что глимепирид, препарат 3 поколения, ингибировал липолиз и повышал накопление триацилглицерола в адипоцитах. Установлено, что глимепирид способствует транслокации фосфодиэстеразы и 5-нуклеотидазы внутрь липидных капель и гидролизу АТФ [34]. Также глимепирид достоверно замедлял формирование атеросклероза грудного отдела аорты кроликов, получавших питание с высоким содержанием холестерина [34]. Имеются и клинические свидетельства способности глимепирида улучшать показатели липидного профиля у пациентов с СД 2 типа [12]. Установлено протективное влияние глимепирида на сосудистую стенку, заключающееся в увеличении синтеза NO эндотелием через активацию NO-синтазы и ингибирование цитокининдуцированной активации NF-κB [39]. Кроме того, прием глимепирида приводил к повышению уровня тканевого активатора плазминогена (Т-РА) и снижению активности ингибитора Т-РА 1 типа (РАI-1). Важность этого результата определяется относительно низкой спонтанной фибринолитической активностью плазмы у пациентов с СД 2 типа [23]. Несмотря на способность глимепирида связываться с АТФ-зависимыми К<sup>+</sup>-каналами кардиомиоцитов, он не угнетает процесс ИП вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, чем митохондриальных К<sup>+</sup>-каналов кардиомиоцитов. Это отличие глимепирида от других ПСМ позволяет рассматривать его как препарат выбора у кардиологического больного [45].

**4. Глиниды (репаглинид, натеглинид).** Ассоциируются с риском гипогликемий и увеличением массы тела. Показаны для лиц с отсутствием избыточной массы тела или ожирения, то есть с признаками недостаточной секреции инсулина [1]. В настоящее время нет данных значимых результатов исследований органопротективных свойств этой группы препаратов.

**5. Инкретиномиметики.** Препараты группы инкретиномиметиков являются новинками в лечении СД 2 типа. К этим средствам относятся агонисты глюкагоноподобного пептида-1

(ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Рецепторы к ГПП-1 представлены не только в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и различных отделах желудочно-кишечного тракта, но также и в центральной и периферической нервной системе, в сердечной мышце, почках, печени. Поэтому, помимо гипогликемического действия, имеются данные и о положительных эффектах на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему. Первоначально было известно лишь об их сахароснижающих эффектах: потенцирование глюкозозависимой секреции инсулина, увеличение массы бета-клеток поджелудочной железы и уменьшение их апоптоза, а также ингибирование продукции глюкозы в печени [40]. Терапия на основе инкретиномиметиков имеет несколько преимуществ по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, что позволяет применять этот класс препаратов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [40].

Повышение активности фермента ДПП-4 наиболее тесно связано с повышением концентрации глюкозы в эндотелиальных клетках микрососудистого русла, поэтому ингибирование фермента глиптинами (**ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4, глиптины: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин)**) предполагает не только антигипергликемический, но и ангиопротекторный эффект.

В клинических исследованиях всех представленных ингибиторов ДПП-4 отмечено улучшение показателей НОМА- $\beta$  и соотношения инсулина к про-инсулину, которые косвенно отражают функцию  $\beta$ -клеток. Назначение вилдаглиптина пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) также улучшало показатели островковой функции; однако показаний по применению вилдаглиптина у пациентов с НТГ с целью профилактики развития СД 2 типа пока нет [32]. Помимо влияния на  $\beta$ -клетку, ингибиторы ДПП-4 продемонстрировали способность улучшать чувствительность к глюкозе и  $\alpha$ -клеток [10]. У пациентов с СД 2 типа наблюдается дисфункция  $\alpha$ -клеток, что приводит к повышенной секреции глюкагона и соответствующему увеличению продукции глюкозы печенью после приема пищи. Увеличение концентрации инкретинов путем назначения ситаглиптина, вилдаглиптина и саксаглиптина приводило к уменьшению резистентности  $\alpha$ -клеток к глюкозе и снижению высокой концентрации глюкагона.

**Агонисты рецепторов ГПП-1** оказывают положительное влияние на  $\beta$ -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы  $\beta$ -клеток [21]. ГПП-1 вызывает снижение секреции глюкагона [21].

