



Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Старые цели, новые возможности (обзор литературы)

Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е.

В обзоре суммированы и проанализированы имеющиеся литературные данные с целью предоставления информации врачам о лучших стратегиях лечения сахарного диабета 2 типа при стабильной ишемической болезни сердца. Содержащаяся в обзоре информация должна помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в рутинной клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023г, алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Минздрава России 2023г предлагают отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: рекомендации, сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, оценка сердечно-сосудистого риска, антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Гришаев С. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-4830-5220, Черкашин Д. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0003-1363-6860, Салухов В. В. — д.м.н., профессор, начальник 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0003-1851-0941, Аланичев А. Е.* — к.м.н., доцент кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-4135-5815.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alanichevae80@mail.ru

АД — артериальное давление, АССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, АргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфонилмочевина, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, β -АБ — бета-адреноблокаторы, ADA — American Diabetes Association, EASD — European Association for the Study of Diabetes, ESC — European Society of Cardiology, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рукопись получена 09.11.2023

Рецензия получена 09.01.2024

Принята к публикации 15.01.2024



Для цитирования: Гришаев С. Л., Черкашин Д. В., Салухов В. В., Аланичев А. Е. Современные стратегии терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Старые цели, новые возможности (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5689. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5689. EDN NGLELH

Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review)

Grishaev S. L., Cherkashin D. V., Salukhov V. V., Alanichev A. E.

The review summarizes and analyzes the available literature to provide information to clinicians about the best treatment strategies for type 2 diabetes in stable coronary artery disease. This data should help health care professionals make decisions in routine practice. 2023 European and Russian guidelines on type 2 diabetes suggest giving preference to glucose-lowering agents with proven benefits for the cardiovascular system, followed by drugs with proven safety for the cardiovascular system.

Keywords: guidelines, diabetes, stable coronary artery disease, cardiovascular risk assessment, glucagon-like peptide-1 receptor antagonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Grishaev S. L. ORCID: 0000-0002-4830-5220, Cherkashin D. V. ORCID: 0000-0003-1363-6860, Salukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Alanichev A. E.* ORCID: 0000-0002-4135-5815.

*Corresponding author: alanichevae80@mail.ru

Received: 09.11.2023 Revision Received: 09.01.2024 Accepted: 15.01.2024

For citation: Grishaev S. L., Cherkashin D. V., Salukhov V. V., Alanichev A. E. Modern strategies for the treatment of type 2 diabetes in patients with stable coronary artery disease. Old goals, new opportunities (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5689. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5689. EDN NGLELH

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом (АССЗ), по-прежнему остаются главной причиной смерти в Российской Федерации — почти половина (47%) всех случаев смерти. Лидирующую

позицию в структуре причин смерти от АССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Смертность среди населения России ежегодно составляет 27% [1]. Распространенность стенокардии как самой часто

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) является гипергликемия.
- При выборе лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с СД2 не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен.

Что нового?

- Проведена оценка эффективности сахароснижающих препаратов не только с позиций гликемического ответа, но и оценена предполагаемая польза с точки зрения сердечно-сосудистых исходов.
- Необходимо отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы, за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы.

Возможный вклад в клиническую практику

- Применение у больных СД2 антагонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

Key messages

What is already known about the subject?

- The main risk factor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes (T2D) is hyperglycemia.
- When choosing the treatment of patients with stable coronary artery disease in combination with T2D, drugs negatively affecting carbohydrate metabolism is not recommended.

What might this study add?

- The effectiveness of glucose-lowering drugs was assessed not only from the standpoint of glycemic response, but also the expected benefit from the point of view of cardiovascular outcomes was assessed.
- It is necessary to give preference to hypoglycemic drugs with proven benefits for the cardiovascular system, followed by drugs with proven safety for the cardiovascular system.

How might this impact on clinical practice?

- The use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor antagonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with T2D improves cardiovascular prognosis.

встречающейся формы ИБС в популяции увеличивается с возрастом у лиц обоего пола [1].

Каждый 11-й взрослый человек на планете страдает сахарным диабетом (СД) и в 90% случаев это СД 2 типа (СД2). В Российской Федерации, по состоянию на 01.01.2023, общая численность больных СД составила 4962762, из них больных СД2 — 92,43% [2].

Значительную обеспокоенность вызывают результаты национального эпидемиологического исследования NATION, которое показало, что распространенность СД2 среди взрослого населения Российской Федерации оказалась выше, чем это было зарегистрировано ранее. Количество пациентов не выявленного СД2 в среднем составило 46%, а в ряде регионов России достигло 80-87% [3]. Факторы риска (ФР) ИБС, такие как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение и гиподинамия, у пациентов с СД2 дополняются и другими. Среди них гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперкоагуляция и альбуминурия [4].

