

МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ НЕИНСУЛИНОВЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ



© Angelo Avogaro

University of Padova, Dept. of Medicine, Падуя, Италия

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) чаще всего умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Метаболический контроль является краеугольным камнем как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ: он вдвойне важен, поскольку нормализация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) позволяет не только отсрочить дебют и прогрессирование микрососудистого осложнения, но также помогает снизить риск серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ). Однако из доступных сахароснижающих препаратов некоторые оказывают прямое кардиопротективное действие, независимо от способности достигать целевых метаболических показателей. В этом обзоре я обращаю внимание на патофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиопротективных свойств различных сахароснижающих препаратов, существующие доказательно обоснованные данные касательно этих свойств, потенциальные побочные эффекты и различные фенотипы пациентов, подходящие под определенное лечение. Понимание патофизиологических механизмов кардиопротекции каждого препарата и ограничений их применения помогает врачам индивидуализировать лечение метаболических нарушений у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет 2 типа; осложнения сахарного диабета; ингибиторы дипептидилпептидазы-4; глюкагоноподобный пептид-1; натрий-глюкозный котранспортер-2

MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR PROTECTION OF NON-INSULIN ANTIDIABETIC MEDICATIONS

© Angelo Avogaro

University of Padova, Dept. of Medicine. Padova, Italy

Patients with type 2 diabetes mellitus die most frequently from cardiovascular disease (CVD). Metabolic control is a cornerstone of both primary and secondary prevention of CVD: its important is two-fold since the normalization of HbA_{1c} not only counteracts the onset, and the progression of microvascular complication, but has also important and positive role in reducing the risk of major adverse cardiovascular events (MACE). However, among the available glucose-lowering medications, some exert a direct CV protection independently from their ability to normalize metabolic control. In this review I will highlight the pathophysiological mechanisms underlying the claimed cardiovascular protection of the different glucose-lowering drugs, the available evidence-based data for their protection, the potential adverse effects, and the different phenotypes of patients eligible for a specific treatment. The knowledge of pathophysiological mechanisms for CV protection of each glucose-lowering medication, and the constraints of their use supports the health care professionals to individualize the normalization of metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: cardiovascular disease; type 2 diabetes mellitus; complications of diabetes mellitus; dipeptidyl peptidase IV inhibitors; glucagon-like peptide 1; sodium glucose transporter 2

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Макрососудистые осложнения при диабете остаются основной причиной смертности: проведенные ранее исследования показали, что в среднем у пациентов с диабетом без предшествующего инфаркта миокарда риск его возникновения сопоставим с таковым у субъекта без диабета, но с предшествующим инфарктом миокарда [1]. Такой высокий сердечно-сосудистый риск отчасти объясняется негативным влиянием самой по себе гипергликемии на сосудистую стенку, а частично – существованием других традиционных факторов риска ССЗ в составе метаболических синдромов: артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии и центрального ожирения [2]. По этой причине нормализация уровня глюкозы, артериального давления, липидного профиля и массы тела – приоритет для всех схем ведения паци-

ентов. Патофизиология повреждения сосудов при диабете сложна и включает нарушения в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов и функции тромбоцитов [3]. Гипергликемия снижает доступность эндотелиального оксида азота (NO) и нарушает функции сосудов через несколько механизмов, в основном связанных с избытком активных форм кислорода (ROS), высвобождающихся из митохондрий и цитоплазматических источников. В результате всех этих патологических изменений развитие атеросклеротической бляшки у людей с диабетом является сложным и прогрессирующим состоянием, характеризующимся ранним сосудистым воспалением и эндотелиальной дисфункцией, ведущим к активации моноцитов и последующему образованию липидных пятен [4]. В свете этих знаний и результатов последних исследований сердечно-сосудистых исходов очень важно понимать молекулярные механизмы, лежа-



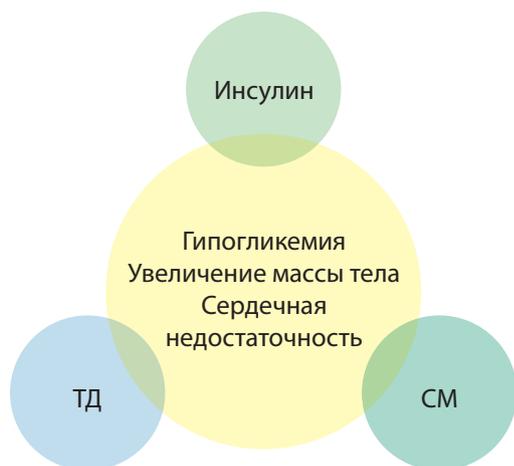


Рис. 1. Наиболее выраженные побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, получавших инсулин, тиазолидиндионы (ТД) и производные сульфонилмочевины (СМ): гипогликемия, увеличение массы тела и сердечная недостаточность.

щие в основе прямого кардиопротективного действия каждого из разных классов сахароснижающих препаратов (ССП), независимо от их способности снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Также важно оценивать противопоказания и возможные побочные эффекты, чтобы назначить оптимальное лечение диабета каждому пациенту, страдающему этим заболеванием (рис. 1).

МЕТФОРМИН

По всем рекомендациям, метформин считается препаратом первой линии для лечения СД2: у пациентов с переносимостью препарата его использование противопоказано, если расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² (по российским рекомендациям 45 мл/мин/1,73 м²). Его основное действие – увеличение захвата глюкозы и одновременно блокирование абсорбции глюкозы в кишечнике и печеночного глюконеогенеза. Метформин запускает каскад внутриклеточных биохимических путей, наиболее важным из которых является активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК), которая, как известно, оказывает положительное влияние на эндотелиальную функцию [5]. В изолированных эндотелиальных клетках, подвергнутых действию повышенной концентрации глюкозы, он сдерживает образование ROS, ингибируя протеинкиназу С, серин-треонинзависимую киназу [6]. В проспективном исследовании в Соединенном Королевстве (UKPDS)-34 у 268 пациентов с избыточным весом, рандомизированных на назначение метформина и плацебо, этот препарат по сравнению с плацебо снижал относительный риск смертности от всех причин и от инфаркта миокарда на 36% и 39% соответственно [7]. Однако недавний метаанализ поставил под сомнение способность метформина влиять на снижение риска ССЗ [8]. Метформин безопасен у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью (СН), и его применение связано с более благоприятными исходами [9]. В группах пациентов, получавших производные сульфонилмочевины (ПСМ) в качестве стартовой терапии, по сравнению с группой получающих метформин, у последних отмечался более низкий риск смерти от СН и ССЗ [10]. Было продемонстрировано, что риск

инфаркта миокарда у пациентов на монотерапии метформинном ниже, чем у пациентов, у которых ПСМ были добавлены в качестве препаратов второй линии [11]. Таким образом, у пациентов с СД2, переносящих прием препарата и имеющих СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м², с или без ССЗ и/или СН, метформин, по-видимому, является безопасным и может оказывать прямое кардиопротективное действие (табл. 1) [12].