Механизмы влияния инкретиномиметиков на сердечно-сосудистую систему разнообразны. Агонисты ГПП-1 подавляют апоптоз клеток эндотелия, спровоцированный дисфункцией эндотелиальных клеток – предшественников, снижают уровень цитохрома С, подавляют активность каспазы-3 и каспазы-9, а также угнетают деятельность провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа и ИЛ-1. Кроме того, эта группа препаратов нормализует электрофизиологические характеристики и регуляцию кальция в миокарде [26].

Рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в миокарде. Исследования в эксперименте показали, что введение ГПП-1 может улучшить сердечную функцию у животных с сердечной недостаточностью, усиливая сердечный выброс [26].

На животных с ишемией миокарда была продемонстрирована способность ГПП-1 уменьшать размер ИМ, что говорит о возможной кардиопротективной роли этого инкретина. Кроме того, обнаружено и не опосредованное благоприятное воздействие ГПП-1 на коронарный кровоток. Так, в эксперименте на собаках с дилатационной кардиомиопатией показано, что метаболит ГПП-1 (ГПП-1 (9-36)), образующийся в результате разрушения ГПП-1 ферментом ДПП-4, усиливает поступление глюкозы в миокард, что улучшает функцию левого желудочка и обладает способностью вызывать NO-зависимую вазодилатацию коронарных сосудов [12].

Известно, что инкретиномиметики оказывают нейропротективное действие при болезни Альцгеймера и паркинсонизме, что проявляется в восстановлении функций синапсов, стимуляции пролиферации нейронов и подавлении хронического воспаления нервной ткани [18].

Для выявления влияния инкретиномиметиков на риск МИ при СД 2 типа, было проведено исследование на мышах с искусственно вызванным СД и окклюзией средней мозговой артерии. В качестве терапии одной группе мышей вводился линаглиптин (ингибитор ДПП-4), а второй группе – глимепирид (производное сульфонилмочевины). Через 3 недели после инсульта методом оптического фракционирования исследователи оценили объем пораженного мозга. Выявили, что мозг мышей, получавших линаглиптин содержал на 30% больше живых нейронов, чем мозг мышей, получавших глимепирид [11].

Инкретиномиметики оказывают влияние на обменные процессы. Клинические исследования ГПП-1 агонистов [6] и ингибиторов ДПП-4 [41] показали их роль в некоторой коррекции дислипидемии: эти препараты умеренно снижали уровень общего ХС, ЛПНП, ТГ и аполипопротеина В.

Поскольку рецепторы ГПП-1 были найдены в ядрах гипоталамуса, отвечающих за процесс насыщения, то воздействие на эти рецепторы может влиять на пищевое поведение



[21]. Введение агонистов ГПП-1 вызывает уменьшение частоты приемов пищи и воды, что приводит к снижению веса.

Аналогичные результаты были получены и в клинических испытаниях агонистов ГПП-1 у здоровых людей, больных диабетом и у лиц с ожирением, когда периферическое подкожное введение этих препаратов приводило к быстрому наступлению насыщения, уменьшению количества потребленной пищи и снижению веса [21].

В печени ГПП-1 ингибирует глюконеогенез, а в жировой и мышечной тканях способствует усвоению глюкозы. Однако эти эффекты оказывают меньший эффект на снижение гликемии по сравнению с регуляцией секреции инсулина и глюкагона [21].

В эксперименте показано, что ГПП-1 контролирует процесс резорбции костной ткани. В отсутствие рецепторов ГПП-1 у мышей наблюдалась кортикальная остеопения, увеличение числа остеокластов и маркеров резорбции кости [21]. Эти эффекты устранялись в присутствии кальцитонина, что свидетельствовало о том, что протективное воздействие ГПП-1 на костную ткань осуществляется посредством кальцитонин-зависимого механизма.

Нефропротективные свойства инкретиномиметиков были доказаны в одном из экспериментальных исследований: уменьшение почечной дисфункции, тубулоинтерстициального фиброза и артериолопатии, а также снижало оксидативный стресс и апоптоз [28]. Также имеются сведения о том, что активация рецепторов ГПП-1 в почках приводит к мочегонному и натрийуретическому эффекту, снижению альбуминурии, уменьшению гломерулосклероза и фиброза почек [2].

