



ИНГИБИТОРЫ SGLT2 И ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Раимжанов А.А.

Мангасарян А.А.

Central Asian Medical University, Узбекистан, Фергана

Олимов Э.А.

Ферганский филиал республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Узбекистан, Фергана

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) часто сосуществуют, и у пациентов с АГ значительно выше риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПБ) по сравнению с пациентами страдающими сахарным диабетом 2 типа с нормотензией [1, 2]. Среди этих пациентов, примерно 40% имеют артериальную гипертензию на момент диагностики сахарного диабета. Этиологию АГ при СД нельзя объяснить только диабетическим поражением почек, так как примерно у половины таких больных АГ возникает до появления умеренно повышенной альбуминурии [3]. Жесткость артериальных сосудов и задержка натрия, приводящие к увеличению объема являются дополнительными предполагаемыми причинами развития АГ при СД. Задержка натрия, в частности, контролируется увеличенной гипергликемией в отфильтрованной глюкозе, также увеличением уровня инсулина. Избыток отфильтрованной глюкозы реабсорбируется в проксимальных канальцах через натрий-глюкозный ко-транспортёр (SGLT) и приводит к увеличению реабсорбции натрия [4]. Раннее лечение АГ и особенно СД важны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и замедления прогрессирования диабетической нефропатии. Клинические испытания продемонстрировали эффективность интенсивного контроля артериального давления (АД) для снижения микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете. Большинство вариантов лечения СД нацелены на чувствительность к инсулину, секреция инсулина, доступность инсулина или всасывание углеводов из желудочно-кишечного тракта. Натрий-глюкозный ингибитор ко-транспортёра 2 (SGLT2) является относительно новыми сахар снижающими средства с инсулиннезависимым механизмом действия. Ингибиторы SGLT2 снижают уровень глюкозы в крови, АД и массу тела. SGLT2 экспрессируются в проксимальных канальцах и опосредуют





реабсорбцию примерно 90% отфильтрованной глюкозы. Ингибиторы SGLT2 способствуют почечной экскреции глюкозы и тем самым умеренно снижают повышенный уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом [5]. В настоящее время в США одобрено три ингибитора SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Кроме того, есть и другие препараты (ипраглифлозин, лузеоглифлозин, тофоглифлозин) и некоторые из них находятся на поздних стадиях развития. Растущие доказательства из клинических испытания в группах высокого риска с установленным сердечно-сосудистым заболеванием демонстрируют снижение сердечно-сосудистых осложнений при применении канаглифлозина и эмпаглифлозина [4, 5]. Мы рассматриваем действие препаратов ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом, которые страдают АГ.

Методы исследования Действие ингибиторов SGLT2 на уровень глюкозы был основной целью клинических исследований, однако также изучалось действие препарата на АД и вес. Мета анализ 45 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировали среднее снижение систолического артериального давления (САД) у пациентов на – 3,77 мм рт. ст. (95% ДИ от –4,65 до –2,90) и анализ шести исследований с активным контролем показали среднее изменение – 4,45 мм рт.ст. (95% ДИ от – 5,73 до – 3,18) по сравнению с другими препаратами. В 16 исследованиях ингибиторы SGLT2 показали среднее изменение диастолического артериального давления (ДАД) по сравнению с исходным уровнем – 1,75 мм рт. ст. (95% ДИ от - 2,27 до - 1,23), в то время как шесть исследований с активным контролем показали среднее изменение на - 2,01 мм рт.ст. (95% ДИ от - 2,62 до - 1,39) [6]. Более свежий мета анализ из 22 528 пациентов и 43 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали значительное снижение САД (разница средневзвешенных значений - 2,46 мм рт. ст. (95% ДИ - 2,86 до - 2,06)) и ДАД (разница средневзвешенных значений – 1,46 мм рт.ст. (95% ДИ – 1,82 до - 1,09) с ингибиторами SGLT2 по сравнению с плацебо [7]. Поскольку 24-часовое амбулаторное АД является лучшим предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности, мета анализ 20 980 участников из шести исследований, в которых использовались амбулаторное мониторирование АД предполагало 24-часовое амбулаторное САД снижение на -3,76 мм рт.ст. и снижение суточного амбулаторного ДАД на -1,83 мм рт.ст., что подтверждает результаты предыдущих анализов [5, 7]. Ингибиторы SGLT2, по-видимому, сокращают АД в ночное время в меньшей степени по сравнению с дневным или суточным систолическим и диастолическим АД без





увеличения частоты сердечных сокращений и применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов. В отдельном исследовании наблюдаемое снижение веса частично связано с потерей калорий за счет увеличения экскреции глюкозы и объема, за счет осмотического диуреза. Связь между потерей веса и снижением АД была изучена в объединенном анализе двух 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эмпаглифлозина в качестве дополнения к метформину.

Результаты исследования. Лечение ингибитором SGLT2 при СД 2 типа было связано с положительным эффектом, выходящие за рамки контроля уровня глюкозы, такие как снижение АД, уменьшение массы тела и висцерального ожирения, улучшение жесткости артериальных сосудов и эндотелиальной функции. Большинство пациентов принимали метформин, антигипертензивные и гиполипидемические средства, равномерно распределенные между группами. Первичная смерть от сердечно-сосудистых осложнений как инфаркт миокарда или не фатальный инсульт возникали у меньшего числа пациентов, получавших эмпаглифлозин, чем у плацебо (снижение абсолютного риска на - 1,6%), при этом результаты обусловлены значительным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений без различий между дозами эмпаглифлозина. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже в группе эмпаглифлозина.

Выводы. Ингибиторы SGLT2 являются первым классом, демонстрирующим снижение сердечно-сосудистых осложнений, смертность, улучшение жесткости стенок артериальных сосудов и замедление прогрессирования ХБП среди пациентов с сахарным диабетом. Они снижают не только уровень глюкозы, но также АД, вес и нормализуют эндотелиальную функцию посредством еще не определенных механизмов. Следовательно, необходимо больше исследований, чтобы помочь понять, механизм действия препаратов этого класса на АД и улучшение эндотелиальной функции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. Hypertension. 1985;7 (6 Pt 2):II3–7.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension. 1992;19(5):403–18. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.5.403>.





3. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085–90. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7>.
4. Cherney DZ, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>.
5. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int*. 1993;44(1):139–46. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.224>.
6. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3169–76. <https://doi.org/10.2337/dc13-0387>.
7. Villafana S, Huang F, Hong E. Role of the sympathetic and renin angiotensin systems in the glucose-induced increase of blood pressure in rats. *Eur J Pharmacol*. 2004;506(2):143–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.10.055>.

