

## Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А.

**Цель.** Изучить, как влияет терапия препаратами из групп ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) на показатели сосудистой жесткости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и высоким сердечно-сосудистым риском.

**Материал и методы.** Проведено открытое проспективное 24-недельное исследование, в которое были включены 120 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. У них оценивали влияние терапии представителями современных классов сахароснижающих препаратов — иНГЛТ-2 (эмплаглифлозин 25 мг/сут.) и ИДПП-4 (ситаглиптин 100 мг/сут.) на сосудистую эластичность, параметры центральной гемодинамики, лабораторные показатели.

**Результаты.** На фоне 24 недель терапии целевого уровня гликированного гемоглобина достиг 71% пациентов в группе ситаглиптина и 80% — в группе эмплаглифлозина. В обеих группах улучшились параметры сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, однако достоверные изменения показателей зарегистрированы только в группе пациентов, принимавших эмплаглифлозин (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке снизилась на 14,4%, индекс аугментации — на 6%, центральное пульсовое давление — на 7,8%) ( $p < 0,05$ ). Прием ситаглиптина был ассоциирован с достоверными улучшениями липидного профиля пациентов (снижение общего холестерина на 9,5%, триглицеридов на 21%, липопротеидов низкой плотности на 15,1%, увеличение уровня липопротеидов высокой плотности на 15,7%) ( $p < 0,05$ ). В группе эмплаглифлозина улучшились антропометрические показатели (индекс массы тела снизился на 9,1%, окружность талии — на 4,1%) ( $p < 0,05$ ). Пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимое снижение индекса инсулинорезистентности НОМА и высокочувствительного С-реактивного белка: на 34% и 51,6% в группе эмплаглифлозина, на 31,8% и 22,1% в группе ситаглиптина, соответственно (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Применение эмплаглифлозина в большей степени связано со снижением артериальной ригидности у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, по сравнению с использованием ситаглиптина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, скорость пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Москва, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Барыкина И. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-7061-6164, Саласюк А. С. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Санина Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0003-4797-7479, Смирнова В. О.\* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Попова Е. А. — аспирант кафедры внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, ORCID: 0000-0002-3498-7718.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Zasabird@inbox.ru

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4-го типа, ИА — индекс аугментации, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, иНГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, ОХС — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СПВкф — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды.

**Рукопись получена** 25.02.2020

**Рецензия получена** 23.03.2020

**Принята к публикации** 13.04.2020



**Для цитирования:** Недогода С. В., Барыкина И. Н., Саласюк А. С., Санина Т. Н., Смирнова В. О., Попова Е. А. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на эластичность сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3766.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3766

## The effect of various classes of glucose-lowering medications on the blood vessel elasticity in patients with type 2 diabetes

Nedogoda S. V., Barykina I. N., Salasyuk A. S., Sanina T. N., Smirnova V. O., Popova E. A.

**Aim.** To study the effect of various classes of glucose-lowering agents (dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors) on the vascular stiffness in patients with type 2 diabetes (T2D) and high cardiovascular risk.

**Material and methods.** The open-label, prospective 24-week study included 120 patients with T2D and high cardiovascular risk. We evaluated the effect of modern glucose-lowering medications, empagliflozin at a dose of 25 mg/day (SGLT-2 inhibitor) and sitagliptin at a dose of 100 mg/day (DPP-4 inhibitor), on vascular elasticity, central hemodynamic and laboratory parameters.

**Results.** After 24-week therapy, the target glycated hemoglobin level reached 71% and 80% of patients in the sitagliptin and empagliflozin groups, respectively. In both groups, vascular stiffness and central hemodynamic parameters were improved. However, significant changes were recorded only in the empagliflozin (carotid-femoral pulse wave velocity decreased by 14,4%, augmentation index — by 6%, central pulse pressure — by 7,8%) ( $p < 0,05$ ). Use of sitagliptin was associated with significant improvements in the lipid profile (total cholesterol decreased by 9,5%, triglycerides — by 21%, low density lipoproteins — by 15,1%; high density lipoproteins increased

by 15,7%) ( $p < 0,05$ ). In the empagliflozin group, anthropometric parameters were improved (body mass index decreased by 9,1%, waist circumference — by 4,1%) ( $p < 0,05$ ). Patients in both groups had a significant decrease in HOMA-IR index and highly sensitive C-reactive protein: by 34% and 51,6% in the empagliflozin group and by 31,8% and 22,1% in the sitagliptin group, respectively ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The use of empagliflozin is more associated with arterial stiffness decrease in T2D patients with high cardiovascular risk compared with sitagliptin.