Имеющиеся данные позволяют судить и об эффектах ингибиторов ДПП-4 в отношении диабетической ретинопатии. Исследование на крысах с СД 2 типа и ожирением, показало, что уровни экспрессии гена фактора роста эндотелия сосудов, молекулы межклеточной адгезии-1, ингибитора активатора плазминогена-1 и фактора пигментного эпителия, полученные методом ПЦР были значительно увеличены в сетчатке крыс, получавших вилдаглиптин. Таким образом, данный препарат может играть защитную роль в развитии микроангиопатии сетчатки [29].

**6. Ингибиторы альфа-глюкозидаз (Акарбоза(Глюкобай))** обладают относительно скромным сахароснижающим потенциалом и выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Данные препараты представляют собой псевдотетрасахариды, конкурентно ингибируют кишечные ферменты ( $\alpha$ -глюкозидазы), участвующие в расщеплении ди-, олиго- и полисахаридов. Вследствие этого замедляется усвояемость углеводов из пищи и поступление глюкозы в кровь.

При СД 2 типа отмечается та или иная степень гипертриглицеридемии. Особенно часто гипертриглицеридемия, высокий уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП),

состоящих в основном из триглицеридов и свободных жирных кислот (СЖК), наблюдаются при сочетании СД или НТГ с ожирением. Положительно воздействуя на регуляцию обмена глюкозы, акарбоза, хотя и косвенно, но достаточно эффективно влияет на уровень ЛПОНП и тиреотропного гормона. В исследовании Mulaguamena и соавт. (1999) 30 человек с гипертриглицеридемией без СД получали в течение 16 недель акарбозу в дозе 100 мг/сут. За указанный срок уровень триглицеридов у них снизился с 5,8 до 3,6 ммоль/л [30]. Примерно такой же результат наблюдался у больных семейной гипертриглицеридемией при лечении акарбозой в течение 2 месяцев в дозе 100 мг/сутки.

Установлено достоверное снижение систолического АД (в среднем на  $5,2 \pm 2,4$  мм рт. ст.) у больных инсулинозависимым СД с мягкой артериальной гипертензией, лечившихся акарбозой [23]. В исследовании STOP-NIDDM (2002 г.) при применении акарбозы у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) было показано снижение риска перехода НТГ в СД на 35,8%, риска инфаркта миокарда – на 91%, риска всех сердечно-сосудистых осложнений – на 49%.

#### **7. Ингибиторы НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин).**

Механизм действия данной группы лекарственных препаратов заключается в блокировании SGLT2 - глюкозо-натриевого транспортного белка, расположенного главным образом в почечных канальцах и обеспечивающего реабсорбцию организмом глюкозы. Как результат - стимуляция глюкозурии и последующее снижение гипергликемии. Терапия дапаглифлозином приводит к мягкому мочегонному эффекту, что может быть причиной снижения общей массы тела и артериального давления, а также роста гематокрита. Более серьезный гипотонический эффект наблюдался у людей с высоким артериальным давлением, у которых систолическое АД снизилось на 13—17 мм рт.ст. При этом дапаглифлозин не нарушает электролитного баланса, не проявляет нефротоксических и гепатотоксических свойств [33]. В числе дополнительных преимуществ препарата - ликвидация глюкозотоксичности, чем, вероятно, обусловлены улучшение функции  $\beta$ -клеток и чувствительность к действию инсулина, наблюдаемые на фоне его приема [33]. В клинических исследованиях показана тенденция к снижению уровня мочевой кислоты в плазме крови и снижению альбуминурии (хотя эти данные требуют дальнейшего изучения) [35]. Ингибиторы SGLT-2, как правило, повышают уровень ЛПНП; это важно учитывать, поскольку пациенты с СД находятся в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Канаглифлозин - ожидается регистрация в РФ в 2015 г. По некоторым данным, канаглифлозин может замедлять прогрессирование диабетической нефропатии. Ингибируя белок SGLT-2 в проксимальных отделах нефрона, канаглифлозин мог бы повышать поступление натрия в дистальные отделы нефрона, снижая внутриклубочковое

давление и уменьшая повреждение клубочков. Планируется изучение эффектов канаглифлозина при альбуминурии [45]. Перспективной группой является группа ингибиторов SGLT-2, но нужны долгосрочные исследования, включая завершение исследования по оценке влияния канаглифлозина на сердечно-сосудистую систему (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study – CANVAS).