Встречаемость ИБС среди больных СД2 типа в 2-4 раза выше, чем в среднем по популяции и составляет 70-80% [3]. В 2019г были утверждены рекомендации Европейского общества кардиологов по

лечению стабильных форм ИБС [5]. Они ввели понятие хронического коронарного синдрома и выделили шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС. Хронический коронарный синдром является одним из клинических вариантов ИБС, за исключением случаев, когда в основе клинической картины лежит острый тромбоз коронарных артерий. В нашем обзоре сохранена терминология стабильной ИБС в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в России [1].

Для СД2 типа характерно длительное бессимптомное течение, следствием чего являются несвоевременная инициация лечения заболевания и быстрое развитие его сосудистых осложнений. Риск развития АССЗ при СД2 значительно повышен. Нередко классические признаки стенокардии появляются у больных СД2 уже при наличии выраженного поражения коронарного русла [6]. В связи с этим эксперты Европейского общества кардиологов, изучающие риски сердечно-сосудистых заболеваний, разработали и утвердили прогностическую шкалу SCORE2-Diabetes для лиц старше 40 лет. При анализе учитывали общие ФР, включая возраст, курение, уровень артериального давления (АД), общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плот-

ности (ХС ЛНП), и факторы, связанные с диабетом (длительность заболевания, уровень гликированного гемоглобина, расчетный уровень клубочковой фильтрации) [6].

Цель исследования — оценить эффективность сахароснижающих препаратов с позиций гликемического ответа и изучить предполагаемую пользу с точки зрения сердечно-сосудистых исходов.

Методология поиска

Поиск публикаций осуществлялся на английском и русском языках на электронных базах данных www.elibrary.ru и www.cardiojournal.online по следующим ключевым словам: сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), антагонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АргПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. Всего было рассмотрено 39 статей.

Результаты

Принципы терапии стабильной ИБС при СД2 типа

Основные задачи, которые следует решить в процессе лечения больных со стабильной ИБС, определены в рекомендациях Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов [1, 5]. Это: улучшение прогноза и улучшение качества жизни пациентов. В целях улучшения прогноза пациентов рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). В случае непереносимости АСК рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [7-9]. Пациентам с соответствующими показаниями, такими как хроническая сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и СД, рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или, в случае их непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина II (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [10].

Статины являются эффективным средством в профилактике развития АССЗ и снижают риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Более того, применение статинов напрямую связано с уменьшением числа неблагоприятных событий. Учитывая высокий ССР у пациентов с сопутствующим СД2, рекомендуется индивидуальный подбор интенсивной липидснижающей терапии статинами. На данный момент статины остаются основным препаратом для лечения гиперлипидемии у пациентов с СД2 (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [6].

Часто результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), связанные с выбором антиангинальной терапии у пациентов с СД2 и ате-

росклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, применяются к пациентам с СД2 без наличия ИБС и атеросклероза коронарных артерий. В связи с этим в рамках данного обзора необходимо обратить внимание на один из самых спорных вопросов, касающихся необходимости назначения антитромботической терапии пациентам с СД2 без ИБС.

Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 без ИБС такой же высокий, как и у пациентов с ИБС, но без нарушений углеводного обмена [9]. Антиагреганты должны применяться в режиме монотерапии (если пациент в течение последних 6-12 мес. не переносил обострения ИБС или чрескожное коронарное вмешательство) или двойной терапии (если период времени после обострения ИБС или чрескожного коронарного вмешательства не превышает 6-12 мес.) [11]. Для вторичной профилактики пациентам с СД2 по-прежнему рекомендовано применение низкодозовой (75-100 мг) АСК в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [12]. Клопидогрел является альтернативным препаратом для пациентов с непереносимостью АСК, а также применяется в комбинации с АСК в низкой дозе в составе двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел 75 мг 1 раз/сут., АСК 75-100 мг 1 раз/сут.). Проведенные большие РКИ (ASCEND, ASPREE и JPAD2) показали, что АСК может оказать положительное влияние на профилактику ИБС у больных СД2, но следует учитывать повышенный риск кровотечения [12].

Последующие метаанализы РКИ по оценке эффективности и безопасности АСК у больных СД2 без АССЗ показали результаты, как и в вышепредставленных РКИ, в которых клиническая польза антитромботической терапии нивелировалась риском развития кровотечений [13]. По результатам *post hoc* анализа данных исследования CHARISMA было высказано предположение, что добавление клопидогрела к АСК может увеличивать общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД2 и альбуминурией (≥ 30 мкг/мл) [14]. И лишь в РКИ COMPASS клиническая выгода тактики, основанной на комбинированной антитромбоцитарной терапии с применением АСК 100 мг/сут. и ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. по сравнению с приемом АСК 100 мг/сут., полученная в общей популяции, не только сохранялась у больных СД2 типа и ИБС, но и возрастала по сравнению с таковой у больных без СД2 [15]. Исследование COMPASS, в которое было включено 27395 пациентов со стабильной ИБС, показало, что сочетание низкой дозы АСК (100 мг 1 раз/сут.) с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) превосходило монотерапию АСК в отношении профилактики инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и летальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Примерно у 38% всех пациентов, включенных в исследование COMPASS, был диагности-

Таблица 1

Рекомендации по лечению гиперлипидемии у больных с СД2

Рекомендации	Класс	Уровень
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с очень высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л.	I	B
Лечение гиперлипидемии		
Статины рекомендуются в качестве препаратов первого выбора. Лечение, снижающее уровень ХС-ЛНП у пациентов с сахарным диабетом и уровнем ХС-ЛНП выше целевого. Назначение статинов определяется на основе профиля ССР пациентов и рекомендуемых целевых уровней ХС-ЛНП (или ХС не-ЛВП).	I	A
Ингибитор PCSK9 рекомендуется пациентам с очень высоким ССР, с устойчиво высоким уровнем ХС-ЛНП выше целевого, несмотря на лечение максимально переносимой дозой статинов в комбинации с эзетимибом, или пациентам с непереносимостью статинов.	I	A
Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается с помощью статинов, рекомендуется комбинированная терапия с эзетимибом.	I	B
Если режим, основанный на приеме статинов, не переносится ни в какой дозировке (даже после повторного применения), следует рассмотреть возможность добавления ингибитора PCSK9 к эзетимибу.	Ila	B
Если режим, основанный на приеме статинов, не переносится ни в какой дозировке (даже после повторного назначения), следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба.	Ila	C
У пациентов с гипертриглицеридемией может быть рассмотрен прием высоких доз икозапента-этила (2 г дважды в день) в комбинации со статинами.	Ilb	B

Сокращения: СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

рован СД2, и соотношение польза/риск для комбинации АСК/ривароксабан и монотерапии АСК было сопоставимым в обеих подгруппах [15].

Как уже было отмечено, статины остаются основным препаратом для лечения гиперлипидемии у пациентов с СД2 [16]. В дополнение к статинам, а в случае их доказанной непереносимости в качестве монотерапии, может применяться эзетимиб или ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9), что способствует дальнейшему снижению ХС ЛНП у пациентов с СД2, снижая ССС и сердечно-сосудистую смертность. Доза статинов у пациентов с СД2 без АССЗ и без поражения органов-мишеней считается адекватной при условии достижения уровня ЛНП в крови <1,8 ммоль/л или его снижения на 50%, если исходное значение содержания ЛНП в крови составляет 1,8–2,6 ммоль/л [6]. Все больные ИБС, в т.ч. в сочетании с СД2, относятся к категории очень высокого ССР и должны принимать максимально переносимые дозы статинов с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП в крови <1,4 ммоль/л и его снижения на 50% от исходного уровня [1, 5]. Подробно цели и методы лечения больных СД2 в зависимости от уровня ССР приведены в таблице 1.

Лечение статинами ассоциировано с развитием новых случаев СД: при снижении уровня ХС ЛНП при приеме статинов на каждые 40 ммоль/л (мг/дл) вероятность развития СД повышается на 10%. Риск развития новых случаев СД2 повышается с возрастом и у лиц, у которых исходно повышен риск развития СД2 [6]. Тем не менее благоприятные сердечно-сосудистые эффекты существенно превышают эти

риски терапии статинами, что было показано и в популяции пациентов низкого ССР [16].

При выборе лечения больных со стабильной ИБС в сочетании с СД2 не рекомендуется применять препараты, негативно влияющие на углеводный обмен [6]. Препараты, применимые во всех случаях: ранолазин, ивабрадин, верапамил, дилтиазем, нитраты длительного действия. Требуется особое внимание уделить разделу, посвященному использованию бета-адреноблокаторов (β-АБ). При стабильной ИБС β-АБ эффективны в отношении снижения стенокардии напряжения и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда при улучшении переносимости физических нагрузок [17]. Результаты проспективного обсервационного исследования, а также *post hoc* анализ исследования ACCORD поставили под сомнение длительное применение β-АБ пациентами с СД2 ввиду предположения об увеличении общей смертности среди пациентов с СД2, получающих β-АБ [18]. Необходимо проведение дальнейших исследований в этой области. Однако после перенесенного ИМ у пациентов с СН и фракцией выброса левого желудочка <40% применение β-АБ сопровождается благоприятными эффектами [19]. Карведилол, небиволол и лабеталол могут быть предпочтительными препаратами ввиду их способности улучшать чувствительность к инсулину и отсутствия отрицательного влияния на контроль гликемии [6].

Сахароснижающая терапия больных СД2 в контексте сердечно-сосудистой безопасности и преимуществ

Целый ряд положений, заявлений, экспертных писем, аналитических статей, опубликованных в по-

Таблица 2

Рекомендации по сахароснижающей терапии у больных с СД2 и АССЗ для снижения ССР

Рекомендации	Класс	Уровень
иНГЛТ-2		
иНГЛТ-2 с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы ^а рекомендуются пациентам с СД2 и ССЗ для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного или целевого уровня HbA _{1c} и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов.	I	A
АргПП-1		
АргПП-1 с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы ^б рекомендуются пациентам с СД2 и АССЗ для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного или целевого уровня HbA _{1c} и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов.	I	A
Другие сахароснижающие препараты для снижения ССР		
Если необходим дополнительный контроль уровня глюкозы, следует рассмотреть возможность назначения метформина пациентам с СД2 и АССЗ.	IIa	C
Если необходим дополнительный контроль уровня глюкозы, пиоглитазон может быть рассмотрен у пациентов с СД2 и АССЗ без СН.	IIb	B
У пациентов с СД2 без ССЗ или тяжелой формой поражений органов мишеней ^с . Для пациентов с высоким или очень высоким риском может быть рассмотрено лечение метформином для снижения риска ССЗ.	IIb	C
У пациентов с СД2 без ССЗ или тяжелой формой поражений органов мишеней, но с расчетным 10-летним ССР ≥10% ^д , лечение иНГЛТ-2 или АргПП-1 может рассматриваться как средство снижения риска ССЗ.	IIb	C

Примечание: ^а — эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, ^б — лираглутид, семаглутид п.к., дулаглутид, эфпегленатид, ^с — определяется как рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² независимо от альбуминурии; или рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² и микроальбуминурия (отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи 30-300 мг/г; стадия A2); или протеинурия (отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи >300 мг/г; стадия A3); или наличие микро-сосудистых заболеваний по меньшей мере в трех различных локализациях (например: микроальбуминурия (стадия A2), плюс ретинопатия, плюс невропатия), ^д — определяется по шкале SCORE2-Diabetes.

Сокращения: АргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

следние годы, посвящен проблемам клинической инерции и призывает практикующих врачей не погружаться в мелкие разночтения документов ведущих мировых сообществ, в т.ч. ADA/EASD, и рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), касающихся, например, места метформина как препарата первой линии у пациентов с СД2 различного ССР, а сконцентрироваться на их общих чертах и глобальной концепции новых возможностей снижения бремени ССС путем назначения инновационных молекул [19, 20]. Принципы сахароснижающей терапии в контексте безопасности сердечно-сосудистых исходов представлены в таблице 2.

иНГЛТ-2 (глифлозины)
В 2013г Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат канаглифлозин для лечения взрослых пациентов с СД2. Он стал первым представителем нового класса пероральных иНГЛТ-2. Глюкозные транспортеры представляют собой большую группу мембранных белков, осуществляющих перенос глюкозы через мембрану клеток различных органов и тканей. НГЛТ-2 селективно экспрессируется в почках и отвечает за реабсорбцию 90% глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Оставшиеся 10% глюкозы из первичной мочи реабсорбируются посредством транспортеров глюкозы

1 типа (НГЛТ-1), находящихся дистальнее. У больных с СД2 повышенное содержание глюкозы в крови и моче увеличивает экспрессию и активность НГЛТ-2, емкость почечного транспорта глюкозы возрастает, а почечный порог глюкозы повышается. Таким образом, повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, способствующим поддержанию хронической гипергликемии при СД2. Глифлозины селективно ингибируют НГЛТ-2, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимальных почечных канальцев и повышению экскреции глюкозы с мочой.
Опубликованы результаты 5 исследований [21-25], оценивавших сердечно-сосудистые исходы, в которых изучались различные иНГЛТ-2: в EMPA-REG OUTCOME — эмпаглифлозин, в CANVAS Program (CANVAS, CANVAS-R) — канаглифлозин, в DECLARE-TIMI 58 — дапаглифлозин, в VERTIS CV — эртуглифлозин, в SOLOIST-WHF — сотаглифлозин. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, принимаемый в среднем в течение 3,1 года, приводил к значимому — на 14% — снижению риска развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [21]. Этот эффект был преимущественно обусловлен снижением сердечно-сосудистой смерти — на 38%, при этом расхождение кривых достижения

композитной конечной точки в группах эмпаглифлозина и плацебо регистрировалось рано — на втором месяце наблюдения. Зарегистрировано снижение частоты нефатальных ИМ на 13%. По результатам вторичного анализа, применение эмпаглифлозина сопровождалось снижением частоты госпитализаций вследствие СН на 35% с расхождением кривых в группах, получавших эмпаглифлозин и плацебо, практически сразу после начала лечения. Это дает основание предположить раннее влияние эмпаглифлозина на риск развития СН. Эмпаглифлозин также приводил к значимому снижению показателя общей смертности на 32% ($p < 0,0001$). Дополнительный анализ данных исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что преимущества в отношении смертности от сердечно-сосудистых причин наблюдались у пациентов во всех подгруппах, в частности, у больных с СН и без СН исходно, при этом пациенты без СН составили ~10% [21].

В исследовании CANVAS Program в течение 3,6 лет проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности канаглифлозина в добавлении к стандартной сахароснижающей терапии. На фоне приема канаглифлозина отмечено снижение на 14% трехкомпонентной первичной конечной точки MACE [22]. В связи со снижением массы тела и последующим увеличением чувствительности к инсулину, потеря массы тела, зарегистрированная при приеме канаглифлозина, рассматривается как фактор, способствующий улучшению гликемического контроля СД2. Прием канаглифлозина ассоциировался с увеличением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и снижением содержания триглицеридов по сравнению с приемом глимепирида [22].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 оценивались эффекты применения 10 мг дапаглифлозина 1 раз/сут. vs плацебо у пациентов с СД2 и АССЗ или множественными факторами ССР, а также у пациентов без атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Спустя в среднем 4,2 года наблюдения в группе дапаглифлозина были достигнуты предопределенные критерии не меньшей эффективности и безопасности [23]. В группе дапаглифлозина отмечена меньшая частота развития сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН. Преимущество дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций вследствие СН было сопоставимо в подгруппах пациентов с АССЗ и лиц только с множественными ФР. Метаанализ, объединивший данные трех исследований, позволяет сделать вывод о стойком благоприятном эффекте препарата в отношении снижения композитной точки, включающей госпитализации по поводу СН или фатальные ССС, а также прогрессирование патологии почек независимо от наличия ате-

росклеротического поражения сердечно-сосудистой системы или анамнеза СН. Сердечно-сосудистые преимущества применения иНГЛТ-2, по-видимому, не обусловлены сахароснижающим действием этого класса препаратов и отмечаются слишком рано, чтобы можно было объяснить их снижением массы тела. Снижение риска госпитализаций вследствие СН в группе активного лечения в 4 исследованиях свидетельствует о том, что наблюдаемые благоприятные эффекты могут быть следствием снижения риска развития событий, ассоциированных с СН. В частности, это могут быть влияния на гемодинамические параметры, например, снижение объема плазмы крови, прямое влияние на функцию и метаболизм сердца или другие сердечно-сосудистые эффекты, однако и поныне не удается четко определить ведущий кардиопротективный механизм [24]. Результаты этих исследований указывают на высокий потенциал класса иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, и в меньшей степени эртуглифлозин) в снижении ССР при их назначении у пациентов с СД2 [6].

АрГПП-1

АрГПП-1 являются инкретиновыми препаратами, которые помимо глюкозозависимой стимуляции продукции инсулина со снижением секреции глюкагона и подавлением высвобождения глюкозы из печени, воздействуют на ряд тканей-мишеней, включающих сердечно-сосудистую систему, головной мозг, желудочно-кишечный тракт, иммунную систему.

В состоявшихся исследованиях [26-30] изучена кардиоваскулярная безопасность следующих препаратов: ELIXA — ликсисенатид, LEADER — лираглутид, SUSTAIN-6 — семаглутид, REWIND — дулаглутид и HARMONY — албиглутид. АрГПП-1 являются достаточно хорошо изученной, но неоднородной группой препаратов в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2. Так, в исследованиях, которые выполнены на различных когортах больных СД2, четыре препарата показали снижение ССР. Применение лираглутида в течение 3,8 лет привело к снижению 3pMACE на 13%, а риска смерти от сердечно-сосудистых причин — на 22%. Ежедневное введение семаглутида, который имеет самую высокую гомологичность к нативному человеческому ГПП-1, в исследовании, которое длилось 2,1 года, продемонстрировало снижение 3pMACE на 26% по сравнению с плацебо; дулаглутид, применяемый 1 раз в неделю в течение 5,6 лет в когорте пациентов с СД2, имеющих в 69% случаев множественные ФР, приводил к значимому снижению числа событий первичной конечной точки на 12% в сопоставлении с плацебо; использование албиглутида в сравнении с плацебо аналогично снижало частоту достижения 3pMACE на 22% за 1,6 лет.

Полагают, что их благоприятное действие может быть обусловлено противовоспалительными и противотромботическими эффектами, зарегистрировано непосредственное влияние препаратов на сосуды и сердце [26–30]. При использовании этой группы препаратов отмечается небольшое снижение АД. Одним из основных достоинств этой группы препаратов является снижение массы тела на фоне их применения [30]. Согласно данным плацебо-контролируемых РКИ, все АргПП-1 нейтральны в отношении риска госпитализаций вследствие СН, что позволяет рассматривать их для пациентов с СД2 и сопутствующей СН [31].

Метформин

До последнего времени большинство экспертных международных сообществ рекомендовали использовать метформин в качестве первой линии сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, однако оптимальная тактика выбора препаратов на первом и/или втором этапе лечения по-прежнему обсуждается [32]. Антигипергликемический эффект метформина достигается за счет специфичного ингибирования комплекса-1 дыхательной цепи митохондрий, основной плейотропный эффект — активация АМФ-активируемой протеинкиназы [32]. Препарат можно комбинировать с любыми другими гипогликемическими средствами. Метформин снижает уровень гликированного гемоглобина так же эффективно, как препараты сульфонилмочевины (СМ), но без риска гипогликемии. Препарат оказывает антигипергликемическое действие у пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела или ожирением. В рамках исследования UKPDS, в котором сравнивали традиционное лечение с метформином у пациентов с СД2 и избыточной массой тела без ранее известных АССЗ, применение метформина сопровождалось снижением риска развития ИМ на 39%, смертельных исходов вследствие коронарных событий на 50% и инсульта на 41% за период наблюдения 10,7 года [33]. При продлении наблюдения на 8–10 лет метформин также снижал риск развития ИМ и увеличивал выживаемость в группе интенсивной терапии, включавшей применение и других препаратов. Наблюдательные исследования и результаты анализа баз данных позволяют сделать вывод, что длительное применение метформина улучшает сердечно-сосудистый прогноз [6].

Препараты СМ и меглитиниды

Препараты СМ более эффективны в отношении снижения ССР, чем одни только мероприятия по изменению образа жизни, но менее эффективны, по сравнению с метформином [6]. Применение препаратов СМ сопряжено с риском развития гипогликемии, и, начиная с 1960-х годов, продолжается дискуссия о безопасности применения препаратов СМ в отношении риска развития ССС. Однако в иссле-

довании CAROLINA, в котором проводилось сравнение ингибитора дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) линаглиптина vs препарата СМ глимиперида, при наблюдении в течение 6,2 лет оба препарата оказались сопоставимы по влиянию на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 [34].

Ингибиторы альфаглюкозидазы

Акарбоза не оказала влияния на риск развития трехкомпонентной конечной точки MACE у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и АССЗ в крупномасштабном проспективном 5-летнем исследовании ACE [35].

Тиазолидиндионы (глитазоны)

В настоящее время основным представителем этого класса является пиоглитазон, имеющий по сравнению с росиглитазоном более благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности [6, 20]. Гипогликемическое действие глитазонов заключается в селективной стимуляции ядерных γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ -PPAR), в меньшей степени — α -PPAR, что приводит к существенному повышению чувствительности к инсулину и торможению глюконеогенеза в печени. Кроме того, пиоглитазон оказывает заметное антиатерогенное действие, приводя к повышению ХС ЛВП, к снижению триглицеридов и ХС ЛНП, причем последние уменьшаются за счет мелких и плотных атерогенных частиц. Одновременно с этим снижается количество висцерального жира и продукция провоспалительных цитокинов и увеличивается поглощение свободных жирных кислот адипоцитами. Кроме того, глитазоны оказывают, пожалуй, самое значительное антигипертензивное действие из всех сахароснижающих препаратов. Так, через 12 мес. пиоглитазон демонстрирует устойчивое снижение систолического АД на 3–5 мм рт.ст., что обусловлено некоторым антагонистическим эффектом, который препарат оказывает на рецепторы к ангиотензину II. Кроме того, пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм регуляции АД и ночное снижение АД [36].

Подобные сахароснижающие, кардиотропные и метаболические эффекты проявились в значимом снижении вторичной конечной точки 3pMACE на 18% в исследовании PROACTIVE при применении пиоглитазона в течение 2,9 лет в когорте больных с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 5-летнем РКИ IRIS инсулинорезистентные (без СД2) пациенты после инсульта на фоне приема пиоглитазона характеризовались снижением относительного риска инсульта или ИМ (фатальных и нефатальных) на 24%. Вместе с тем крупномасштабное РКИ TOSCA.IT, в котором сравнивалась эффективность пиоглитазона и препаратов СМ, назначавшихся в дополнение к метформину, было прекращено досрочно из-за отсутствия различий [37]. Тщательное осмысление этих результатов и последующий мета-

анализ Zhou Y, et al. позволили сделать вывод, что кардиоваскулярные преимущества при применении пиоглитазона получают только пациенты при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку в исследовании TOSCA.IT только 11% пациентов имели АССЗ [38].

Необходимо отметить, что назначение пиоглитазона может определить увеличение веса по разным источникам от 2,30 до 4,25 кг в течение 1 года. Кроме адипогенеза, обусловленного, главным образом, увеличением подкожного жира (со снижением объема висцерального, как было изложено выше), увеличение массы тела может определять и задержка жидкости, вызываемая тиазолидиндином у 5-10% пациентов при применении дозы пиоглитазона >30 мг. Механизм появления отеков обусловлен периферической вазодилатацией и повышением инсулинстимулированной реабсорбции натрия в почках, приводящей к задержке жидкости и гиперволемии. В связи с этим пиоглитазон не следует использовать у пациентов с СД2 и симптомами СН, поскольку это может привести к клиническому ухудшению СН, но не ее развитию *de novo* [36].

Ингибиторы ДПП4

Результаты крупных клинических исследований с иДПП-4 оказались неоднозначными с точки зрения non-inferiority. Лишь ситаглиптин в сравнении с плацебо (исследование TECOS) у пациентов с СД2 и ИБС продемонстрировал одинаковую частоту госпитализаций по поводу СН как в группе пациентов с СД2, получавших исследуемый препарат, так и в группе плацебо [6]. К настоящему времени опубликованы результаты 5 крупномасштабных исследований о сердечно-сосудистых эффектах иДПП-4 у пациентов с СД2 с разным уровнем ССР: саксаглиптина (исследование SAVOR-TIMI 53), алоглиптина (исследование EXAMINE), ситаглиптина (исследование TECOS) и линаглиптина (исследование CARMELINA) и исследование CAROLINA [6]. В 4 из них подтверждена не меньшая эффективность и безопасность в отношении первичной комбинированной точки, включающей ССС, по сравнению с плацебо (назначали альтернативный сахароснижающий препарат с достижением сопоставимого уровня глюкозы крови). Однако применение ни одного из иДПП-4 не сопровождалось значительным улучшением прогноза в отношении ССС в этих популяциях, включавших пациентов с длительным анамнезом СД2 и АССЗ или сочетанными ФР АССЗ. В исследовании SAVOR-TIMI 53 применение саксаглиптина сопровождалось повышением риска госпитализаций в связи с СН, по сравнению с незначимым нарастанием при применении алоглиптина в исследовании EXAMINE. Не выявлено ухудшения течения СН ни при приеме ситаглиптина в исследовании TECOS, ни при приеме линаглиптина в исследовании CARMELINA [39].

Результаты анализа подгрупп в исследовании SAVOR-TIMI 53 послужили основанием полагать, что исходно высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида, предшествующая СН или хроническая болезнь почек у пациентов, получавших саксаглиптин, обуславливают более высокий риск госпитализации в связи с СН [6, 39].

Заключение

Препараты для лечения гипергликемии в целом могут быть разделены на 5 групп: (1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (метформин и пиоглитазон); (2) препараты, повышающие секрецию инсулина (инсулин, препараты СМ и меглитиниды); (3) инкретиномиметики (АрГПП-1, иДПП-4); (4) ингибиторы абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ингибиторы альфа-глюкозидаз) (акарбоза) и (5) ингибиторы обратного захвата глюкозы в почках (иНГЛТ-2).

1. В консенсусном докладе ADA/EASD, посвященном прецизионной медицине у пациентов с СД (2020), настоятельно рекомендовано выйти за рамки оценки эффективности сахароснижающих препаратов с позиций гликемического ответа и изучить предполагаемую пользу с точки зрения сердечно-сосудистых исходов, особенно новых препаратов, таких как АрГПП-1 и иНГЛТ2, с акцентом на конкретные подгруппы пациентов, в т.ч. пациентов с АССЗ.

2. Рекомендации ESC 2023г предлагают отдавать предпочтение сахароснижающим препаратам с доказанной пользой для сердечно-сосудистой системы (иНГЛТ2 и АрГПП1), за которыми следуют препараты с доказанной безопасностью для сердечно-сосудистой системы (метформин, пиоглитазон, иДПП-4 (ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин), глимепирид, гликлазид, инсулин гларгин, инсулин деглудек, эртуглифлозин, ликсисенатид, эксенатид (пролонгированного действия), семаглутид для приема внутрь), а не препаратам без доказанной пользы для сердечно-сосудистой системы или доказанной безопасности для сердечно-сосудистой системы.

3. Важно отметить, что рекомендации ESC 2023, обозначив "нейтральность" тиазолидиндионов, вступают в определенное противоречие с рекомендациями Американской диабетической ассоциации 2022, 2023, в соответствии с которыми тиазолидиндионы как препараты, продемонстрировавшие кардио-, и церебропротективные эффекты, рекомендуется назначать пациентам с АССЗ третьей линией после иНГЛТ-2 и/или АрГПП-1 в случае недостаточного гликемического контроля.

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

Литература/References

- Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-23. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-23. doi:10.14341/DM13035.
- Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes mellitus. 2016;19(2):104-12. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17.
- Sergienko IV, Ansheles AA, Khalimov YuSh, et al. Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus. Moscow: Izdatel'stvo "Pero". 2018. p. 68. (In Russ.) Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва: Издательство "Перо". 2018. с. 68. ISBN: 978-5-00122-645-1.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnoses and management of chronic coronary syndroms. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2023;44(39):4043-140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Circulation. 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
- Ametov AS, Pyanykh OP, Golodnikov II. Selected lectures of the XVIII World Congress on Insulin Resistance "Diabetes and cardiovascular diseases". Endocrinology: news, opinions, training. 2021;10(1):8-13. (In Russ.) Аметов А.С., Пьяных О.П., Голодников И.И. Избранные лекции XVIII Всемирного конгресса по инсулинорезистентности "Диабет и сердечно-сосудистые заболевания". Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):8-13. doi:10.33029/2304-9529-2021-10-1-8-13.
- Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. Diabetes Res Clin Practice. 2020;160:108008. doi:10.1016/j.diabres.2020.108008.
- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. Circulation. 1998;97(22):2202-12. doi:10.1161/01.cir.97.22.2202.
- Perepetch NB. Symptomatic pharmacotherapy of stable coronary heart disease: principles of fine tuning. Consilium Medicum. 2018;20(12):8-14. (In Russ.) Перепеч Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. Consilium Medicum. 2018;20(12):8-14. doi:10.26442/20751753.2018.12.000052.
- Ferrari R, Camici PG, Crea F, et al. Expert consensus document: a "diamond" approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 2018;15(2):120-32. doi:10.1038/nrcardio.2017.131.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2021 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes 2021;39(1):14-43. doi:10.2337/cd21-as01.
- Dasgupta A, Steinhilb SR, Bhatt DL, et al. CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance CHARISMA trial). Am J Cardiol. 2009;103:1359-63. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.342.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an inter-national, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5:e000438. doi:10.1136/bmjdc-2017-000438.
- Tsujiimoto T, Kajio H, Shapiro MF, et al. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. Mayo Clin Proc. 2018;93:409-18. doi:10.1016/j.mayocp.2017.11.019.
- Genuth S, Ismail-Beigi F. Clinical implications of the ACCORD trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):41-8. doi:10.1210/jc.2011-1679.
- Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43(7):1617-35. doi:10.2337/dci20-0022.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl. 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program collaborative group. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. Diabetes Obes Metab. 2017;19(7):926-35. doi:10.1111/dom.12924.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
- Cosentino F, Cannon Ch, Cherney DZ, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. Circulation. 2020;142(23):2205-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
- Szarek M, Bhatt DL, Steg PhG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized SOLOIST-WHF Trial. Ann Intern Med. 2021;174(8):1065-72. doi:10.7326/M21-0651.
- Muskiet MH, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):859-69. doi:10.1016/S2213-8587(18)30268-7.
- Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. Am Heart J. 2013;166(5):823-30.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.012.
- Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:73. doi:10.1186/s12933-019-0871-8.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al. HARMONY Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J. 2018;203:30-8. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.030.
- Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:653-62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- Verdecchia P, Murdolo G, Coiro S, et al. Therapy of Type 2 diabetes: more gliflozins and less metformin? Eur Heart J Suppl. 2023;25(Suppl.B):B171-B176. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad098.
- Adler AL. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. Diabet Med. 2008;25:41-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02498.x.
- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. The CAROLINA investigators: Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(12):1155-66. doi:10.1001/jama.2019.13772.
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. 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):877-86. doi:10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
- Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology from the perspective of its cardiorenoprotective properties. Medical advice. 2022;16(10):10-21. (In Russ.) Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диabetологии с позиции его кардиоренопротективных свойств. Медицинский совет. 2022;16(10):10-21. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21.
- 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):887-97. doi:10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
- Zhou Yu, Huang Ya, Ji Xi, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(5):dgz252. doi:10.1210/clinem/dgz252.
- Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Cardiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINagliptin (CARMELINA): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):39. doi:10.1186/s12933-018-0682-3.