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ И ГЛИНИДЫ

Эти ССП стимулируют секрецию инсулина, блокируя АТФ-чувствительные калиевые каналы (КАТФ) в β -клетках поджелудочной железы: однако такие каналы также присутствуют в миоцитах, где они сокращают потенциал действия для снижения нагрузки на сердечную мышцу, а также в гладкомышечных клетках сосудов, где вызывают вазодилатацию, тем самым обеспечивая защитный механизм при ишемии [13]. Применяемые в настоящее время ПСМ имеют различную аффинность к КАТФ-каналам: самая высокая у глибенкламида (и репаглинида) и самая низкая – у гликлазида. В небольшом исследовании мы оценивали влияние глибенкламида или инсулина на прогрессирование дисфункции миокарда левого желудочка, вызванное острой ишемией. 19 пациентов с СД2 и ИБС были рандомизированы на лечение инсулином или глибенкламидом. Ишемическая дисфункция миокарда, индуцированная инфузией дипиридамола, была менее выраженной при лечении инсулином, чем при использовании глибенкламида [14]. Имеет ли этот эффект ПСМ существенное клиническое значение? Очевидно, нет. В исследованиях UKPDS и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) не получено доказательств прямого негативного воздействия ПСМ на сердечно-сосудистую систему. Больше данных на этот счет доступно в обсервационных исследованиях, в которых пациенты на лечении ПСМ были более подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям и госпитализациям по поводу СН [15, 16], хотя такое воздействие наблюдается не во всей группе препаратов ПСМ [17, 18]. Однако не все наблюдательные исследования единогласно подтверждают такой негативный эффект. У пациентов, обследованных в течение 30 дней после острого коронарного синдрома, не было достоверного увеличения риска смерти или смерти по причине СН в зависимости от лечения ингибиторами КАТФ до острого коронарного синдрома [19]. Отрицательное влияние ПСМ на сердечно-сосудистую систему скорее косвенное, чем прямое, и опосредуется их способностью вызывать гипогликемию [20], особенно при добавлении к другим секретогогам [21]. Репаглинид, препарат из группы глинидов, также может отрицательно влиять на ишемию [22]: однако повышения сердечно-сосудистых событий не отмечалось в исследовании натеглинида и валсартана NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) у пациентов, рандомизированных на лечение натеглинидом [23]. В заключение можно отметить, что ПСМ и глиниды могут иметь прямое отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, хотя их неблагоприятное действие, вероятно, в основном связано с их способностью вызывать гипогликемию (см. табл. 1).

Таблица 1. Фенотипирование сахароснижающих препаратов для пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Сахароснижающий препарат	Кому следует назначать	Следует избегать
Метформин	Пациенты с СД2 вне зависимости от массы тела, анамнеза ССЗ и/или СН	Перед ангиографией СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Тяжелая ХОБЛ В случае острого ишемического эпизода и СН Непереносимость со стороны ЖКТ Избыточное потребление алкоголя
ПСМ	Пациенты с нормальной массой тела без повреждения органов-мишеней с нормальным (5–60% общего суточного калоража) потреблением углеводов	Риск гипогликемии Пожилые пациенты СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² * В случае острого ишемического эпизода и СН Избыточное потребление алкоголя Деменция
Акарбоза	Пациенты с нормальной/повышенной массой тела с или без ССЗ и/или СН	Непереносимость со стороны ЖКТ Нарушение функции почек
ТД	Пациенты с избыточной массой тела/ожирением с субклиническими или клиническими проявлениями ССЗ Пациенты с избыточной массой тела/ожирением с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе	Анамнестические данные или наличие в настоящее время СН Пролиферативная ретинопатия или макулярный отек Терминальная стадия ХБП
иДПП-4	Пациенты с нормальной/повышенной массой тела с/без анамнеза ССЗ и СН	Пациенты с анамнезом СН (только для саксаглиптина) Панкреатит или камни желчного пузыря
аГПП-1	Пациенты с избыточной массой тела/ожирением с или без ССЗ в анамнезе	Панкреатит или камни желчного пузыря СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² СН в настоящее время СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² Недостаточное потребление углеводов Избыточное потребление алкоголя
SGLT2i	Пациенты с нормальной/повышенной массой тела с или без ССЗ и СН в анамнезе	Атеросклероз периферических артерий Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и гениталий

* Комментарий редакции: для глибенкламида; гликлазид, глимепирид, гликвидон. глипизид применяются при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² с титрацией дозы

АКАРБОЗА

Акарбоза уменьшает абсорбцию глюкозы в кишечнике, ингибируя α -глюкозидазу: поэтому ее предполагаемое положительное действие на сердечно-сосудистую систему реализуется за счет снижения постпрандиальных пиков глюкозы [24, 25]. Исследование STOP-NIDDM показало, что применение 300 мг акарбозы в сутки приводило к уменьшению сердечно-сосудистых событий на 50% и снижению новых случаев гипертонии на 34% по сравнению с теми, кто получал плацебо [26]. Последующий мета-анализ подтвердил эти данные [27], хотя эти результаты оспаривались [28, 29]. Недавно роль акарбозы в частоте сердечно-сосудистых событий и в распространенности СД2 оценивалась у китайских пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и установленным диагнозом ССЗ [30]: это исследование показало, что акарбоза не уменьшает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но снижает заболеваемость диабетом. Однако данных слишком мало, чтобы сделать весомое заключение о том, что снижение постпрандиаль-

ной гипергликемии на фоне лечения акарбозой может предотвратить ССЗ у пациентов с СД2.