**Заключение.** Таким образом, использование современных гипогликемических средств позволяет достигать не только контроля за компенсацией нарушений углеводного обмена, но и обеспечение кардиопротекции, нефропротекции, улучшения микроциркуляции. Учитывая генерализованный характер поражения органов-мишеней, это особенно актуально для пациентов с СД 2 типа. Наибольшим органопротективными свойствами обладают бигуаниды, ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов ГПП-1. Эти же группы препаратов относятся к препаратам первого ряда для старта терапии при СД согласно обновлению Консенсуса по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа 2015 г. Несмотря на то, что результаты некоторых РКИ не продемонстрировали достоверного снижения основных конечных точек (сердечно-сосудистые события, смертность частота госпитализаций) [43], органопротективные эффекты гипогликемических препаратов в сочетании с возможностями блокаторов РААС следует использовать для уменьшения выраженности и скорости повреждения органов-мишеней.

### Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. - 2015. - Т. 18, № 1. - С. 5.
2. Adamikova A. Possibilities of therapy GLP1 RA for diabetics with nephropathy / A. Adamikova // Vnitr Lek. – 2015. – Vol. 61, №4. – P. 312-315.
3. Alessi M.C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2006. - Vol. 26, №10. – P. 2200–2207.
4. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials) /R. Andraws, D.L. Brown // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 1006–1012.
5. Baxter G.F. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium / G.F. Baxter // Cardiovasc Re. - 2002. – Vol. 55. – P. 483–494.

6. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 39–47.
7. Caballero A.E., Delgado A., Aguilar-Salinas C.A. et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3943–3948.
8. Calvert J.W., Gundewar S., Jha S. et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 696–705.
9. Chakraborty A., Chowdhury S., Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients /A. Chakraborty, S. Chowdhury, M. Bhattacharyya// *Diabetes Res Clin Pract*. – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 56–62.
10. Cox M.E., Rowell J., Corsino L. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy // *Drug Healthcare Patient Saf*. – 2010. – Vol. 2, № 7. —P. 19.
11. Darsalia V., Ortsater H. The DPP-4 inhibitor linagliptin counteracts stroke in the normal and diabetic mouse brain: a comparison with glimepiride /V. Darsalia, H. Ortsater// *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 1289-1296.
12. Drucker D.J., Sherman S.I., Gorelick F.S. et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 428-433.
13. Fanghänel G., Silva U., Sanchez-Reyes L. et al. Effects of metformin on fibrinogen levels in obese patients with type 2 diabetes // *Rev Invest Clin*. – 1998. – Vol. 50, № 5. P. 389–394.
14. Gebel E. New SGLT-2 Meds Target the Kidneys / E. Gebel// *Diabetes Forecast*. – 2013. – Vol. 6. – P.207-212.
15. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man / P.J. Grant // *Diabetes Metab*. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 6544–6552.
16. Gregorio F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // *Diabet Med*. – 1999. – Vol. 16, № 12. – P. 1016–1024.
17. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T. et al. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339, № 4. – P. 229–234.