**Key words:** diabetes, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index.

**Relationships and Activities:** not.

Volgograd State Medical University, Moscow, Russia.

Nedogoda S.V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Barykina I.N. ORCID: 0000-0002-7061-6164, Salasyuk A.S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Sanina T.N. ORCID: 0000-0003-4797-7479, Smirnova V.O.\* ORCID: 0000-0002-0646-5824, Popova E.A. ORCID: 0000-0002-3498-7718.

**Received:** 25.02.2020 **Revision Received:** 23.03.2020 **Accepted:** 13.04.2020

**For citation:** Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Sanina T.N., Smirnova V.O., Popova E.A. The effect of various classes of glucose-lowering medications on the blood vessel elasticity in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3766. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3766

Сердечно-сосудистая патология — основная причина заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с диабетом в 2 раза выше, чем без диабета. По оценкам экспертов на долю диабета приходится 10–12% всех случаев сердечно-сосудистой смерти [2].

Характерные для сахарного диабета (СД) метаболические нарушения, такие как гипергликемия, избыток свободных жирных кислот и инсулинорезистентность, могут привести к подавлению продукции оксида азота и активации ренин-ангиотензиновой системы и как следствие к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и активации рецептора для поздних конечных продуктов гликирования (RAGE) [3–5]. Совокупность этих факторов способствует повышению артериальной жесткости, связанному с кальцификацией сосудов и накоплением коллагена [6, 7], что может частично объяснить повышенный риск сосудистых осложнений, связанных с СД2 [3].

Исследование UKPDS продемонстрировало важность достижения гликемического контроля в коррекции микрососудистых осложнений СД2 [8]. Тем не менее, такие крупномасштабные исследования, как ACCORD, ADVANCE и VADT показали неэффективность глюкозоцентрической концепции коррекции сосудистых осложнений и увеличения продолжительности жизни пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [9–11].

Поскольку алгоритмы, направленные исключительно на достижение гликемического контроля, не способны повлиять на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2, требуется многофакторный подход к лечению таких больных, включая контроль не только гликемии, но и артериального давления (АД), массы тела, показателей сосудистой эластичности и липидного спектра [12].

Жесткость сосудистой стенки обычно измеряется посредством регистрации скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в аорте или аортального индекса аугментации (ИА). Признаком значительного повышения артериальной жесткости принята

СПВ 12 м/с. Метаанализ показал, что увеличение сосудистой жесткости является важным предиктором развития ССЗ, сердечной недостаточности и смерти [13, 14]. Хотя СПВ в аорте считается “золотым стандартом” неинвазивной оценки артериальной жесткости, в качестве суррогатного маркера в клинической практике также можно использовать пульсовое давление (ПД). ПД определяется сердечным выбросом и жесткостью эластических магистральных артерий (например, аорты) и может быть рассчитано как разница между систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД) [15]. Повышенное периферическое ПД является независимым предиктором ССЗ у пациентов с СД2 [16–18].

Одним из мощных селективных представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2), применяемых при лечении СД2, является эмпаглифлозин [19]. В многочисленных исследованиях эмпаглифлозин продемонстрировал положительное влияние на параметры сосудистой жесткости: у пациентов с диабетом 1 типа (СД1) он снижает артериальную жесткость, оцениваемую путем измерения СПВ сонной артерии и ИА радиальной и сонной артерий, а также аорты [20], у пациентов с СД2 снижает центральное САД и ПД, благоприятно влияя на параметры сосудистой жесткости [21, 22].

Результаты большого числа экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) обладают рядом ангиопротективных эффектов, таких как противовоспалительный и антиатеросклеротический, включая стабилизацию атеросклеротической бляшки, улучшают функцию эндотелия, уменьшают выраженность альбуминурии, что может иметь клиническое значение для предотвращения развития макро- и микрососудистых осложнений СД2 [23–26]. На настоящее время большое количество информации, касающейся кардиопротективных свойств ингибиторов ДПП4, накоплено о первом и наиболее изученном представителе данной группы — ситаглипине. Тем не менее, результаты исследования его действия на сосудистую жесткость остаются неодно-

значными. В некоторых сравнительных исследованиях показано, что ситаглиптин не оказывает достоверного влияния на СПВ [20]. В субанализе исследования PROLOGUE ситаглиптин также не оказывал положительного эффекта на СПВ, но при более тщательном исследовании подгруппы пациентов, достигших нормогликемии, было показано, что применение ситаглиптина ассоциировано со стабилизацией данного маркера сосудистой жесткости [27].

Целью настоящего исследования было изучение динамики показателей жесткости артерий у больных СД2 с высоким ССР на фоне терапии различными представителями современных классов сахароснижающих препаратов (ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2) с заявленными кардио- и ангиопротективными свойствами.

### Материал и методы

Авторами проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование в параллельных группах, в которое были включены 120 пациентов (57 мужчин и 63 женщины) с СД2 и высоким ССР, ранее получавших монотерапию метформином в стабильной дозе (1000 мг 2 раза/сут.) не менее 6 мес., но не достигших на момент включения целевого уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) (7-9%).

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в 2 группы: 1 группа (61 пациент) в дополнение к метформину получала эмпаглифлозин (Джардинс) 25 мг/сут., 2 группа (59 пациентов) — ситаглиптин (Янвуия) 100 мг/сут. Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия не менялись в течение всего периода наблюдения. Пациентам обеих групп было предписано строго соблюдать рекомендации по питанию и физической активности на протяжении всего исследования.

Забор крови для биохимического исследования, а также физикальное обследование, включая регистрацию антропометрических параметров, электрокардиографию (ЭКГ), измерение СПВ и офисного АД, ИА, ПД и суточное мониторирование АД (СМАД) проводились на этапе включения пациентов, через 12 и 24 нед.

Региональную жесткость аорты (сосуд эластического типа) оценивали по показателю скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВкф) методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor, Австралия). Для определения отраженной волны в аорте с помощью аппланационного тонометра проводили тонометрию лучевой артерии (SphygmoCor, AtCor, Сидней, Австралия) [28]. Функцию эндотелия оценивали путем измерения скорости поток-зависимой вазодилатации на плечевой артерии на аппарате Aloka ProSound a7.

Все лабораторные исследования выполнялись у пациентов натошак. Биохимия крови, в том числе глюкоза, уровень липидов (общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ)), ферменты печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ)) и креатинин были оценены с помощью тест-наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе “ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics” (США). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридевальда [29]. Уровень лептина в сыворотке измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost. Содержание СРБ оценивали с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США). Величину  $HbA_{1c}$  определяли оптическим методом с помощью тест-наборов фирмы Siemens — DCA Systems на экспресс-анализаторе гликозилированного гемоглобина Siemens DCA Vantage™ (Siemens Healthcare Limited, Канада).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков применяли либо точный критерий Фишера, либо тест  $\chi^2$ , в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Протокол исследования был утвержден Региональным исследовательским этическим комитетом. Исследование выполнено в соответствии с принципами “надлежащей клинической практики” (GCP). Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования до его начала.

### Результаты

Исходно группы были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности СД2 (~4 лет — от 2 до 6 лет), уровню офисного АД и  $HbA_{1c}$  (табл. 1).

Группы были также сопоставимы по сопутствующей терапии ССЗ (включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию). Как исходно, так и на момент окончания исследования не отмечалось различий между группами по дозе принимаемого пациентами метформина (1000 мг 2 раза/сут.).

В обеих группах пациентов на фоне проводимой сахароснижающей терапии отмечалось снижение уровня  $HbA_{1c}$ . Через 6 мес. наблюдения снижение  $HbA_{1c}$  составило: в группе эмпаглифлозина — 11,5%,

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения исходно

| Показатель            | Группа терапии эмпаглифлозином, n=61 | Группа терапии ситаглиптином, n=59 |
|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст, лет          | 56,8±6,1                             | 53,3±5,8                           |
| Пол, муж/жен          | 29/32                                | 28/31                              |
| САД, мм рт.ст.        | 135,5±11                             | 134,9±9,5                          |
| ДАД, мм рт.ст.        | 85,3±11,3                            | 83,2±5,7                           |
| HbA <sub>1c</sub> , % | 7,8±0,6                              | 7,5±0,4                            |

Сокращения: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

## Динамика показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования на фоне сахароснижающей терапии в исследуемых группах

| Показатель             | Группа терапии эмпаглифлозином, n=61 |               |                     | Группа терапии ситаглиптином, n=60 |               |                     |
|------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------------|------------------------------------|---------------|---------------------|
|                        | До лечения                           | После лечения | Δ%                  | До лечения                         | После лечения | Δ%                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 34,2±2,3                             | 31,1±2,9      | -9,1* <sup>#</sup>  | 34,7±4,7                           | 34,3±4,4      | -1,2                |
| ОТ, см                 | 108,6±10,3                           | 104,2±10,4    | -4,1*               | 109,6±19,3                         | 107,5±17,7    | -1,9                |
| САД, мм рт.ст.         | 135,5±11                             | 125,7±11,7    | -7,2* <sup>#</sup>  | 134,9±9,5                          | 132,5±6,0     | -1,8                |
| ДАД, мм рт.ст.         | 85,3±11,3                            | 82,4±11,4     | -3,4                | 83,2±5,7                           | 82,1±6,4      | -1,3                |
| HbA <sub>1c</sub> , %  | 7,8±0,6                              | 6,9±0,6       | -11,5*              | 7,5±0,4                            | 6,8±0,9       | -9,8*               |
| ГПН, ммоль/л           | 8,9±1,1                              | 6,9±1         | -22,5* <sup>#</sup> | 8,0±1,3                            | 6,7±2,3       | -16,6*              |
| ОХС, ммоль/л           | 5,66±0,9                             | 5,68±0,9      | 0,4                 | 6,1±1,7                            | 5,5±1,1       | -9,5* <sup>#</sup>  |
| ЛНП, ммоль/л           | 3,43±1,1                             | 3,55±1        | 3,5                 | 4,0±1,4                            | 3,4±0,8       | -15,1* <sup>#</sup> |
| ЛВП, ммоль/л           | 0,92±0,2                             | 1,01±0,2      | 9,8*                | 1,3±0,3                            | 1,5±0,3       | 15,7* <sup>#</sup>  |
| ТГ, ммоль/л            | 2,89±0,9                             | 2,69±0,9      | -6,9*               | 1,8±0,6                            | 1,4±0,5       | -21* <sup>#</sup>   |
| СПВкф, м/с             | 11,8±1,9                             | 10,1±1,8      | -14,4* <sup>#</sup> | 11,4±2,4                           | 10,8±1,6      | -5,3                |
| ИА, %                  | 31,7±8,5                             | 29,8±8,2      | -6* <sup>#</sup>    | 34,5±9,7                           | 33,6±8,4      | -2,6                |
| цПД, мм рт.ст.         | 37,2±7,2                             | 34,3±7,4      | -7,8* <sup>#</sup>  | 40,6±7,8                           | 40,1±7,7      | -1,2                |
| Индекс НОМА            | 4,7±1,3                              | 3,1±0,9       | -34*                | 4,4±1,1                            | 3,0±0,8       | -31,8*              |
| С-РБ, мг/л             | 3,1±1,2                              | 1,5±0,8       | -51,6* <sup>#</sup> | 3,2±0,9                            | 2,5±0,7       | -22,1*              |
| Креатинин, мкмоль/л    | 94±13,3                              | 89,9±10,7     | -4,4                | 92,4±17,2                          | 88,5±14,9     | -4,1                |
| АЛТ, Ед./л             | 25,6±6,9                             | 25,2±7,1      | -1,6                | 38,8±11,7                          | 33,5±14,9     | -13,6* <sup>#</sup> |
| АСТ, Ед./л             | 23±7,4                               | 22,5±7,1      | -2,2                | 31,7±8,8                           | 28±12,8       | -11,7* <sup>#</sup> |

Примечание: \* — p<0,05 — достоверные различия относительно исходных значений, <sup>#</sup> — p<0,05 — достоверные различия между группами.

Сокращения: HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СПВкф — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, цПД — центральное пульсовое давление.

а в группе ситаглиптина — 9,8% (p<0,05). При сравнении групп по уровню HbA<sub>1c</sub> как до, так и после лечения, группы достоверно не отличались (p=0,66/р=0,58) (табл. 2). На момент окончания участия в исследовании 80% пациентов (49 человек) достигли целевого уровня HbA<sub>1c</sub> <7,0% в группе эмпаглифлозина и 71% (42 человека) в группе ситаглиптина.

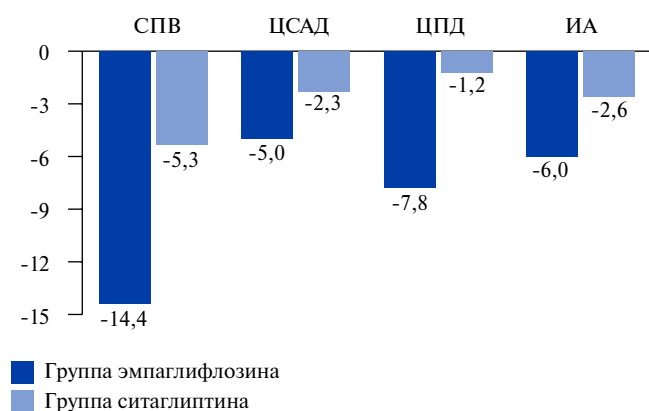
По показателям жёсткости аорты, общей сонной и плечевой артерий за период наблюдения зарегистрирована незначительная положительная динамика в группе ситаглиптина, однако снижение оцениваемых параметров было статистически не значимым (рис. 1). В то же время у пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечалось достоверное снижение

СПВкф на 14,4%, цПД на 7,8%, а также ИА на 6,0% (p<0,05) (рис. 1).

В ходе выполнения исследования прием эмпаглифлозина по сравнению с ситаглиптином сопровождался небольшим снижением уровня САД — на 7,2% (p<0,05), а снижение ДАД — на 3,4% не достигло уровня статистической значимости (табл. 2).

За период наблюдения достоверные изменения индекса массы тела и окружности талии зарегистрированы лишь в группе терапии эмпаглифлозином — оба параметра снизились на 9,1% и 4,1%, соответственно (p<0,05) (табл. 2).

В группе пациентов, находившихся на терапии ситаглиптином, наблюдалось значимое увеличение



**Рис. 1.** Динамика параметров сосудистой жесткости в исследуемых группах.  
**Сокращения:** ИА — индекс аугментации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЦПД — центральное пульсовое давление, ЦСАД — центральное систолическое артериальное давление.

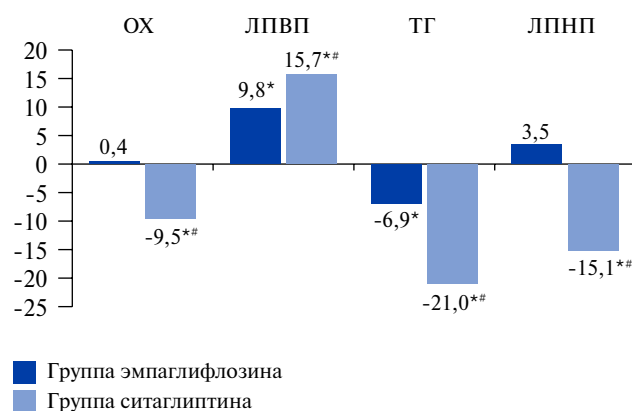
уровня ЛВП на 15,7%, а также снижение ОХС на 9,5%, ТГ — на 21%, ЛНП — на 15,1% ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). В группе эмпаглифлозина в то же время отмечался незначительный прирост уровней ОХС на 0,4% и ЛНП на 3,5%, однако он не достиг статистической значимости. Кроме того, у пациентов данной группы достоверно повысился уровень ЛВП — на 9,8% и снизился уровень ТГ — на 6,9% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

В обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности НОМА: на 31,8% в группе ситаглиптина ( $p < 0,05$ ) и на 34% в группе эмпаглифлозина ( $p < 0,01$ ). Однако различия между группами были статистически не значимы (рис. 3).

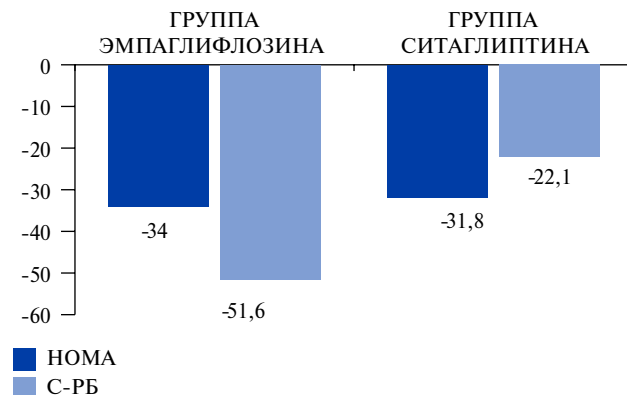
Обе группы исследуемой терапии продемонстрировали значимое снижение уровня С-реактивного белка: у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, он снизился на 51,6% ( $p < 0,05$ ), у пациентов, принимавших ситаглиптин, — на 22,1% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Негативных изменений уровней мочевой кислоты, креатинина, АЛТ, АСТ в обеих группах через 24 нед. терапии, по сравнению с исходными значениями, отмечено не было ( $p < 0,05$ ).

На протяжении всего периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, включая гипогликемию и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), зарегистрировано не было ни в одной из групп. У 1 пациента в группе эмпаглифлозина зафиксирована инфекция половых органов (баланопостит), не потребовавшая отмены препарата исследования. Эпизодов инфекций мочевыводящих путей (подтвержденных клинически значимыми изменениями содержания лейкоцитов и белка в разовой порции утренней мочи) не выявлено. Зарегистрирован 1 случай эугликемического повышения уровня кетонов в крови пациента, принимавшего эмпаглифлозин, самостоятельно разрешившийся после отмены препарата.



**Рис. 2.** Динамика параметров липидного спектра в исследуемых группах.  
**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверные различия относительно исходных значений, \*\* —  $p < 0,05$  — достоверные различия между группами.  
**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.



**Рис. 3.** Динамика показателей воспаления и инсулинорезистентности в исследуемых группах.  
**Сокращения:** НОМА — Homeostasis Model Assessment, С-РБ — С — реактивный белок.

## Обсуждение

ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с СД2 из-за преждевременного развития атеросклероза и артериальных осложнений. Воспалительные медиаторы, такие как высокочувствительный С-реактивный белок или IL-6, повышены при диабете [30], и, по-видимому, воспаление играет ключевую роль в патогенезе сосудистой дисфункции [31]. Кроме того, повышенный уровень глюкозы крови способствует образованию конечных продуктов гликирования, в т.ч. гликирования белков, что приводит к изменениям в стенке сосудов и повышению их жесткости. Среди различных методов оценки сосудистой жесткости измерение СПВкф — самый надежный. Этот метод полезен не только для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий, но также для стратификации риска и, возможно, осуществления более раннего терапевтического вмешательства у пациентов с диабетом.



В нашем исследовании у пациентов с СД2 и высоким ССР применение ситаглиптина и эмпаглифлозина сопровождалось положительной динамикой показателей сосудистой жесткости, однако в группе ингибитора НГЛТ-2 этот эффект был существенно более выраженным.

Результаты исследования сердечно-сосудистой безопасности TECOS продемонстрировали отсутствие как риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне приема ситаглиптина, так и повышенного риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Было показано, что ситаглиптин может назначаться пациентам с СД2, в т.ч. с сердечной недостаточностью, без увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [32]. В ходе выполнения исследования EMPA-REG OUTCOME получены убедительные доказательства снижения риска развития осложнений ССЗ на фоне применения эмпаглифлозина [33].

Один из важнейших механизмов, обуславливающих положительное влияние терапии эмпаглифлозином и ситаглиптином в отношении снижения частоты развития осложнений ССЗ у пациентов с СД2, продемонстрированного в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и TECOS, очевидно, является снижение жесткости артерий. Предыдущие исследования показали, что сосудистая жесткость является мощным предиктором ССЗ и смертности от всех причин в различных популяциях, более того, она является независимым предиктором 10-летней смертности у больных СД [34, 35].

Ангиопротективный эффект при ингибировании ДПП-4 заключается прежде всего в прямом и опосредованном метаболическом воздействии. Это активация синтеза оксида азота, уменьшение маркеров воспаления, улучшение показателей липидного спектра, активация некоторых нейропептидов, которые увеличивают сосудистую протекцию [36]. В проведенном нами исследовании на фоне приема ситаглиптина отмечено снижение уровня ОХС, ЛНП

и ТГ, повышение чувствительности к инсулину, снижение С-реактивного белка, что согласуется с результатами, полученными в предыдущих исследованиях [37, 38].

Механизмами, лежащими в основе ангиопротективных свойств ингибиторов НГЛТ-2 и эмпаглифлозина, в частности, является плеiotропный эффект ингибирования НГЛТ-2, включая снижение уровня глюкозы, уменьшение выраженности неинфекционного малоинтенсивного воспаления, улучшение чувствительности к инсулину, антигипертензивные эффекты и снижение веса [39]. В нашем исследовании эмпаглифлозин подтвердил своё положительное влияние на антропометрические параметры, гемодинамические показатели, а также маркеры воспаления и инсулинорезистентности, которое было отмечено в предшествующих исследованиях [40].

### Заключение

Успешная сахароснижающая терапия у больных СД2 подразумевает индивидуальный подход к каждому пациенту. Приоритетными качествами при выборе сахароснижающих препаратов должны быть их эффективность и безопасность. Согласно современным данным, своевременное использование новых классов сахароснижающих препаратов — ингибиторов ДПП-4 и НГЛТ-2, — вследствие оптимального сочетания эффективности, безопасности и оказываемого спектра потенциальных кардио- и ангиопротективных эффектов, предпочтительно у большинства пациентов с высоким ССР.

Применение эмпаглифлозина в проведенном нами исследовании было ассоциировано с более выраженным снижением артериальной ригидности у пациентов с СД2 и высоким ССР, нежели использование ситаглиптина.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1):S1-93. doi:10.2337/dc15-S003.
2. Roglic G. WHO global report on diabetes: a summary. *Int J Noncommunicable Dis*. 2016;1(1):3. doi:10.4103/2468-8827.184853.
3. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-84. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
4. Griffin TP, Wall D, Browne GA, et al. Associations between glycaemic control and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in participants with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(3):373-84. doi:10.1177/0004563217728964.
5. Bansal S, Kare PK, Tripathi AK, et al. Advanced Glycation End Products: A Potential Contributor of Oxidative Stress for Cardio-Vascular Problems in Diabetes. *Oxidative Stress in Heart Diseases*. Springer, Singapore, 2019:437-59. doi:10.1007/978-981-13-8273-4\_20.
6. Funck KL, Laugesen E, Øvrehus K, et al. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: a computed tomography angiography study. *Journal of hypertension*. 2017;35(6):1235-43. doi:10.1097/HJH.0000000000001308.
7. Raaz U, Raaz U, Schellinger I, et al. Non-coding rnas comprehensively counteract adverse arterial remodeling and stiffening in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(11-Supplement):2023. doi:10.1016/S0735-1097(17)35412-8.
8. Yozgatli K, Lefrandt JD, Noordzij MJ, et al. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2018;35(9):1242-8. doi:10.1111/dme.13651.
9. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(6):431-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
10. Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(1):81-96. doi:10.1016/j.ecl.2017.10.002.
11. Chandalia HB, Thadani PM. Glycemic targets in diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2016;36(3):359-69. doi:10.1007/s13410-016-0467-8.
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collabo-

- ration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
13. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617-29. doi:10.1177/0003319717742544.
  14. Kotsis V, Antza C, Doundoulakis I, et al. Markers of early vascular ageing. *Current pharmaceutical design* 2017;23(22):3200-4. doi:10.2174/1381612823666170328142433.
  15. Climie RE, Schultz MG, Fell JW, et al. Central-to-brachial blood pressure amplification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of human hypertension*. 2019;33(2):94-105. doi:10.1038/s41371-018-0124-4.
  16. Buda VA, Ciobanu DM, Roman G. Pulse pressure is more relevant than systolic and diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Clujul Medical*. 2018; 91(4):408. doi:10.15386/cjmed-972.
  17. Yu D, Simmons D. Association between pulse pressure and risk of hospital admissions for cardiovascular events among people with type 2 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2015;32:1201-6. doi:10.1111/dme.12693.
  18. Narita K, Hoshida S, Kario K. Hemodynamic Stress, Pulse Pressure, and Blood Pressure Variability May Be Strong Triggers of Cardiovascular Events in Diabetes. *American journal of hypertension*. 2019;32(11):1045-7. doi:10.1093/ajh/hpz131.
  19. Devi R, Mali G, Chakraborty I, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Postgraduate medicine*. 2017;129(3):382-92. doi:10.1080/00325481.2017.1259544.
  20. Lunder M, Janić M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):153. doi:10.1186/s12933-018-0797-6.
  21. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
  22. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. Published 2019 Mar 29. doi:10.1186/s12933-019-0839-8.
  23. Avogaro A, Fadini GP. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(8):1686-95. doi:10.1111/bcp.13611.
  24. Pereira CA, Carneiro FS, Matsumoto T, et al. Bonus effects of antidiabetic drugs: possible beneficial effects on endothelial dysfunction, vascular inflammation and atherosclerosis. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;123(5):523-38. doi:10.1111/bcpt.13054.
  25. Wang H, Zhou Y, Guo Z, et al. Sitagliptin attenuates endothelial dysfunction of Zucker diabetic fatty rats: implication of the antiperoxynitrite and autophagy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2018;23(1):66-78. doi:10.1177/1074248417715001.
  26. Elgendy IY, Mahmoud AN, Barakat AF, et al. Cardiovascular Safety of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2017;17(2):143-55. doi:10.1007/s40256-016-0208-x.
  27. Tomiyama H, Miwa T, Kanet K, et al. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: a sub-analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):134. doi:10.1186/s12933-016-0472-8.
  28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;(27):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
  29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502. doi:10.1093/clinchem/18.6.499.
  30. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, C-reactive protein levels and insulin resistance associated with type 2 diabetes in abdominal obesity women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(1):68-74. doi:10.1007/s12291-015-0514-0.
  31. Dinh QN, Chrissobolis S, Diep H, et al. Advanced atherosclerosis is associated with inflammation, vascular dysfunction and oxidative stress, but not hypertension. *Pharmacological research*. 2017;116:70-6. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.032.
  32. Nauck MA, McGuire DK, Pieper KS, et al. Sitagliptin does not reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure following myocardial infarction in patients with diabetes: observations from TECOS. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):116. doi:10.1186/s12933-019-0921-2.
  33. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):717-25. doi:10.2337/dc16-0041.
  34. Van Bortel L. Arterial stiffness: From surrogate marker to therapeutic target. *Artery Research*. 2016;14:10-4. doi:10.1016/j.artres.2016.01.001.
  35. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Prognostic value of carotid-femoral pulse wave velocity for cardiovascular events: an IPD meta-analysis of prospective observational data from 14 studies including 16,358 subjects. *Artery Research*. 2019;5(4):138-9. doi:10.1016/j.artres.2011.10.209.
  36. Xie W, Song X, Liu Z. Impact of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on cardiovascular diseases. *Vascular pharmacology*. 2018;109:17-26. doi:10.1016/j.vph.2018.05.010.
  37. Derosa G, Tritto I, Romano D, et al. Effects of Sitagliptin on Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 7 Years of Therapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(10):1391-9. doi:10.1002/jcph.1431.
  38. Hussain M, Rafique MA, Iqbal J, et al. Effect of sitagliptin and glimepiride on C-reactive protein (CRP) in overweight Type-2 diabetic patients. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(2):383. doi:10.12669/pjms.35.2.645.
  39. Bell RM, Yellon DM. SGLT2 inhibitors: hypotheses on the mechanism of cardiovascular protection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):435-7. doi:10.1016/S2213-8587(17)30314-5.
  40. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.