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

Тиазолидиндионы (ТД) активируют ядерные рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (PPARs), которые, в свою очередь, активируют несколько других генов, влияющих на запасание жирных кислот в адипоцитах: это приводит к значительному снижению циркулирующих свободных жирных кислот и в то же время – к снижению гликемии [31]. PPAR γ также регулирует воспаление, особенно в контексте атеросклероза, и активирует транспортер холестерина – ABCA1 [32]. Среди ТД пиоглитазон наиболее широко применяется после неблагоприятных последствий, которые ранее наблюдались при лечении другими препаратами из того же класса: у человека он оказывает прямое антиатеросклеротическое действие в сосудистой стенке [33]. В проспективном клиническом исследовании применения пиоглитазона и макрососудистых событий (PROactive), в котором уча-

ствовавали 5238 пациентов с СД2 и установленным ССЗ, у тех, кто получал пиоглиитазон, были сходные показатели по первичной многофакторной конечной точке, но в подгруппе пациентов, у которых был предшествующий ИМ, отмечалось достоверное снижение риска для смертельного ИМ (на 28%) и острого коронарного синдрома (37%) [34]. В исследовании Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) авторы сравнили долгосрочное влияние пиоглиитазона и ПСМ в качестве дополнения к метформину на сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2: в ходе исследования они показали, что у пациентов с первичной профилактикой пиоглиитазон может быть более эффективным в аспекте надежности гликемического контроля, более редкой частоты гипогликемий и сокращения частоты сердечно-сосудистых событий [35].

Пиоглиитазон также оказывает прямое протективное действие на уровне мозгового кровообращения: у пациентов с инсулинорезистентностью без диабета с недавним инсультом этот препарат снижал на 26% составной показатель конечной точки: фатальный или нефатальный инсульт или инфаркт миокарда [36]. Пиоглиитазон, как и другие активаторы PPAR γ , вызывает задержку жидкости, отеки, а иногда и ускоряет развитие или усугубляет течение СН у пациентов с риском этого заболевания [36]. В заключение, наиболее широко применяемый активатор PPAR γ , пиоглиитазон, оказывает прямой и широкий протективный эффект на сосудистую систему, в противовес которому, однако, существует увеличение частоты СН (см. табл. 1).

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), также называемые глиптинами, увеличивают концентрацию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в 2–4 раза. 50% нативного ГПП-1 (7-36) разрушается примерно через 1 минуту либо ДПП-4, либо CD26, пептидазой с молекулярной массой 110 кДа, которая принадлежит к уникальному классу связанных с мембраной пептидаз [37]. Собственное действие блокирования ДПП-4 на сердечно-сосудистую систему, независимое от ГПП-1, по большей степени неизвестно. Помимо действия на секрецию инсулина и глюкагона, ГПП-1 положительно влияет на сердечно-сосудистую систему путем уменьшения количества молекул сосудистой адгезии, увеличения концентрации эндотелиального оксида азота (NO), супрессии провоспалительных процессов, уменьшения синтеза эндотелина, снижения активации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток [38]. Помимо инкретиновых гормонов, существует несколько пептидов, на N-терминальных концах которых находится аланин, пролин или серин. Наиболее важными для сердечно-сосудистой системы являются стромально-клеточный фактор-1 α (SDF-1 α) и мозговой натрийуретический пептид (BNP). SDF-1 α и его рецептор, CXCR4, играют важную роль в транспорте гемопоэтических стволовых клеток: концентрации SDF-1 α увеличиваются и в плазме, и в ишемизированной ткани вскоре после ишемического повреждения в ответ на гипоксию, которая регулирует HIF-1 α [39]. В этой связи показано, что ДПП-4 влияет на разрушение SDF-1 α после инфаркта миокарда: ингибирование ДПП-4 блокирует разрушение

SDF-1 α , что, в свою очередь, позволяет клеткам-предшественникам более эффективно аккумулироваться в месте ишемии [40]. Гипотеза о том, что ингибирование ДПП-4 предотвращает разрушение SDF-1 α и таким образом способствует транспорту клеток-предшественников и облегчению заживления язвенного дефекта, была изучена на людях при атеросклерозе периферических артерий и осложнениях этого заболевания. Мы обнаружили, что при диабете заживление раны отсрочено, наблюдаются истончение грануляционной ткани и сосудов, усиление апоптоза и, как следствие последнего, уменьшение пролиферации клеток-предшественников из костного мозга [41]. Marfella и соавт. отметили, что у пациентов с СД2 с язвенным дефектом ниже лодыжки назначение иДПП-4 вилдаглиптина способствует более быстрому закрытию раневого дефекта (на 12 нед по сравнению с контрольной группой) и вдвое более быстрому полному заживлению язвенного дефекта [42]. В ретроспективном анализе на данных 82 169 пациентов с СД2, принимающих или не принимающих иДПП-4, у первых отмечалось более низкий риск заболеваний периферических артерий и риск ампутации [43]. Недавно Long и соавт. изучили гипотезу о влиянии иДПП-4 на заживление диабетических раневых дефектов, независимо от влияния на гликемический контроль: блокирование ДПП-4 у пациентов с СД2, похоже, восстанавливает способность костного мозга к высвобождению клеток-предшественников [44]. Это наблюдение важно вдвойне. Во-первых, диабет характеризуется как «диабетическое нарушение подвижности стволовых клеток», объясняющееся, по крайней мере частично, наличием микроангиопатии костного мозга и нарушением регуляции CXCR4/SDF-1 α [45]. Ингибирование ДПП-4 может воздействовать на натрийурез как у животных, так и у человека: лечение ситаглиптином в течение месяца увеличивает концентрацию циркулирующего SDF-1 α 1-67 натрийурез за счет блокирования дистальной реабсорбции натрия, дистальнее плотного пятна, без влияния на почечную динамику и артериальное давление [46]. Другой субстрат, чувствительный к ДПП-4 и имеющий отношение к сердечно-сосудистому гомеостазу, – BNP, который синтезируется 134-аминокислотным белком-предшественником (prerproBNP) и подвергается процессингу, с образованием 108-аминокислотного пептида, proBNP [47]. На внешней поверхности кардиомиоцитов proBNP взаимодействует с мембранной протеазой коринном и формируется активный BNP 1-32 и NT-proBNP 1-76; также существует циркулирующий proBNP 1-108. Все эти формы BNP – субстраты ДПП-4, так как они все имеют пролин в предпоследнем положении на N-терминальном конце. Концентрации BNP снижены у людей с ожирением, инсулинорезистентностью и диабетом, и этот недостаток может быть дополнительным фактором, влияющим на сердечно-сосудистый риск [48]. Теоретически ингибирование ДПП-4 может оказывать положительное действие на работу сердца, увеличивая количество циркулирующего BNP 1-32 и NT-proBNP 1-76. Поэтому можно предположить, что назначение иДПП-4, возможно, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему и другими способами, помимо снижения концентрации глюкозы плазмы. Однако мы показали, что короткое лечение иДПП-4, по крайней мере пациентов с анамнезом СН, не оказывает клинически значимого влияния на BNP

и NT-proBNP [49]. Мета-анализ клинических исследований 2 и 3 фазы и наблюдательных исследований показал нейтральное влияние этого класса препаратов на сердечно-сосудистую безопасность [50, 51]. Во всех исследованиях сердечно-сосудистых исходов при анализе не меньшей эффективности иДПП-4 – саксаглиптин, алоглиптин и ситаглиптин, – достигли схожих результатов по сравнению с плацебо по показателю MACE (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) [52–54]. Достоверных различий по показателям частоты сердечных сокращений, артериального давления, которые потенциально могут изменяться под действием иДПП-4, не отмечалось. В исследовании SAVOR (The Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) рандомизировали 16 492 пациента с СД2 и анамнестическими данными повышенного риска ССЗ на две группы: саксаглиптин или плацебо в качестве дополнения к обычной терапии. К окончанию периода наблюдения (медиана 2,1 года) показатели частоты конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда или ишемический инсульт) не различались в двух группах. Примечательно, что у пациентов, получавших саксаглиптин, риск госпитализации по поводу СН был достоверно выше [55]. Предполагают, пока бездоказательно, что повышенный риск СН наблюдается только при применении данного препарата, а не является характерным для всего класса. Стоит отметить, что в исследованиях SAVOR и EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) СН не была среди планируемых конечных точек. Недавно завершилось рандомизированное контролируемое исследование, конкретно направленное на изучение влияния вилдаглиптина на функцию сердца и СН у пациентов с СД2: 52-недельное лечение вилдаглиптином 50 мг 2 раза в день имело нейтральный эффект на фракцию выброса и геометрию левого желудочка в сравнении с плацебо [56]. После результатов исследований SAVOR было организовано несколько наблюдательных исследований, целью которых было либо подтвердить, либо опровергнуть связь между иДПП-4 и СН: большинство из них исключило такую связь для всех препаратов, кроме саксаглиптина [57, 58]. В настоящее время проводится исследование сердечно-сосудистых исходов, в котором оценивается безопасность линаглиптина в сравнении с глимепиридом: CAROLINA (CARDiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimperiride in Type 2 Diabetes) [59]. Будет интересно сравнить влияние иДПП-4 и ПСМ (глимепирида) на риск сердечной недостаточности. В заключение, иДПП-4 играют важную роль в ведении пациентов с СД2; помимо их способности улучшать углеводный обмен, они также имеют несколько плейотропных эффектов, обнаруженных в экспериментальных исследованиях. Однако данные клинических исследований неубедительны, и в лучшем случае препараты не оказывают негативного воздействия при лечении СД2.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

ГПП-1 главным образом секретируется в кишечнике в ответ на прием пищи, но быстро расщепляется ДПП-4:

для преодоления этого барьера следует применять либо миметик, либо аналоги агонистов рецептора GLP-1 (аГПП-1). Они стимулируют секрецию инсулина, уменьшают секрецию глюкагона и значительно снижают концентрацию глюкозы в плазме. Для лечения пациентов с СД2 было разработано несколько аГПП-1 [60]. Первый препарат, одобренный для клинического применения, – эксенатид вводится инъекционно два раза в день или один раз в неделю в виде формуляции с микросферами; ликсисенатид, структурно сходный, устойчивый к ДПП-4 агонист рецептора ГПП-1, применяется 1 раз в день. Лираглутид – препарат пролонгированного действия, ацетилированный, устойчивый к ДПП-4 аналог человеческого ГПП-1, назначаемый 1 раз в день и нековалентно связывающийся с альбумином. Дулаглутид – устойчивый к ДПП-4 агонист рецептора ГПП-1 с присоединенной кристаллизующейся частью модифицированного фрагмента иммуноглобулина G, благодаря чему препарат имеет удлинненную фармакокинетику. Активация рецептора ГПП-1 может оказывать действие на сердечно-сосудистую систему: применение лираглутида на культуре человеческих эндотелиальных клеток из пуповинной вены (HUVES) увеличивало фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы и АМПК (5'АМФ-активируемая протеинкиназа)-зависимую продукцию NO [61]. Применение ГПП-1 на культуре HUVES после предварительной экспозиции конечными продуктами гликирования снижало концентрацию активных форм кислорода и экспрессию мРНК молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1; кроме того, активация рецептора ГПП-1 снижала фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и экспрессию провоспалительных генов. У крыс линии Sprague–Dawley, получавших ГПП-1 или албиглутид, отмечалось заметное уменьшение зоны инфаркта после временной окклюзии левой передней нисходящей коронарной артерии (ЛПНКА) [62]. Кардиопротективные свойства аГПП-1 были также продемонстрированы у крупных животных – у свиней, подверженных 75-минутной окклюзии ЛПНКА с последующей 72-часовой реперфузией, эксенатид уменьшал размер зоны инфаркта, повышал концентрацию инсулина и улучшал систолическую функцию левого желудочка [63]. У человека инфузия ГПП-1 улучшала ацетилхолин-индуцированный кровоток в сосудах предплечья, при этом не влияя на механизмы, регулируемые нитропруссидом натрия [64]. У людей с диабетом, получающих лечение метформином, лечение эксенатидом в течение 16 нед улучшало поточно-индуцированную вазодилатацию плечевой артерии через 5 мин после ишемии предплечья, по сравнению с пациентами, получавшими глимепирид [65]. Касательно функции левого желудочка, 72-часовая инфузия ГПП-1, инициированная через 2,5 ч после ангиопластики и в рамках 6,5 ч от начала клинических проявлений у пациента с острым инфарктом миокарда (ОИМ), улучшила фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ; $29 \pm 2\%$ vs. $39 \pm 2\%$) и движение периферических стенок миокарда [66]. Быстрая инфузия ГПП-1 за 30 мин после стресс-эхокардиографии с добутамином и продолжавшаяся 30 мин до восстановления у 14 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца и нормальной функцией левого желудочка предотвращала развитие постишемической дисфункции миокарда [67]. Наконец, инфузия ГПП-1 после завершения первой баллонной окклюзии снижала дисфункцию лево-

го желудочка во время двойной баллонной ангиопластики у 20 пациентов без диабета, с однососудистым характером поражения коронарных артерий [68]. У пациентов, оперированных методом чрескожного коронарного вмешательства для лечения ОИМ с подъемом сегмента ST, эксенатид уменьшал зону инфаркта относительно зоны риска и увеличивал «myocardial salvage index», оценивавшийся при помощи МРТ сердца приблизительно через 90 дней после инфузии [69]. Эксенатид не снижает смертность и не улучшает сократимость левого желудочка [70]. В исследовании на 58 пациентах с ОИМ с подъемом сегмента ST и тромбозом при ОИМ со степенью кровотока 0 эксенатид улучшал ФВЛЖ, которая оценивалась через 6 мес после чрескожного коронарного вмешательства, а также уменьшал зону инфаркта при оценке через 1 мес после чрескожного коронарного вмешательства [71]. аГПП-1 оказывают положительный эффект и на работу миокарда, хотя эти данные неоднозначны: 5-недельная инфузия ГПП-1 12 пациентам (8 с СД2) с СН III и VI функциональных классов по NYHA улучшала ФВЛЖ, потребление кислорода и дистанцию 6-минутной ходьбы [72]. В противоположность этим данным, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 2 фазы у пациентов с установленным диагнозом СН и сниженной ФВЛЖ, лираглутид (1,8 мг/сут) не оказывал значимого эффекта на первичную конечную точку (время до смерти, время до повторной госпитализации, усредненное по времени изменения концентрации N-концевого про-В-натрийуретического пептида от исходного к 180 дням наблюдения) [73]. В мета-анализе 33 РКИ изучалось действие аГПП-1 на сердечно-сосудистый риск: достоверных различий в исходах по сравнению с другими препаратами или плацебо не выявлено, хотя данный класс препаратов способен значительно воздействовать на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как масса тела, артериальное давление, общий холестерин и холестерин ЛПВП [74]. Примечательно, во всех исследованиях отмечалось учащение сердцебиения (от 1 до 4 уд/мин). В настоящее время доступны данные четырех исследований сердечно-сосудистых исходов, в которых аГПП-1 исследовались применительно к пациентам с высоким и очень высоким риском СД2: ELIXA (the Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), LEADER (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), SUSTAIN-6 (the Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) и EXSCEL (the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering) [75–78]. В исследовании ELIXA ликсисенатид, как и эксенатид в исследовании EXSCEL, не имел влияния на основную конечную точку по сравнению с плацебо (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ОИМ, нефатальный инсульт); в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6, напротив, лираглутид и его аналог для применения 1 раз в неделю семаглутид показали себя эффективнее плацебо в снижении риска для конечной точки. Лираглутид снижал риск по конечной точке на 13%, сердечно-сосудистую смерть на 22% и смерть от всех причин на 15%. В исследовании SUSTAIN-6 явления главной конечной точки наблюдались у 6,6% пациентов, рандомизированных на семаглутид, и у 8,9% – на плацебо. Сердечно-сосудистые смерти и смерти от всех причин были сходными

в обеих группах, а нефатальный инсульт был достоверно ниже в группе семаглутида (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99; $p=0,04$). В исследовании LEADER в группе лираглутида по сравнению с плацебо также отмечалось достоверное снижение по конечной точке нефропатии (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p=0,003$). Сходным образом семаглутид достоверно снижал риск возникновения или ухудшения уже существующей нефропатии по сравнению с плацебо (ОР 0,64; 95% ДИ 0,46–0,88; $p=0,005$). Таким образом, действие этого класса препаратов на сердечно-сосудистую систему скорее связано с противодействием развитию атеросклероза, чем воздействием на избыточную преднагрузку сердца. Таким образом, аГПП-1 оказывают положительное действие на сердечно-сосудистые заболевания, хотя эти эффекты не являются общими для этого класса: различия в способах кардиопротекции внутри класса требуют более внимательного изучения, хотя в целом применение данных препаратов ассоциировано с более низкими показателями смертности по сравнению с применением иДПП-4, плацебо или отсутствием лечения [79].

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2

Высокопроизводительные низкоаффинные натрий-глюкозные котранспортеры-2 (SGLT2) находятся в эпителии проксимальных канальцев почек и реабсорбируют фильтруемую глюкозу. Ингибирование SGLT2 приводит к глюкозурии и параллельному инсулинзависимому снижению HbA_{1c} с 0,7% до 1,0%, в зависимости от исходного показателя [80]. Потеря глюкозы влечет за собой потерю калорий, что приводит к снижению массы тела на 2–3 кг. Блокирование SGLT2 индуцирует умеренный урикозурический эффект. SGLT2 отвечают приблизительно за 5% общей реабсорбции натрия в проксимальных канальцах: блокирование этих каналов приводит к натрийурезу с одновременным снижением объема плазмы, артериального давления и сокращением объема циркулирующей крови, таким образом снижая преднагрузку на сердце [81]. Блокирование SGLT2 увеличивает поступление натрия/хлоридов к плотному пятну, что активирует канальцево-клубочковую обратную связь, афферентную вазоконстрикцию артериол и снижение внутриклубочкового давления. Данные внутриклубочковые действия могут влиять на снижение альбуминурии. Если присутствует снижение СКФ (<45 мл/мин/1,73 м²), сахароснижающий эффект ингибиторов SGLT2 снижается, хотя натрийуретический эффект может сохраняться: этот эффект, возможно, вносит наибольший вклад в кардиопротективный эффект данного класса препаратов, хотя существует несколько гипотез [82]. Определенно, сочетание стойкого сахароснижающего действия, осмотического диуреза и снижения массы тела положительно влияет на кардиопротекцию, которая наблюдалась в двух исследованиях сердечно-сосудистых исходов по ингибиторам SGLT2 (SGLT2i): EMPA-REG и CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study Program) соответственно [83–85]. В этих исследованиях показано достоверное снижение по конечной точке по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99; $p=0,04$ в EMPA-REG; ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97; $p=0,02$ в CANVAS) и уменьшение госпитализаций по поводу СН (ОР 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85; $p=0,002$ в EMPA-REG и ОР

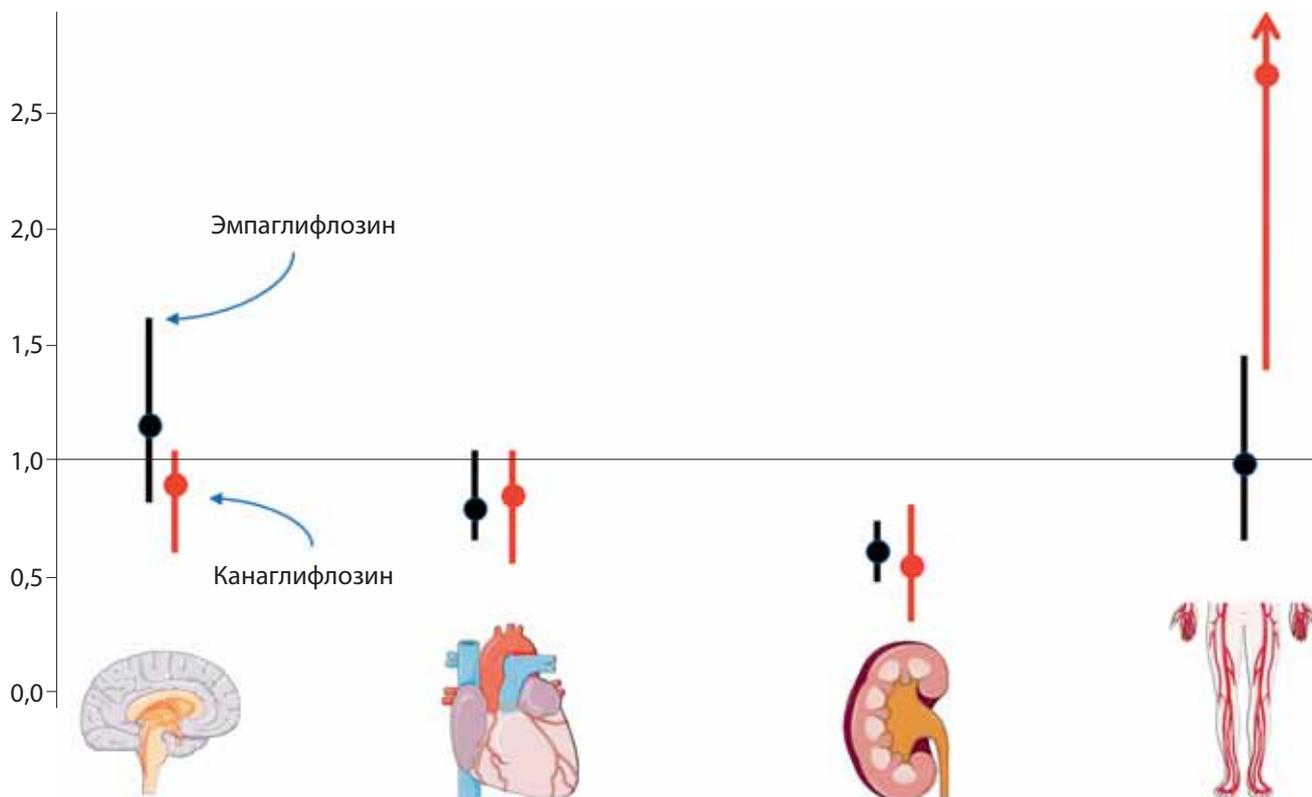


Рис. 2. U-образная кривая отношения риска для инсульта, инфаркта миокарда, почечных исходов и ампутации в исследованиях EMPA-REG и CANVAS.

0,67; 95% ДИ 0,52–0,87 в CANVAS). В обоих исследованиях не отмечено влияния на ОИМ (фатальный и нефатальный) и инсульт (фатальный и нефатальный). Как и предполагалось, исходя из их влияния на почечную физиологию, в обоих исследованиях отмечались нефропротективные свойства этих препаратов, при этом они не оказывают никакого протективного действия на мозговое кровообращение, несмотря на способность снижать артериальное давление. В дополнительном подгрупповом анализе EMPA-REG после 12 нед терапии среднее геометрическое значение альбумина к креатинину у пациентов, получающих эмпаглифлозин, изменилось от базового значения на -7% у пациентов с нормоальбуминурией, на -25% у пациентов с микроальбуминурией, на -32% у пациентов с макроальбуминурией, таким образом, степень положительного эффекта прямо коррелировала с тяжестью альбуминурии. Механизм действия этих препаратов ограничивает их применение при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м², но некоторые предварительные сообщения свидетельствуют о том, что их функциональные мишени могут не ограничиваться нормальным СКФ. Подобным образом, в предопределенном поисковом анализе, лечение канаглифлозином также было ассоциировано со снижением риска стойкого снижения функции почек, замедлением снижения СКФ и уменьшением альбуминурии (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33–0,84) [86]. В первичном анализе исследования EMPA-REG среди пациентов, рандомизированных на эмпаглифлозин, было замечено статистически недостоверное увеличение частоты инсульта; проведено дальнейшее исследование этого явления и в анализе чувствительности, основанном на событиях во время лечения или в пределах 90 дней после последней дозы препарата, ОР для инсульта в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо составило 1,08 (95% ДИ 0,81–1,45; $p=0,60$). Также проведен сравнительный анализ действия

канаглифлозина внутри группы участников, в зависимости от наличия анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (вторичной vs. первичной профилактики) [87]: данный анализ показывает, что канаглифлозин уменьшал неблагоприятные кардиоваскулярные и почечные исходы, без статистических доказательств гетерогенности эффекта от лечения в группах первичной и вторичной профилактики. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения действий данного класса препаратов на снижение сердечно-сосудистого риска, независимо от категории профилактики. Согласно результатам обоих исследований, EMPA-REG и CANVAS, помимо известного действия на объем, их антиатеросклеротическое действие различается в различных частях организма, судя по всему, следуя U-образной кривой: в настоящее время неизвестно, определяется ли это специфическим ответом органов на действие препаратов, или определенной сосудистой регуляцией, или различной иерархией негативного влияния каждого конкретного фактора риска.

Интерес был подогрев открытием, что ингибиторы SGLT2 способны ингибировать котранспорт Na/H в кардиомиоцитах с последующим улучшением сократимости [88]: клиническое значение этого наблюдения требуется определить в дальнейших исследованиях. Таким образом, SGLT2i являются новым классом препаратов с важными и положительными эффектами, как прямыми, так и непрямыми, на микро- и макроциркуляцию, сердечно-сосудистую систему: будет целесообразно изучить возможность расширения их применения для лечения ранних стадий атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недавно представленные новые классы препаратов, инкретины и SGLT2i, демонстрируют более высокие кар-

диопротективные свойства по сравнению с остальными препаратами. Важно, что это действие наблюдалось в присутствии достаточного количества более старых препаратов, так как их безопасность оценивалась в группах пациентов с длительным течением диабета: поэтому остается дискуссионным вопрос о даже большей эффективности при добавлении этих препаратов в качестве второй линии к метформину и возможности их использования на более ранних стадиях естественного течения сосудистых заболеваний. В исследованиях сердечно-сосудистых исходов их протективный эффект наблюдался в присутствии сравнительно ограниченного сахароснижающего действия: поэтому возможно предположить, что протективные свойства связаны с иными механизмами. Другая гипотеза – о значимом уменьшении количества эпизодов гипогликемии может частично объяснить эти наблюдения. Без сомнений, и исследования сердечно-сосудистой безопасности, и данные по реальному

клиническому применению должны подтолкнуть диабетологов к более адаптированным и безопасным подходам к профилактике ССЗ у пациентов с СД2 [89].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация оригинала и перевода настоящей статьи на русский язык поддержана компанией «Новартис». Спонсор публикации не принимал участие в проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от Merck Sharp & Dome, AstraZeneca, Novartis, Bayer, Boeringher-Ingelheim, Sanofi, Mediolanum, Janssen, NovoNordisk, Eli Lilly, Servier, Vifor Pharma, Janssen, Takeda. Эта статья является резюме лекции автора, представленной на научной конференции Novartis 27 апреля 2018 года в Санкт-Петербурге.

Участие автора. Angelo Avogaro провел поиск данных, выполнил их анализ и написал рукопись.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117(15):1945-1954. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720847
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436-2443. doi: 10.1093/eurheartj/ehv149
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie F. Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:81B-84B. doi: 10.1016/S0828-282X(06)70991-6
- Triggle CR, Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):138-151. doi: 10.1111/apha.12644
- Gallo A, Ceolotto G, Pinton P, et al. Metformin prevents glucose-induced protein kinase C-beta2 activation in human umbilical vein endothelial cells through an antioxidant mechanism. *Diabetes*. 2005;54(4):1123-1131. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1123
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9
- Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
- Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4). doi: 10.1161/JAHA.116.005379
- Azulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care*. 2017;40(5):706-714. doi: 10.2337/dc16-1943
- Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116-124. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70152-9
- Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1883-1890. doi: 10.1152/ajpheart.00617.2006
- Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(3):808-812. doi: 10.2337/diabetes.51.3.808
- Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(10):1160-1171. doi: 10.1111/dme.12232
- Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2454-2462. doi: 10.1093/eurheartj/ehv301
- Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):43-51. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
- Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, et al. Sulphonylureas Are Not Associated with Increased Mortality: Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes*. 2015;64:A5.
- Nagendran M, Dimick JB, Gonzalez AA, et al. Mortality Among Older Adults Before Versus After Hospital Transition to Intensive Staffing. *Med Care*. 2016;54(1):67-73. doi: 10.1097/MLR.0000000000000446
- Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, et al. Metformin in combination with various insulin secretagogues in type 2 diabetes and associated risk of cardiovascular morbidity and mortality—a retrospective nationwide study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):104-112. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.047
- Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:39-47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.055
- Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U. The impact of ATP-sensitive K+ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S156-164. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.S156
- The Navigator Study Group, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463-1476. doi: 10.1056/NEJMoa1001122
- Zeymer U, Schwarzmaier-D'assie A, Petzinna D, et al. Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDDM trial electrocardiography substudy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(5):412-415. doi: 10.1097/01.hjr.0000140712.71649.5a
- Frantz S, Schmidt I, Calvillo L, et al. Acarbose treatment reduces cardiac ischemia/reperfusion injury in mice. *Diabetologia*. 2004;47:A424.

26. Rosenthal JH. Acarbose for patients with hypertension and impaired glucose tolerance. *JAMA*. 2003;290(23):3066; author reply 3067-3069. doi: 10.1001/jama.290.23.3066-a
27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowski T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25(1):10-16. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00468-8
28. van de Laar FA, Lucassen PL. No evidence for a reduction of myocardial infarctions by acarbose. *Eur Heart J*. 2004;25(13):1179; author reply 1179-1180. doi: 10.1016/j.ehj.2004.01.026
29. Chang CH, Chang YC, Lin JW, et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1121-1129. doi: 10.1210/jc.2014-2443
30. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1
31. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation*. 2008;117(3):440-449. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.704080
32. Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, Law RE. Vascular effects of TZDs: new implications. *Vascul Pharmacol*. 2006;45(1):3-18. doi: 10.1016/j.vph.2005.11.009
33. Erdmann E, Wilcox R. Pioglitazone and mechanisms of CV protection. *QJM*. 2010;103(4):213-228. doi: 10.1093/qjmed/hcp168
34. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289. doi: 10.1016/j.lancet.2006.02.010
35. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0
36. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930
37. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297(1-2):127-136. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012
38. Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2884-2894. doi: 10.2337/dc14-0865
39. Fadini GP, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and vascular repair by mobilization of endogenous stem cells in diabetes and beyond. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):23-29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.007
40. Brenner C, Franz WM, Kuhlenthal S, et al. DPP-4 inhibition ameliorates atherosclerosis by priming monocytes into M2 macrophages. *Int J Cardiol*. 2015;199:163-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.044
41. Fadini GP, Menegazzo L, Rigato M, et al. NETosis Delays Diabetic Wound Healing in Mice and Humans. *Diabetes*. 2016;65(4):1061-1071. doi: 10.2337/db15-0863
42. Marfella R, Sasso FC, Rizzo MR, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:892706. doi: 10.1155/2012/892706
43. Chang CC, Chen YT, Hsu CY, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Peripheral Arterial Disease, and Lower Extremity Amputation Risk in Diabetic Patients. *Am J Med*. 2017;130(3):348-355. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.016
44. Long M, Cai L, Li W, et al. DPP-4 Inhibitors Improve Diabetic Wound Healing via Direct and Indirect Promotion of Epithelial-Mesenchymal Transition and Reduction of Scarring. *Diabetes*. 2018;67(3):518-531. doi: 10.2337/db17-0934
45. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(8):949-957. doi: 10.5966/sctm.2014-0052
46. Lovshin JA, Rajasekeran H, Lytvyn Y, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition Stimulates Distal Tubular Natriuresis and Increases in Circulating SDF-1alpha(1-67) in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1073-1081. doi: 10.2337/dc17-0061
47. Devin JK, Pretorius M, Nian H, et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibition and the vascular effects of glucagon-like peptide-1 and brain natriuretic peptide in the human forearm. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4). doi: 10.1161/JAHA.114.001075
48. Beilegoli A, Diniz M, Nunes M, et al. Reduced brain natriuretic peptide levels in class III obesity: the role of metabolic and cardiovascular factors. *Obes Facts*. 2011;4(6):427-432. doi: 10.1159/000335174
49. Fadini GP, Bonora BM, Albiero M, et al. DPP-4 inhibition has no acute effect on BNP and its N-terminal pro-hormone measured by commercial immune-assays. A randomized cross-over trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):22. doi: 10.1186/s12933-017-0507-9
50. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):689-697. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017
51. Fadini GP, Saragoni S, Russo P, et al. Intraclass differences in the risk of hospitalization for heart failure among patients with type 2 diabetes initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea: Results from the OsMed Health-DB registry. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1416-1424. doi: 10.1111/dom.12979
52. Scirica BM, Mosenson O, Bhatt DL, et al. Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(2):155-163. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4228
53. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889
54. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
55. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2015;132(15):e198. doi: 10.1161/CIR.0000000000000330
56. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.004
57. Kim YG, Yoon D, Park S, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Risk of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9). doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003957
58. Koyani CN, Kolesnik E, Wolkart G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 independent cardiac dysfunction links saxagliptin to heart failure. *Biochem Pharmacol*. 2017;145:64-80. doi: 10.1016/j.bcp.2017.08.021
59. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimpeiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA(R)). *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(3):164-174. doi: 10.1177/1479164115570301
60. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4217-4227. doi: 10.1172/JCI97233
61. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
62. Bao W, Aravindhan K, Alsaied H, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency. *PLoS One*. 2011;6(8):e23570. doi: 10.1371/journal.pone.0023570
63. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):501-510. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.033
64. Nikolic D, Volti GL, Corrado E, et al. Exenatide LAR Improves Endothelial Function: An Eight-Month Prospective Study. *Diabetes*. 2017;66(Suppl 1):A300-A301.
65. Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al. Effects of exenatide on postprandial vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:25. doi: 10.1186/s12933-015-0188-1
66. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left

- ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109(8):962-965. doi: 10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58
67. Read PA, Khan FZ, Dutka DP. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(5):408-413. doi: 10.1136/hrt.2010.219345
 68. Read PA, Hoole SP, White PA, et al. A pilot study to assess whether glucagon-like peptide-1 protects the heart from ischemic dysfunction and attenuates stunning after coronary balloon occlusion in humans. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):266-272. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960476
 69. Lonborg J, Vejlsstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1491-1499. doi: 10.1093/eurheartj/ehs309
 70. Kyhl K, Lonborg J, Vejlsstrup N, et al. A post hoc analysis of long-term prognosis after exenatide treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2016;12(4):449-455. doi: 10.4244/EIJV12I4A78
 71. Woo JS, Kim W, Ha SJ, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2252-2260. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301586
 72. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(9):694-699. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211
 73. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-508. doi: 10.1001/jama.2016.10260
 74. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38-47. doi: 10.1111/dom.12175
 75. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
 76. Correia LC, Latado A, Porzolt F. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1798. doi: 10.1056/NEJMc1611289
 77. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
 78. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
 79. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-1591. doi: 10.1001/jama.2018.3024
 80. Zhang L, Zhang M, Lv Q, Tong N. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and moderate renal function impairment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:295-303. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.047
 81. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027
 82. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-1658. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012
 83. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 84. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 85. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1
 86. Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
 87. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
 88. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x
 89. Avogaro A, Fadini GP, Sesti G, et al. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):111. doi: 10.1186/s12933-016-0431-4

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Angelo Avogaro**, MD, PhD, Professor of Endocrinology & Metabolism, Head Unit of Metabolic Diseases address: 2, Via Giustiniani, 35128 Padova, Italy; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1177-0516>; e-mail: angelo.avogaro@unipd.it

ЦИТИРОВАТЬ:

Avogaro A. Механизмы кардиопротекции неинсулиновых сахароснижающих препаратов // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 376-385. doi: 10.14341/DM9816

TO CITE THIS ARTICLE:

Avogaro A. Type 2 Mechanisms of cardiovascular protection of non-insulin antidiabetic medications. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):376-385. doi: 10.14341/DM9816