18. Ji C., Xue G.F. A novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF /C. Ji, G. F. Xue // *Brain Res.* – 2015. – Vol. 10. – P.1016.
19. Katakam P.V., Ujhelyi M.R., Hoenig M. et al. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. - P. 108–112.
20. Kim Y.W., Park S.Y., Kim J.Y. et al. Metformin restores the penile expression of nitric oxide synthase in high-fat-fed obese rats // *J Androl.* – 2007. - Vol. 28, № 4. - P. 555–560.
21. Kim W, Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment // *Pharmacol Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 470–512.
22. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1129–1136.
23. Laube H. Acarbose. An update of its therapeutic use in diabetes treatment /H. Laube// *Clin Drug Invest.* – 2002. - Vol. 22. – P. 141–156.
24. Le D. C., Khodabandehlou T., Vimeux M. Impaired hemorheological properties in diabetic patients with lower limb arterial ischaemia // *Clin Hemorheol Microcirc.* - 2001. - Vol. 25, № 2. – P. 43–48.
25. Lee T.M., Chou T.F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients / T.M. Lee, T.F. Chou // *J.Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. - 531-537.
26. Lee T.I., Kao Y.H., Chen Y.C. et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-sitagliptin modulates calcium dysregulation, inflammation, and PPARs in hypertensive cardiomyocytes // *Int J Cardiol.* - 2013. - Vol. 168. – P. 5390–5395.
27. Li L., Mamputu J.C., Wiernsperger N. et al. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin // *Diabetes.* - 2005. - Vol. 54. – P.7.
28. Lim S.W., Jin L. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV protects tacrolimus-induced kidney injury / S.W. Lim, L. Jin// *Lab Invest.* – 2015. - Vol. 95, №10. – P.1174-1185.
29. Maeda S., Yamagishi S., Matsui T. et al. Beneficial effects of vildagliptin on retinal injury in obese type 2 diabetic rats // *Ophthalmic Res.* – 2013. – Vol. 50. – P. 221–226.
30. Malaguarnera M., Giugno I., Ruello P., et al. Acarbose is an effective adjunct to dietary therapy in the treatment of hypertriglyceridemias // *Br J Clin Pharmac.* – 1999. – Vol. 48. - №605–609.
31. Mamputu J.C., Wiernsperger N., Renier G. Metformin inhibits monocyte adhesion to endothelial cells and foam cell formation // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2003. – Vol. 3, №4. – P. 302–310.

32. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic  $\beta$ -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2006. — № 55. — P. 1695–1704.
33. Mudaliar S., Henry R.R., Boden G. et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin // *Diabetes Technol. Ther.* - 2014. - Vol. 16, № 3. - P. 137-144.
34. Muller S., Denet S., Candiloros H. et al. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo // *Eur J Pharmacol.* – 1997. – Vol. 337, № 1. – P.103–110.
35. Nauck M.A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes /M.A. Nauck// *Drug design, development and therapy.* – 2014. - № 8. – P. 1335–1380.
36. Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, №9. – P. 2015-2022.
37. Nissen S., Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes /S.Nissen, K.Wolski// *The NEW ENG. J. of MEDICINE.* – 2007. - №356. – P.24.
38. Pavlović D., Kocić R., Kocić G. et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab.* – 2000. – Vol. 2, №4. – P. 251–256.
39. PROactive: Pioglitazone Reduces Recurrent Stroke in Patients with Diabetes. – *Medscape*, 9/4/06.
40. Renner S., Blütke A. et al. Incretin actions and consequences of incretin-based therapies: lessons from complementary animal models // *J Pathol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 1.
41. Rosenstock J., Baron M.A., Dejager S. et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 217–223.
42. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, №9733. – P. 2215–2222.
43. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, №14. – P.1317-1326.
44. Sobel B.E., Hardison R.M., Genuth S. et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty

Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 6. – P. 695–703.

45. Strojek K., Yoon K.H., Hruby V. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2011. – Vol. 13. – P. 10.

46. The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2008. – Vol. 10. – P.14-21.

47. Yaturu S., Bryant B., Jain S. Thiazolidinediones treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men // *Diabetes Care*. – 2007. – P. 15.

48. Wiernsperger N.F., Bouskela E. Microcirculation in insulin resistance and diabetes: more than just a complication // N.F. Wiernsperger, E. Bouskela // *Diabetes Metab*. – 2003. – Vol. 29. – P. 6577–6587.

49. Wulffelé M.G., Kooy A., de Zeeuw D. et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Intern Med*. – 2004. – Vol. 256, №1. – P. 1–14.

**Рецензенты:**

Груздев М.П., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург;

Хромцова О.М., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург.