

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Ю. Ш. Халимов,
М. В. Шестакова, С. А. Бойцов

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Ю. Ш. Халимов, М. В. Шестакова, С. А. Бойцов

УДК 616.379-008.64

ББК 54.15

К21

И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Ю. Ш. Халимов, М. В. Шестакова, С. А. Бойцов
К21 КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАР-НОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. – Москва: Издательство «Перо», 2018 – 68 с.

ISBN 978-5-00122-645-1

Учебно-методическое пособие содержит данные об этиологии сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний, о механизмах развития атеросклероза при СД. Продемонстрирована взаимосвязь СД и сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом. Представлена информация о необходимости не только достижения целевого уровня глюкозы и HbA1c, но в первую очередь, влияния на риски сердечно-сосудистых осложнений. В данном пособии подробно рассмотрена терапия как антигипергликемическими, так и кардиологическими препаратами. Читательское назначение: Данное учебное пособие предназначено для эндокринологов, кардиологов и врачей общей практики.

Сергиенко Игорь Владимирович, д. м. н., профессор, в. н. с. отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, директор Национального общества по изучению атеросклероза.

Аншелес Алексей Аркадьевич, д. м. н., с. н. с. отдела радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Халимов Юрий Шавкатович, д. м. н., профессор, начальник кафедры и клиники военной полевой терапии, заместитель главного терапевта министерства обороны РФ, заслуженный врач РФ, полковник медицинской службы.

Шестакова Марина Владимировна, д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заслуженный деятель науки.

Бойцов Сергей Анатольевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

УДК 616.379-008.64

ББК 54.15

ISBN 978-5-00122-645-1

© И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Ю. Ш. Халимов,
М. В. Шестакова, С. А. Бойцов, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Эпидемиология сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации	5
Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2.....	7
Дислипидемия и механизмы развития атеросклероза у пациентов с СД 2	10
Клиническая картина и данные инструментальных методов у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2	13
Сочетание СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний: экстремальный риск	17
Гиполипидемическая терапия при СД 2	22
Консервативная терапия стабильной ИБС на фоне СД 2	27
Медикаментозная терапия СД 2 в контексте сердечно-сосудистой безопасности	30
Особенности терапии пациентов с ОКС на фоне СД 2	47
Современные стратегии терапии СД 2 у пациентов с ССЗ	49
Заключение.....	53
Список литературы.....	54

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НbA1c	– гликированный гемоглобин	ОКС	– острый коронарный синдром
АГ	– артериальная гипертензия	ОР	– отношение рисков (hazard ratio)
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование	ОШ	– отношение шансов (odds ratio)
ББИМ	– безболевая ишемия миокарда	СД 2	– сахарный диабет 2 типа
БКК	– блокаторы кальциевых каналов	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II	ПСМ	– препараты сульфонилмочевины
аГПП-1	– агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ДИ	– доверительный интервал (95%)	ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
иДПП-4	– ингибитор дипептидил-пептидазы 4 типа	ТГ	– триглицериды
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХБП	– хроническая болезнь почек
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ИМ	– инфаркт миокарда	ХС Л(О)НП	– холестерин липопротеидов (очень) низкой плотности
ИМТ	– индекс массы тела	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЛПЛ	– липопротеидлипаза	эХС	– эфиры холестерина
НГЛТ-2	– натрий-глюкозный котранспортер 2 типа		
иНГЛТ-2	– ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа		

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к 2017 г. достигла 425 млн человек. По данным Международной диабетической федерации, к 2035 г. число пациентов с сахарным диабетом достигнет 592 млн человек, к 2040 г. – 642 млн [1]. В связи с быстрым ростом заболеваемости СД в 2011 г. была принята политическая декларация ООН, обращенная к национальным системам здравоохранения. Ее призыв заключался в создании многопрофильных стратегий в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения.

В Российской Федерации, по данным Федерального регистра сахарного диабета, численность больных СД на январь 2017 г. составляет 4,35 млн человек (3% населения), из них 4 млн (92%) приходится на сахарный диабет 2 типа (СД 2). Распространенность и смертность от СД 2 на 100 тыс. населения составляют 2637,17 и 60,29 человек соответственно [2]. Однако эти показатели учитывают только пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Предполагаемая численность больных СД 2, по данным крупного российского эпидемиологического исследования NATION, должна составлять не менее 8–9 млн [3].

Среди причин смертности пациентов с СД в РФ ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Существует прямая зависимость между длительностью СД и ССЗ. С другой стороны, пациенты с ССЗ находятся в группе риска по развитию СД 2. Фактически проблема поздней диагностики и позднего начала терапии СД у взрослых – это проблема недостаточного уровня кардиоваскулярной профилактики. Опаснейшими последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. В структуре причин смерти пациентов с СД 2 в 2016 г. первые места занимают хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (29,8%), нарушения мозгового кровообращения (12,2%), инфаркт миокарда (5,1%), острые сердечно-сосудистые события (2,4%) [2].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) является одной из важнейших проблем не только отечественного, но и мирового здравоохранения. Расходы на лечение СД и его осложнений в США в 2017 г. составили 327 млрд \$, из них 71% приходится на осложнения, связанные с атеросклерозом [4, 5]. По данным исследования ФОРСАЙТ-СД2, в РФ стоимость лечения СД 2 составляет более 7 тыс. \$ на 1 пациента в год, причем 53,5% от этой суммы составляют потери ВВП вследствие нетрудоспособности пациентов, 37,7% – прямые медицинские затраты, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, а на долю антигипергликемической терапии – всего 10% [6]. К сожалению, существенно снизить уровень смертности от ИБС у больных СД пока не удается ни в одной стране мира. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [7].

В РФ среди всех ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения (28% случаев) [8]. С возрастом распространенность ИБС и ее наиболее часто встречающейся формы, стенокардии, в общей популяции увеличивается, а гендерные различия в частоте нивелируются [9]. Кроме популяционных факторов риска ИБС (гиперлипидемия, гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по ССЗ и курение), пациенты с СД имеют еще и специфические факторы, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, микроальбуминурия, нарушение гемостаза.

Распространенность ИБС среди больных СД 2 в 2–4 раза превышает средний показатель в популяции и составляет около 70–80%. По данным крупного исследования INTERHEART, СД является одним из трех важнейших ФР возникновения ОИМ у мужчин среднего возраста (после нарушений липидного обмена и курения), более значимым, чем артериальная гипертензия (АГ) [10]. К 50-летнему возрасту почти у половины больных СД возникает по меньшей мере одно из осложнений ИБС: нестабильная стенокардия, ИМ, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма; быстрое развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11]. По данным регистра ПРОГНОЗ-ИБС, за 7,3 года наблюдения 504 больных с подтвержденным диагнозом «ИБС» относительный риск развития первичной конечной точки (случаи смерти от всех причин, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) при наличии СД повышался в 1,7, при наличии сочетания СД с артериальной гипертензией – в 2,4 раза [12].

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С СД 2

СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин. Это было установлено в таких ставших классическими исследованиях, как Фрамингемское исследование, MRFIT и Paris Prospective Study. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–5 раз превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и курение. Увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на фоне СД объясняется накоплением прочих факторов риска, развитием поражения миокарда (диабетическая кардиомиопатия), макро- и микрососудистыми осложнениями диабета. СД значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость: относительный риск ИБС возрастает в 2 раза, коронарной смерти – в 2,31 раза, нефатального ИМ – в 1,82 раза, ишемического инсульта – в 2,27 раза [13]. Все это указывает на наличие специфических, ассоциированных с СД факторов риска, требующих углубленного изучения и адекватной коррекции.

Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 является гипергликемия. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) сопровождается снижением риска специфических сосудистых осложнений СД. Наиболее значимым является исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982–1989 гг. с участием большой группы пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), в том числе подростков. Было показано улучшение гликемического контроля при переходе с традиционной на интенсивную схему инсулинотерапии, которое сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений [14]. Исследование EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Study), явившееся продолжением исследования DCCT, продемонстрировало, что через 4 года после перевода всех пациентов на интенсифицированную схему инсулинотерапии на фоне достижения одинакового в обеих группах подростков гликемического контроля риск прогрессирования ретинопатии оставался ниже в группе, которая первоначально получила интенсивное лечение [15]. Этот феномен получил название «положительная метаболическая память». Результаты этого исследования показали, что важно не только обеспечить снижение уровня глюкозы до целевых уровней, но

и не допустить гипогликемии, а также значительных колебаний уровня глюкозы в крови, поскольку все эти состояния инициируют в сосудах окислительный стресс, хроническое воспаление, дисфункцию эндотелия и играют важную роль в развитии диабетических осложнений [16].

Крупное клиническое исследование UKPDS (U. K. Prospective Diabetes Study) позволило определить наиболее значимые факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости): повышение уровня ХС ЛНП, АГ, курение, низкий уровень ХС ЛВП, повышение уровня HbA1c [17]. Так, снижение уровня HbA1c примерно на 1% у больных СД 2 приводило к уменьшению частоты развития ИМ на 14%, а общей летальности – на 21%. Напротив, повышение данного показателя на 1% способствовало увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости на 18% [18].

Вместе с тем исследования ACCORD, ADVANCE, VADT, включавшие пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с длительно протекающим СД 2, не продемонстрировали преимущества строгого контроля гликемии в отношении риска ССО у этой категории пациентов. Такой подход даже мог ухудшать прогноз этих пациентов, что определило в консенсусе ADA/EASD (2012) необходимость установления индивидуальных целевых значений гликемии у пациентов с СД 2, особенно тех из них, которые получают препараты, способные увеличивать частоту гипогликемий (ПСМ, инсулин).

Также показано, что при терапии СД 2 необходимо избегать высокой вариабельности уровня гликемии, которая может быть независимым предиктором усугубления коронарного атеросклероза и повышает вероятность развития желудочковых аритмий у пациентов с СД 2 [19].

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 в полной мере отражена в текущих российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению сахарного диабета [20]. Оценка факторов риска, влияющих на развитие ИБС при СД, включает следующие пункты:

- семейный анамнез: наличие ИБС у родственника 1-й линии женского пола моложе 65 лет или мужского пола моложе 55 лет;
- вес и перераспределение жира (ИМТ ≥ 30 кг/м²), абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин);
- уровень физической активности оценивается в настоящее время и в прошлом;
- дислипидемии, в том числе снижение уровня ХС ЛВП ($< 1,0$ ммоль/л) и повышение уровня ТГ ($> 2,3$ ммоль/л);
- артериальная гипертензия ($\geq 140/85$ мм рт. ст.);
- курение табака на текущий момент, в прошлом и его интенсивность;
- альбуминурия, уровень креатинина плазмы, СКФ, анализ мочи на альбу-

мин;

- возраст пациента на момент дебюта гипергликемии, наследственность по СД, сосудистые осложнения, уровень глюкозы плазмы натощак, уровень HbA1c [20].

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз, в сравнении с пациентами, не страдающими АГ [21]. При наличии АГ возможна стратификация общего сердечно-сосудистого риска: согласно рекомендациям ESH/ESC (2013), пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск [22]. При этом для дифференциальной оценки суммарного риска (высокий или очень высокий) у пациентов с СД рекомендуется учитывать наличие поражения органов-мишеней и/или прочих факторов риска [22]. Поскольку СД является «большим» фактором ССЗ, у этих пациентов оценка общего сердечно-сосудистого риска должна проводиться не реже 1 раза каждые 5 лет [23]. Шкала SCORE для стран с очень высоким риском является наиболее адаптированной для России моделью оценки риска сердечно-сосудистой смерти у лиц 40–65 лет без клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако все пациенты с СД 2 и часть пациентов с СД 1 относятся к группе лиц, для которых вычисление риска по шкале SCORE не производится, так как они исходно относятся к категории высокого или очень высокого риска и требуют немедленной коррекции факторов риска [23].

ДИСЛИПИДЕМИЯ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С СД 2

Снижение чувствительности клеток к инсулину (инсулинорезистентность), возникающее у пациентов с СД 2, сопряжено с нарушениями липидного профиля, в том числе с выраженным повышением уровня липидов в крови после приема пищи (алиментарная гиперлипидемия) [24, 25]. Характерной для СД 2 является так называемая «атерогенная триада»:

1. Высокий уровень ТГ;
2. Низкий уровень ХС ЛВП;
3. Наличие мелких и более плотных частиц ЛНП.

Эти нарушения липидного профиля являются довольно устойчивыми. На фоне изменения образа жизни и антигипергликемической терапии снижение уровня глюкозы сопровождается улучшением показателей ОХС и ХС ЛНП, но при этом, по разным данным, у 40–65% больных уровень ТГ будет сохраняться повышенным ($> 2,3$ ммоль/л) на фоне сниженного уровня ХС ЛВП (< 1 ммоль/л) [26, 27]. При этом важно отметить, что низкая концентрация ХС ЛВП является фактором резидуального риска – даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП риск ССО у пациентов с ХС ЛВП < 1.0 ммоль/л остается на 64% выше, чем у пациентов с ХС ЛВП $\geq 1,4$ ммоль/л [28].

Развитие «атерогенной триады» при СД 2 происходит следующим образом. В норме после еды концентрация инсулина в крови достаточно высока для подавления эндогенной продукции ЛОНП и липолиза из жировой ткани за счет подавления активности гормон-чувствительной липазы. Антилиполитическое действие инсулина способствует сохранению ТГ в жировой ткани и препятствует повышению концентрации СЖК в крови. Инсулинорезистентность приводит к каскаду протекающих параллельно патологических процессов, интенсивность которых к тому же возрастает после приема пищи:

- из тонкого кишечника в кровь поступает повышенное количество хиломикронов, содержащих аполипопротеид апоВ48;
- из-за недостаточного ингибирования липаз вследствие повышенного высвобождения СЖК из жировой ткани и снижения их потребления мышцами повышается концентрация СЖК в крови [29];
- при поступлении в печень избыток СЖК превращается в ТГ с последующим усиленным образованием ЛОНП и других частиц, содержащих апоВ100;
- при СД 2 активность липопротеидлипазы (ЛПЛ), отвечающей за расщепление богатых ТГ (ТГ-ЛП) хиломикронов и ЛОНП, снижена, что приводит

к неполному расщеплению ТГ-ЛП с образованием ЖК и мелких плотных атерогенных ремнантов ЛП [30];

- обмен ТГ на эфиры ХС между различными ЛП осуществляется посредством белка – переносчика эфиров ХС (СЕТР). В условиях снижения активности ЛПЛ время циркуляции в крови ЛП, насыщенных ТГ, возрастает, и равновесие обмена между ТГ и эфирами ХС нарушается в сторону большего насыщения ТГ как ЛНП, так и ЛВП [31];
- ЛВП, насыщенные ТГ, подвергаются ускоренному гидролизу печеночной липазой (ПЛ), в результате чего они становятся более мелкими и плотными (подклассы 3b, 3c), с меньшей протективной способностью и быстрым катаболизмом. В норме поддержание концентрации ЛВП в крови осуществляется путем их клубочковой фильтрации с последующей реабсорбцией эпителиальными клетками проксимальной части канальцев за счет комплекса кубилин-мегалин, распознающего апоА1 и осуществляющего эндоцитоз [32]. Однако диабетическая нефропатия при СД 2 обуславливает ухудшение фильтрационной функции почек, вследствие чего в канальцы попадает большее число ЛВП, прошедшее фильтрационный барьер из-за их меньшего размера. При этом уровень реабсорбции ЛВП также снижается, что обусловлено уменьшением экспрессии компонентов эндоцитарного аппарата канальцев [33]. В результате у больных СД 2 происходит повышенное выведение ЛВП с мочой, что сопровождается снижением их содержания в крови [34];
- ЛНП, насыщенные ТГ, также поступают в печень, где ТГ гидролизуются печеночной липазой (ПЛ), что приводит к образованию мелких плотных ЛНП-частиц. Поскольку такие ЛНП обеднены эфирами ХС, то уровень ХС ЛНП у больных диабетом может оказаться в пределах нормы даже при фактическом увеличении их количества и росте уровня апоВ. Кроме того, эти ЛНП значительно более атерогенны, что связано с их малыми размерами, позволяющими им легче проникать в сосудистую стенку через слой эндотелия. Повышенной проницаемости ЛНП в сосудистую стенку способствует также гипергликемия, поскольку гликозилированные ЛНП плохо распознаются рецепторами печени (Р-ЛНП) и медленнее выводятся из кровотока. Помимо этого, мелкие плотные ЛНП характеризуются повышенной окисляемостью (окЛНП), что усугубляется в условиях окислительного стресса, характерного для СД 2 [35];
- в интиме сосуда окЛНП приобретает способность связываться со сквенджер-рецепторами на поверхности макрофагов, которые в результате обогащения ХС превращаются в пенные клетки. Также окЛНП усиливают процесс апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК), уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки [36] (рис. 1, см. вкладку).

Таким образом, при СД 2 создаются условия для быстрого формирования особого типа атеросклеротических бляшек со сниженным содержанием ГМК, повышенным содержанием пенистых клеток и Т-лимфоцитов, большим эксцентрически расположенным липидным ядром под тонкой рыхлой фиброзной оболочкой. Разрывы таких нестабильных бляшек у больных СД 2 встречаются значительно чаще, чем у лиц без диабета. Этим объясняется развитие при СД 2 ранних и тяжелых осложнений ИБС даже при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий.

Механизмы атерогенеза при СД не полностью объясняются наличием диабетической дислипидемии. Наиболее важными нелипидными факторами развития атеросклероза при СД являются:

- окислительный стресс вследствие гиперпродукции реактивных форм кислорода;
- усиление синтеза супероксид-аниона в результате глюкозозависимой активации протеинкиназ С митохондрий;
- накопление в стенках сосуда конечных гликозилированных продуктов обмена;
- повышенное образование эндотелина в условиях гиперинсулинемии;
- апоптоз гладкомышечных клеток в стенке сосуда.

Совокупное воздействие указанных факторов приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, адгезии циркулирующих моноцитов к эндотелию и повышенной склонности к тромбообразованию [37, 38].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИБС И СД 2

Дислипидемии и АГ – наиболее значимые факторы риска развития ИБС и наиболее ранние проявления нарушений метаболизма у больных СД 2. К особенностям течения ИБС на фоне СД относится ее ранее возникновение, характерно многососудистое поражение и высокая частота атипичных и безболевых форм заболевания, что определяется не только недостаточной компенсацией углеводного обмена, но и продолжительностью диабета.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ), затрудняющая своевременную диагностику ИБС, в целом встречается у 2–5% населения, а у практически здоровых лиц, но имеющих факторы риска ИБС – в 15–20% случаев. У больных ИБС с СД «немая» ишемия миокарда наблюдается в 2–7 раз чаще, чем без СД, и диагностируется у 20–35% пациентов. ББИМ обусловлена развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, десимпатизацией миокарда, которая проявляется сниженным болевым ответом на происходящие в миокарде патологические процессы. Во время «немой» ишемии больные не испытывают болевых ощущений или же возникают неспецифические симптомы: частое сердцебиение, одышка, слабость, выраженная и резкая утомляемость при нагрузке, головокружение, тошнота, усиленное потоотделение. Такие симптомы часто ошибочно трактуются как проявление гипогликемического состояния, а диагностика ограничивается проведением экспресс-анализа уровня глюкозы в крови. Очевидно, что недостаточный объем диагностических мероприятий у этих пациентов приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или ХСН.

По данным исследования CODE-2, диабетические осложнения у больных СД 2 имеются у 59% больных, причем у 23% одновременно выявлялось два, а у 3% – три осложнения СД [39]. Особенности патогенеза ИБС у больных СД 2 отражаются в клинической картине заболевания, а большинство неблагоприятных эффектов СД реализуется через воздействие на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная патология была обнаружена у 43%, признаки цереброваскулярных заболеваний – у 12% пациентов с СД 2. Также установлено, что у лиц с диагностированным СД 2 риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. У больных СД 2 снижены вазодилатационный резерв и фибринолитическая активность, на фоне повышенной агрегационной способности тромбоцитов. Кроме того, выяв-

ляются значительные изменения эритроцитарного гемостаза (повышенная агрегация, агглютинация эритроцитов, увеличение плотности мазка крови), коррелирующие с тяжестью заболевания и нарушениями липидного обмена.

Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития ССЗ, в том числе острого коронарного синдрома. ИБС на фоне СД значительно чаще осложняется нестабильной стенокардией, ИМ, угрожающими нарушениями ритма сердца. Течение ИМ у пациентов с СД 2 более тяжелое, с большей вероятностью повторного инфаркта и развития недостаточности кровообращения. При этом, как было указано выше, снижение болевой чувствительности миокарда к острому повреждению приводит к более позднему обращению пациента, что влечет ухудшение прогноза. Известно, что ИМ при СД, особенно у пожилых больных, связан с высокой летальностью на госпитальном этапе. У пациентов с острым ИМ повышенная летальность ассоциирована с гликемией на этапе госпитализации $>8,0$ ммоль/л. При гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л значимо возрастает частота таких осложнений, как отек легких, фибрилляция желудочков, резко возрастает летальность. У больных СД 2, перенесших АКШ, высокая вариабельность гликемии связана с риском послеоперационных осложнений. Однако гипогликемия ($<4,5$ ммоль/л) и высокая ее вариабельность у пациентов с СД в течение года после перенесенного ИМ также значимо увеличивают риск неблагоприятных осложнений.

Нередко классические признаки стенокардии появляются у больных СД уже при наличии выраженного поражения коронарного русла. Поэтому пациентов, страдающих СД, следует более активно обследовать на наличие ИБС. Многим пациентам показано выполнение ряда инструментальных методов исследования. Холтеровское мониторирование ЭКГ является доступным и информативным способом выявления признаков ББИМ. Информативность метода возрастает при увеличении времени исследования до 48–72 часов. Специфичность инструментальных методов диагностики ББИМ увеличивается при их сочетании с некоторыми лабораторными тестами – исследованием уровня тропонинов, миоглобина и натрийуретических пептидов. Выполнение эхокардиографии сердца, перфузионной сцинтиграфии миокарда, в том числе в сочетании с функциональными нагрузочными пробами, особенно актуально при других сопутствующих факторах риска (АГ, ожирение, курение, гиперлипидемия и т. д.).

При наличии у больных СД характерной для ИБС симптоматики и/или положительного результата нагрузочной пробы показано проведение коронароангиографии (КАГ) для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда. По данным КАГ при ИБС на фоне СД часто выявляют диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков,

что делает затруднительным или нецелесообразным проведение баллонной ангиопластики и хирургической реваскуляризации миокарда (рис. 2). Такие характерные поражения сосудов развиваются уже на ранней стадии нарушений углеводного обмена и прогрессируют по мере развития основного заболевания. При этом у больных СД 2 нарушения углеводного обмена являются одним из основных факторов ухудшения способности к развитию коллатералей и их состоятельности – естественного компенсаторного механизма кровоснабжения, обеспечивающего его обходные пути и значительно лучшую выживаемость больных ИБС [40].

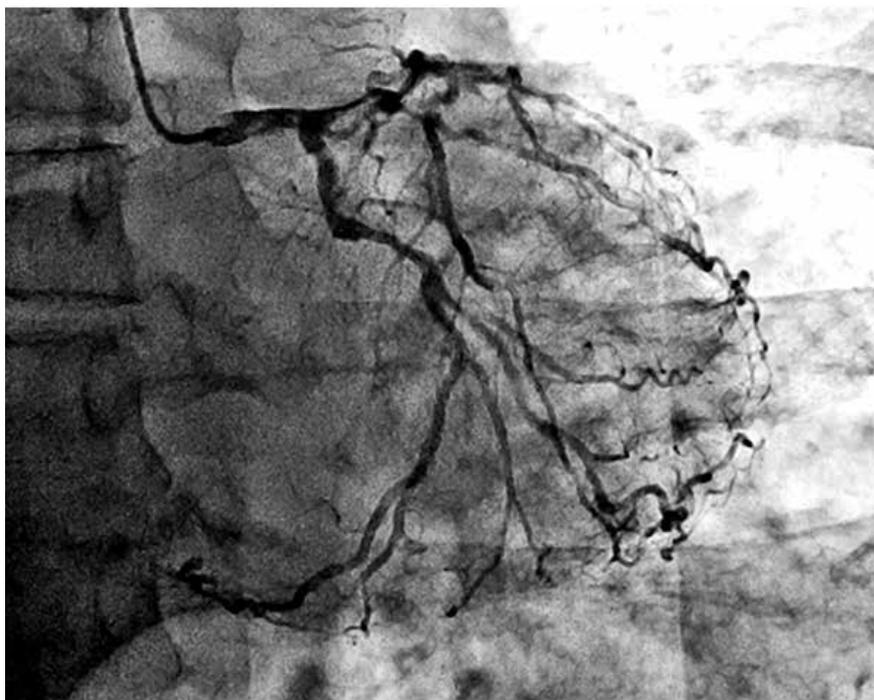


Рис. 2. Коронароангиографическая картина у пациента с СД 2. Диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков

Поражение микроциркуляторного русла у пациентов с СД приводит к нарушению клеточной перфузии миокарда, что подтверждается данными перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). У пациентов с СД отмечается диффузно-неравномерная (мозаичная) перфузия

миокарда с признаками усугубления этих нарушений при нагрузочной пробе (рис. 3, см. вкладку). При этом такая диффузная преходящая ишемия миокарда может являться субстратом ангинозных симптомов у пациента, и, как упоминалось выше, она может быть скомпенсирована лишь консервативными методами лечения.

СОЧЕТАНИЕ СД 2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЭКСТРЕМАЛЬНЫЙ РИСК

Как известно, категория очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний включает достаточно обширную категорию пациентов, среди которых имеются пациенты с наличием нескольких патологий, каждая из которых подпадает под данную категорию [41]. Несомненно, что их сочетание значительно увеличивает риск развития осложнений. К очень высокой категории риска можно отнести как пациента с ИБС, так и больного, у которого имеется сочетание ИБС с СД 2 и с недостаточностью кровообращения. Однако сердечно-сосудистый риск во втором случае несомненно значительно выше. Сочетание СД 2 с сердечно-сосудистым заболеванием значительно ухудшает прогноз. В связи с этим в последнее время в лечении СД 2 происходит переход от «глюкоцентрического» подхода к более глобальной тактике, ставящей основной целью снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [20]. Приобретают важность не столько абсолютные уровни глюкозы плазмы натощак и уровня HbA_{1c}, сколько безопасность используемых в конкретном случае препаратов и их способность снижать частоту ССО. В 2017 г. Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) предложены более жесткие целевые уровни ХС ЛНП. У больных очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП должен быть 1,5 ммоль/л или ниже [41].

С учетом имеющихся российских рекомендаций по коррекции нарушений липидного обмена и на основании ряда клинических исследований, описанных ниже, целесообразно следующее определение экстремального риска для российской популяции.

Экстремальный риск:

- сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л;
- сердечно-сосудистое осложнение (ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт) у мужчин моложе 55 лет или у женщины моложе 65 лет;
- сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, с СД 2 [42].

При этом к сердечно-сосудистым заболеваниям, вызванным атеросклерозом, следует относить ишемическую болезнь сердца, ишемический инсульт

или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемию нижних конечностей. Таким образом, с введением категории экстремального риска классификация категорий риска сердечно-сосудистых осложнений приобретает следующий вид, табл. 1.

Табл. 1. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом категории экстремального риска

Риск	Определение	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	<ul style="list-style-type: none"> – Сердечно-сосудистое осложнение¹ у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию² и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л – Сердечно-сосудистое осложнение¹ у мужчин моложе 55 лет или у женщин моложе 65 лет – Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания³, вызванного атеросклерозом, с СД 2 	$\leq 1,5$, оптимально $\leq 1,3$
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> – Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, ИМ, ОКС, ишемического инсульта – Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной АСБ любой локализации – СД с поражением органов-мишеней или с одним из ФР – ХБП с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) – 10-летний риск SCORE $\geq 10\%$ 	$\leq 1,5$
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> – Выраженный ФР, например, уровень ОХС > 8 ммоль/л – Большинство других пациентов с СД – Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) – 10-летний риск SCORE $\geq 5\%$ и $< 10\%$ 	$\leq 2,5$
Умеренный	– 10-летний риск SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	$\leq 3,0$
Низкий	– 10-летний риск SCORE $< 1\%$	

(ОКС – острый коронарный синдром, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФР – фактор риска, СКФ – скорость клубочковой фильтрации).

¹ ОКС, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт.

² Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

³ ИБС: стенокардия 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий ног, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

Как видно из таблицы, у пациентов экстремального риска требуется достигать целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,5$ ммоль/л. Однако имеются основания полагать, что ЦУ ХС ЛНП $\leq 1,3$ ммоль/л будет наилучший из возможного. В настоящий момент доказательная база по более низкому целевому уровню ХС ЛНП только формируется, что не позволяет рекомендовать его в качестве обязательного.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО РИСКА

- У пациентов данной группы обязательна коррекция факторов риска: артериальной гипертензии, гиподинамии, абдоминального ожирения, отказ от курения, использование средиземноморской или нордической диеты. Рекомендуется контроль уровня Лп(а), целевой уровень НbА1с составляет $< 7\%$.
- У пациентов с уровнем ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС ЛНП более 4,9 ммоль/л необходимо исключить наличие СГХС. С этой целью целесообразно использовать Голландские критерии. Кроме того, при подозрении на СГХС требуется проводить каскадный скрининг с обследованием родственников первой и второй линии [43]. При подозрении на семейный характер нарушения липидного обмена по возможности следует провести генетическое обследование пациента с использованием технологии NGS (Next Generation Sequences) для исключения мутации в генах, кодирующих выработку рецепторов ЛНП, белка – модулятора рецепторов ЛНП, apoВ, PCSK9. При обнаружении мутации в раках каскадного скрининга у родственников первой линии индексного больного следует выполнить генетический анализ по технологии SNP (Single Nucleotide Polymorphism).
- При выборе антигипертензивной терапии у больных экстремального риска целевой уровень должен быть $\leq 130/80$ мм рт. ст., но только в том случае, если достижение такого уровня АД возможно без значимых побочных эффектов гипотензивной терапии [44].
- Целевым уровнем ХС ЛНП у больного экстремального риска является уровень $\leq 1,5$ ммоль/л, оптимальным уровнем – $\leq 1,3$ ммоль/л. Его достижение предполагается за счет усиления гиполипидемической терапии, а именно: статинотерапии (аторвастатин или розувастатин) в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом, в ряде случаев в качестве третьего

компонента возможно сочетание с ингибиторами PCSK9. Достижение целевого уровня ХС ЛНП в данной группе пациентов является приоритетной задачей, поэтому необходимо использовать весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов. При изучении влияния статинов на время развития ССО по сравнению с плацебо показано, что время до расхождения кривых меньше в исследованиях со статинами, по сравнению с нестатиновыми липидснижающими препаратами: 10,3 против 20,0 месяцев. Среди исследований со статинами время расхождения короче в исследованиях с аторвастатином, по сравнению с другими статинами: 4,75 против 11,4 месяцев [45].

- Имеются данные, что, возможно, целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,3$ ммоль/л более предпочтителен у больных экстремального риска, однако доказательная база для такой рекомендации в настоящее время недостаточна.
- В случае сочетания экстремального риска с СД 2 в качестве антигипергликемической терапии наряду с метформином необходимо применение эмпаглифлозина и/или лираглутида. При сочетании СД 2 с ХСН предпочтение отдается эмпаглифлозину, при сочетании доказанного ССЗ с СД 2 – эмпаглифлозину или лираглутиду, при сочетании ССЗ, СД 2 и ожирения – лираглутиду.

В связи с тем, что первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания может быть сердечно-сосудистая смерть, крайне важно выявлять пациентов высоких градаций риска не только на этапе появления клинической симптоматики, но и до возникновения таких проявлений. Следует подчеркнуть, что опасность представляет не степень стеноза коронарной или сонной артерии, а состояние атеросклеротической бляшки. Однако на современном этапе развития кардиологии нет достоверных неинвазивных методов, позволяющих выявлять нестабильные АСБ. Поэтому крайне важно оценить категорию риска пациента для определения тактики лечения. Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений следует выделить 4 основных – гипертония, дислипидемия, курение, СД 2 или нарушение толерантности к глюкозе.

Для повышения эффективности борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями целесообразно внести следующие коррективы:

- пациенты с экстремальным риском должны консультироваться в федеральных кардиологических центрах;
- при наличии факторов риска или при подозрении на наличие сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, обязательно требуется определить категорию риска;
- при постановке диагноза «ИБС» следует руководствоваться данными инструментальных методов, подтверждающих наличие ишемии миокарда:

перфузионной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии. Выявлять ИБС при помощи ЭКГ в покое и суточного мониторирования ЭКГ нецелесообразно;

- при выявлении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) требуется, помимо рентгенографии грудной клетки и проведения эхокардиографии, измерять уровень натрийуретического пептида в крови. Это особенно актуально для больных с СН с сохраненной фракцией выброса;
- при наличии сердечно-сосудистого заболевания, вызванного атеросклерозом, назначение гиполипидемической терапии является обязательным, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП;
- пациентам с СД 2 назначение терапии статинами обязательно, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. При выборе противодиабетической терапии следует использовать препараты, снижающие риск сердечно-сосудистых осложнений;
- следует более широко использовать электрокардиостимуляторы, в том числе с функцией кардиовертеров-дефибрилляторов, в тех случаях, когда это соответствует требованиям рекомендаций [46].

Таким образом, введение дополнительной категории риска должно способствовать более пристальному вниманию к больным с экстремальным риском, к более жесткому и частому контролю у них показателей липидного профиля, HbA_{1c}, АД. У этой категории пациентов требуется пристальное внимание к коррекции факторов риска и комплаентности к назначенной терапии, более тщательный инструментальный контроль, в частности проведение дуплексного сканирования экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей. В случае наличия СД целесообразно ведение таких пациентов совместно кардиологом и эндокринологом.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СД 2

В патогенезе СД 2 значимую роль играет инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия, которая оказывает прямое атерогенное действие на сосудистую стенку, индуцирует активацию свертывающей системы крови и снижение фибринолитической активности. Следствием этого становится развитие дислипидемии, характерной особенностью которой оказывается высокий уровень ТГ. У пациентов с СД или высоким риском его развития нормализация липидного профиля не только значительно снижает вероятность ССО, но и способна уменьшать риск специфических диабетических микроангиопатий [47].

Лабораторная диагностика дислипидемии при СД 2 может представлять определенные сложности, поскольку высокий уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП приводят к искажению оценки уровня ХС ЛНП, рассчитанной по формуле Фридвальда. При уровне ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л вычисление уровня ХС ЛНП по этой формуле является некорректным и требуется прямое определение уровня ХС ЛНП. Альтернативным решением может быть определение уровня ХС, не связанного с ЛВП (ХС не-ЛВП), однако в текущие рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) этот подход не включен в связи с его малой распространенностью в РФ [41].

Статины – наиболее обоснованный выбор при проведении гиполипидемической терапии у больных СД 2. Эти препараты по результатам множества многоцентровых исследований доказали высокую эффективность не только в коррекции дислипидемий, но и значимом снижении риска ССО у этой категории больных.

В рамках первичной профилактики ССЗ первые значимые результаты по снижению риска ССО у больных СД 2 были получены в исследованиях ASCOT и CARDS. В рамках исследования ASCOT было включено 10 тыс. пациентов с АГ, в том числе 25% – с СД 2, изучались эффекты комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии, направленные на уменьшение риска ССО. Аторвастатин в дозе 10 мг/сут продемонстрировал достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 34%, риска ССО – на 23%, по сравнению с плацебо [48].

Дизайн исследования CARDS исходно подразумевал изучение роли статинов в предупреждении ССО у больных с СД 2. Оценивалось влияние терапии аторвастатином на конечные точки у 2238 больных с СД 2, без ИБС, с уровнем ХС ЛНП $< 4,14$ ммоль/л и ТГ $< 6,78$ ммоль/л. Исследование было прекращено досрочно ввиду доказанного явного преимущества терапии статинами у этой

категории больных: у пациентов, получавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, риск ССО снизился на 37% [49].

Далее, в исследованиях 4S, CARE, LIPID, TNT также участвовали большие группы пациентов с СД 2, но уже в рамках вторичной профилактики ССО. Во всех из них была показана достоверно меньшая частота ССО у больных СД, получавших терапию статинами. Наиболее значимым оказался результат одного из ранних исследований – 4S, в котором было выявлено снижение риска ССО у больных СД 2, принимавших симвастатин в дозе от 20 до 40 мг/сут, на 42%, по сравнению с группой плацебо. В дальнейшем в крупном исследовании HPS (Heart Protection Study) было изучено влияние длительного приема статинов на выживаемость больных с исходно высоким риском смерти от ИБС, при этом у значительной части пациентов был диагностирован сопутствующий СД 2. Применение статинов больными СД 2 без клинических признаков ИБС позволило снизить смертность от СС причин на 20%, частоту развития нефатального ИМ – на 37% [50]. Исследование HPS подтвердило высокую эффективность симвастатина для снижения риска ССО как для первичной, так и для вторичной профилактики. По данным метаанализа СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), эффективность статинов у больных СД не зависела от сердечно-сосудистого анамнеза, наличия факторов риска ССО (АГ, курение, ожирение, снижение функции почек, низкий уровень ХС ЛВП) или исходного уровня ХС ЛНП (кроме тех случаев, когда он был ниже 2,6 ммоль/л) [51]. Благодаря результатам данных исследований были внесены изменения в рекомендации по ведению больных СД 2: наличие диабета само по себе требует назначения статина [52].

Если положительные эффекты статинов, развивающиеся именно вследствие достижения гипохолестеринемии, требуют для своей реализации не менее 3–5 лет, то плейотропные эффекты этих препаратов развиваются быстро и оказывают разнообразное позитивное влияние [9]. Они заключаются в положительном влиянии статинов на функцию эндотелия, антиишемическом, антиоксидантном, противовоспалительном, антитромботическом действиях. С улучшением функции эндотелия связано заметное уменьшение тяжести и частоты эпизодов ишемии на фоне терапии статинами. Кроме того, статины обладают положительным влиянием на активацию макрофагов, клеточную пролиферацию, уменьшают апоптоз и электрическую гетерогенность миокарда, улучшают морфофункциональные характеристики левого желудочка и снижают жесткость сосудистой стенки [53]. Применение высоких доз статинов у больных ОКС при СД 2 уменьшает риск развития повторной стенокардии на 26%, в то время как реваскуляризация миокарда снижает риск повторных коронарных событий не более чем на 20%, устраняя обструкцию лишь одного участка коронарного русла [54].

В соответствии с текущими рекомендациями лечение больных с высоким и очень высоким риском ССЗ должно начинаться со средних доз статинов для достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,8 ммоль/л или снижения на 50% от исходного. Такое интенсивное снижение ХС ЛНП способен обеспечить аторвастатин в дозе 40 или 80 мг/сут или розувастатин в дозе 20 или 40 мг/сут [55]. По данным исследования STELLAR, в которое был включен 2431 пациент с дислипидемией, розувастатин продемонстрировал наибольшую эффективность в снижении уровня ХС ЛНП по сравнению с другими статинами: 6-недельная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут снизила уровень ХС ЛНП на 52% [56]. Через 10 лет после этого исследования эти результаты по-прежнему остаются актуальными [57].

Эзетимиб. В случае недостаточной эффективности высоких доз статинов в достижении целевого уровня ХС ЛНП у больных СД 2 возможно их использование в комбинированной терапии с добавлением эзетимиба – ингибитора абсорбции холестерина. Гипохолестеринемический эффект эзетимиба достигается за счет ингибирования переносчика экзогенного ХС, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки, что приводит к уменьшению запасов ХС в гепатоцитах, которые в ответ на развивающийся в клетке дефицит ХС увеличивают число рецепторов к ЛНП на своей поверхности, что и сопровождается снижением уровня ХС ЛНП в крови [58]. Метаанализ 27 исследований с общим числом больных более 21 тыс. показал, что добавление эзетимиба к статину способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛНП более чем на 23% [59]. В исследовании IMPROVE-IT было показано, что дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у больных высокого и очень высокого риска ниже уровня 1,4 ммоль/л при применении эзетимиба приводит к небольшому, но все же статистически достоверному снижению риска ССО и смерти [60, 61].

Фибраты. Учитывая особенности диабетической дислипидемии – высокий уровень ТГ и сниженное содержание ХС ЛВП, – в гиполипидемической терапии больных СД перспективным выглядит использование фибратов. В настоящее время в России для клинического применения доступен только фенофибрат. Механизм действия фибратов заключается в стимуляции внутриклеточных (ядерных) рецепторов PPAR- α , активация которых ведет к пролиферации пероксисом – специфических внутриклеточных органелл, регулирующих катаболизм жирных кислот, продукцию апоСIII и апоAI/AII. Конечным результатом такого взаимодействия является усиление липолиза частиц, богатых ТГ (ЛОНП, ХМ), и повышение синтеза апоА-содержащих липопротеидов. Поэтому фибраты эффективно снижают уровень ТГ и повышают уровень ХС ЛВП, а также умеренно снижают уровень ХС ЛНП [62]. Помимо собственно гиполипидемического действия, фибраты обладают дополнительным противовоспалительным действием и снижают уровень мочевой кислоты в плазме.

В одном из первых исследований фибратов (гемфиброзила), ННС, участвовали 135 больных СД 2. В группе гемфиброзила частота ССО была на 60% меньше, чем в группе плацебо, однако различие было недостоверным из-за малого размера выборки. В исследование VA-NIT был включен 2531 пациент с низким уровнем ХС ЛВП, треть пациентов имели СД 2. Уровень ТГ в ходе исследования был снижен на 31%, ОХС – на 4%, уровень ХС ЛВП увеличился на 6%, ХС ЛНП достоверно не изменился. К концу исследования отмечено достоверное снижение частоты СС смертности, нефатальных ИМ и инсультов (комбинированная конечная точка) на 24% ($p < 0,001$). Относительный риск ССО был снижен на 22%, общей смертности – на 11% [63].

Исследования FIELD и ACCORD с фенофибратом подтвердили возможность достоверного снижения риска ССО у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛВП. Так, в исследовании ACCORD, в которое были включены 5518 пациентов с СД, одна группа получала фенофибрат в комбинации с симвастатином, другая – симвастатин в комбинации с плацебо. Исследование длилось 7 лет и преследовало цель доказать, что комбинированная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД в большей степени, чем монотерапия симвастатином. У больных с уровнем ТГ $> 2,0$ ммоль/л (204 мг/дл) и уровнем ХС ЛВП $< 0,85$ ммоль/л (34 мг/дл) риск сердечно-сосудистых осложнений снизился на 31% [64]. Результаты исследования ACCORD послужили основанием рекомендовать фенофибрат в сочетании с симвастатином пациентам с СД 2 или метаболическим синдромом при уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л и уровне ХС ЛВП $< 0,8$ ммоль/л. Аналогичные результаты были получены и в исследовании FIELD, которое предшествовало исследованию ACCORD: фенофибрат на 24% снижал частоту развития нефатального ИМ и на 11% – частоту всех ССО. Частота некоронарной и общей смертности в исследуемых группах значимо не отличалась [65].

Помимо основного гиполипидемического действия, фенофибрат обладает плеiotропными эффектами, которые расширяют области его применения. Так, например, терапия фенофибратом сопровождается снижением уровней маркеров воспаления, включая С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также улучшением показателей гемостаза, включая снижение уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена [66, 67]. Важным свойством фенофибрата является его способность блокировать активность VEGF, в результате тормозится ангиогенез атеросклеротической бляшки, а также предотвращается васкуляризация сетчатки у пациентов с диабетической ретинопатией [68].

В исследовании FIELD были получены убедительные доказательства действия фенофибрата на микрососудистое русло у больных СД 2, заключающееся в торможении прогрессирования микрососудистых осложнений: сниже-

ние прогрессирования диабетической ретинопатии на 79%, снижение числа малых нетравматических ампутаций по причине диабетической полинейропатии на 47% и снижение микроальбуминурии на 15% [65]. Воздействие разных терапевтических стратегий на сосуды сетчатки у больных СД 2 изучалось в исследовании ACCORD-EYE. Оно включало 2856 пациентов с СД 2, в течение 4 лет в нем сравнивались результаты применения фенофибрата, интенсивного контроля глюкозы и артериального давления. В группе фенофибрата прогрессирование ретинопатии было снижено на 36,3%, в группе интенсивного гликемического контроля в меньше мере – на 30%, при этом в последней группе риск смерти от ССО был достоверно выше на 22% (5,0% против 4,0%), а риск тяжелой гипогликемии – выше в три раза (10,5% против 3,5% соответственно) [69]. Пациентов, принимавших участие в исследовании ACCORD-EYE, дополнительно наблюдали в течение 4 лет после завершения основного испытания и установили, что спустя длительное время у больных из группы интенсивного гликемического контроля сохраняется достоверно более низкий риск развития и прогрессирования диабетической ретинопатии, чем в группе стандартного лечения (5,8% против 12,7%) [70].

Таким образом, использование фибратов, наряду с применением статинов, является оправданным в лечении дислипидемий у больных СД 2. Основным показанием для добавления фенофибрата к терапии статинами у больных СД является гипертриглицеридемия, в особенности при ее сочетании с низким уровнем ХС ЛВП. При уровне ТГ < 4,5 ммоль/л статины назначаются как препарат первого выбора, а при сохранении выраженной ГТГ (выше 2,3 ммоль/л) к терапии добавляется фенофибрат. Если уровень ТГ превышает 4,5 ммоль/л, может быть оправдано одновременное назначение статина и фенофибрата. У больных с уровнем ТГ > 10 ммоль/л фибраты являются средством первой линии, в этих случаях они назначаются с целью предупреждения развития острого панкреатита.

Использование комбинированной гиполипидемической терапии определяет необходимость регулярного контроля безопасности проводимого лечения. При совместном использовании статинов и фибратов контроль активности креатинфосфокиназы (КФК) выполняется каждые 3 мес. первого года терапии, независимо от наличия жалоб на мышечную боль или слабость. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинина мониторируют каждые 6 мес.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИБС НА ФОНЕ СД 2

Цель терапии стабильной ИБС, в том числе и при сопутствующем СД, – устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий. В этой связи для устранения стенокардии используют короткодействующие нитраты в сочетании с β -блокаторами или негидропиридиновыми антагонистами кальция, в некоторых случаях – с пролонгированными нитратами, ивабрадином, никорандилом, ранолазином или триметазидином. С целью улучшения прогноза важным является изменение образа жизни и контроль факторов риска, назначение ацетилсалициловой кислоты (при ее непереносимости – клопидогрела), статина, в некоторых случаях – иАПФ и БРА.

Антиагреганты занимают ведущее место в терапии ИБС при консервативном подходе, а также при проведении ангиопластики или аортокоронарного шунтирования. Антитромбоцитарная терапия пациентам с СД 2 назначается по тем же показаниям, что и больным без нарушений углеводного обмена. Пациентам с СД и ИБС после чрескожных эндоваскулярных вмешательств, для снижения риска сердечно-сосудистых событий, показан аспирин, а в течение первых 12 месяцев после ОКС дополнительно назначается один из антиагрегантов – клопидогрел, тикагрелор или прасугрел [71, 72].

β -адреноблокаторы эффективны в улучшении прогноза после ИМ у пациентов с СД, в том числе у пациентов с СН, благодаря снижению вероятности реинфаркта, желудочковых аритмий и внезапной смерти [73]. Индивидуально подобранное лечение антиангинальными препаратами в случаях полного предупреждения ББИМ может в 5 и более раз снизить риск развития осложнений ИБС. Лечение β -адреноблокаторами пациентов с ИБС сопровождается в 59% случаев снижением частоты и в 69% случаев уменьшением продолжительности эпизодов безболевого ишемии миокарда. Оптимальный глюкометаболический профиль имеют β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами (например, карведилол, лабеталол, небиволол) [73]. Селективные β -блокаторы особенно показаны пациентам с кардиальной формой автономной диабетической нейропатии, кроме того, их применение связано с меньшим риском развития тяжелой гипогликемии [74].

Антагонисты кальция (АК) также эффективны в устранении симптомов ишемии, но в меньшей мере, чем β -блокаторы. Особенно это относится к короткодействующим дигидропиридинам (нифедипин), которые могут приводить к рефлекторной тахикардии, увеличению уровня катехоламинов, эпизодам периферической вазодилатации и проишемическому эффекту. При

ИБС рекомендуется применять недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) и дигидропиридины II (исрадипин, фелодипин и др.) и III (амлодипин, лацидипин и лерканидипин) поколений. Верапамил и дилтиазем более эффективны в предотвращении повторного инфаркта и смерти, они также могут применяться у пациентов без СН как альтернатива β -блокаторам в случае ограничения применения последних [73]. Верапамил повышает вариабельность ЧСС, что может быть полезно пациентам с кардиальной формой автономной диабетической нейропатии [74]. При этом дигидропиридиновые АК по способности расширять коронарные сосуды превосходят верапамил и дилтиазем. Кроме того, они практически не оказывают никакого влияния на вегетативный статус, метаболически нейтральны, что проявляется отсутствием влияния на пуриновый, углеводный, липидный и электролитный обмены, что дает им преимущества при выборе лекарственного средства для больных СД. В целом АК улучшают реологические свойства крови, снижают агрегацию тромбоцитов, тормозят прогрессирование атеросклероза благодаря улучшению эндотелиальной дисфункции (уменьшение влияния эндотелина-1 и улучшение эндотелийзависимого расслабления).

Ивабрадин – ингибитор ионных if -каналов, показан для лечения стабильной стенокардии и ИБС у пациентов с противопоказаниями или непереносимостью β -блокаторов либо в комбинации с β -блокаторами, если на их фоне сохраняются симптомы, или при ЧСС > 70 уд/мин, особенно при наличии дисфункции ЛЖ. Высокая ЧСС связана с ухудшением прогноза при СД, в связи с чем ивабрадин эффективен в предотвращении приступов стенокардии у этой категории пациентов.

Препараты **изосорбида мононитрата** обладают доказанным антиангинальным эффектом у пациентов с ИБС. Нитраты оказывают положительный эффект как при болевой, так и безболевой формах ишемии миокарда, не уступая по эффективности антагонистам кальция. Известно противоишемическое действие пролонгированных форм этих препаратов, что сопровождается сокращением продолжительности болевых и «немых» эпизодов ишемии миокарда.

Ингибиторы АПФ, помимо профилактики ремоделирования левого желудочка, обладают широким спектром позитивных эффектов и существенно снижают летальность больных ИБС. Их часто применяют как в первые сутки ОКС, так и в последующие дни. Особенно эффективны ингибиторы АПФ у больных с обширным некрозом миокарда, сниженной функциональной способностью левого желудочка (при ФВ ЛЖ $< 40\%$), симптомами ХСН и СД 2. Показана способность ингибиторов АПФ оказывать антиишемическое действие не только при болевой ишемии миокарда, но и при ББИМ. Лечение ИБС

ингибиторами АПФ у больных СД 2 следует продолжать как можно дольше, так как это обеспечивает улучшение прогноза не только за счет профилактики прогрессирования ХСН, но и вследствие уменьшения вероятности развития повторного ИМ.

Триметазидин – антиишемический препарат, миокардиальный цитопротектор, модулирующий метаболизм клеток, подвергшихся ишемии. Таким образом, он способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизированного миокарда. Триметазидин в стандартной дозе обладает такой же антиангинальной эффективностью, как и пропранолол в дозе 60 мг/сут [72]. Способность триметазида усиливать антиангинальную эффективность β -адреноблокаторов, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией и при сочетании ее с СД через 4 недели лечения, продемонстрирована в исследованиях TRIMPOL и TRIMPOL-1 [75]. У пациентов с СД 2 триметазидин уменьшает потребность в нитратах, улучшает показатели теста с физической нагрузкой и качества жизни [76]. В некоторых исследованиях показана способность триметазида у пациентов с СД дополнительно улучшать показатели HbA1c и гликемии [72]. Применение триметазида у пациентов с СД 2, получающих тромболитическую терапию по поводу ОКС с подъемом сегмента ST, было связано с меньшей выраженностью повреждения миокарда, более ранней успешной реперфузией, улучшением фракции выброса и меньшим количеством кардиальных побочных эффектов [77]. В небольшом клиническом исследовании пациентов с ИБС и СД 2 применение триметазида позволило улучшить микровольтажную альтернацию зубца T (маркер электрической нестабильности миокарда) [78]. В группе пациентов пожилого возраста с СД и многососудистым поражением коронарного русла, перенесших имплантацию стента с лекарственным покрытием, применение триметазида в комплексной терапии в течение двухлетнего периода наблюдения позволило значимо снизить частоту и степень тяжести стенокардии, в том числе безболевого формы, улучшить выживаемость пациентов с сохранением относительной стабильности структуры и функции левого желудочка в сравнении с группой контроля [76].

Ранолазин – ингибитор позднего натриевого тока, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами [72]. По результатам исследования TERISA, у пациентов с СД 2 ранолазин уменьшает частоту приступов стенокардии на фоне одного или двух антиангинальных препаратов, уменьшает частоту использования сублингвального нитроглицерина (эффекты наиболее выражены у пациентов с более высоким уровнем HbA1c) [72].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СД 2 В КОНТЕКСТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Помимо инсулина, на сегодняшний день в РФ зарегистрировано 8 классов неинсулиновых противодиабетических препаратов. Это средства не только с разным механизмом действия, но и с разным профилем сердечно-сосудистых эффектов (нейтральным, позитивным или негативным):

1. Бигуаниды: метформин;
2. Тиазолидиндионы/глитазоны: пиоглитазон, росиглитазон;
3. Ингибиторы α -глюкозидаз: акарбоза;
4. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ): гликлазид МВ, глибенкламид, глимепирид, гликвидон, глипизид;
5. Глиниды (меглитиниды): репаглинид, натеглинид;
6. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) (глиптины): ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин;
7. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1): эксенатид, лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид;
8. Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (глифлозины): эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин.

Сердечно-сосудистые эффекты в настоящее время являются важным фактором, определяющим возможности и позиции препарата в индивидуальной терапии СД 2. Оценке сердечно-сосудистой безопасности гипогликемических средств посвящено большое число исследований. Для персонализированного выбора целей терапии в настоящее время используют алгоритм, в котором уровень целевого HbA1c устанавливается в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [20]. К примеру, назначение препаратов инсулина, сульфонилмочевины (стимуляторов секреции инсулина), увеличивает риск возникновения гипогликемии, особенно среди пожилых пациентов, у которых они возникают тем чаще, чем ближе уровень гликемии к целевым цифрам.

Метформин в настоящее время рекомендован в качестве стартовой терапии СД 2 при отсутствии специфических противопоказаний. Его антигипергликемический эффект достигается за счет специфичного ингибирования комплекса-1 дыхательной цепи митохондрий, основной плейотропный эффект – активация АМФ-активируемой протеинкиназы [79]. Препарат

можно комбинировать с любыми другими гипогликемическими средствами [80]. Метформин снижает уровень HbA1c так же эффективно, как ПСМ, но без риска гипогликемии [81]. Препарат оказывает антигипергликемическое действие у пациентов как с нормальной, так и с избыточной массой тела или ожирением [80]. Метформин положительно влияет на целый ряд факторов риска ССЗ, включая липидный спектр, массу тела, АД, обладает кардио-, нефро-, гепатопротективными, противовоспалительными свойствами, механизмы которых не до конца изучены [82].

В исследовании UKPDS, включавшем 5102 пациента с СД 2, наблюдавшихся в течение 10 лет, были впервые показаны плейотропные сердечно-сосудистые эффекты метформина, применение которого позволило существенно снизить частоту ССО (в том числе ИМ – на 39%, инсульта – на 41%, всех осложнений, связанных с СД, – на 32%) и смертности у пациентов с СД 2 (смертности, сопряженной с СД, – на 42 %, от всех причин – на 36%) [83]. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе больных, получавших метформин, было продемонстрировано его благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы: отмечено снижение риска ИМ на 33%, общей смертности от всех причин – на 27% [84].

Результаты исследования PRESTO указывают на снижение у больных СД 2 на фоне терапии метформином относительного риска общего числа ССО на 20%, общей смертности – на 60%, ИМ – на 70%, реваскуляризации – на 20% [85]. Метформин также продемонстрировал протективные возможности в плане предотвращения инсульта (ОШ 0,54; ДИ 0,31–0,95) и в меньшей мере инфаркта (ОШ 0,77; ДИ 0,44–1,33) у пациентов с СД 2, находящихся на инсулинотерапии [86]. Кроме того, препарат показал способность достоверно снижать риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2 [87, 88]. Снижение риска СС смертности при терапии метформином превышает аналогичные показатели любых других антидиабетических средств и плацебо [89]. Результаты наиболее крупного метаанализа клинических исследований (2016) подтвердили позицию метформина в качестве препарата первого выбора при СД 2 на основе сочетания таких критериев, как доступность, высокая безопасность, хорошая переносимость, эффективность, нейтральное влияние на массу тела, низкий риск гипогликемий и благоприятный сердечно-сосудистый профиль [90]. Накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности использования метформина при лечении пациентов с СД 2 и ХСН I и II по NYHA. В исследовании, включавшем 8404 пациента с впервые выявленным СД 2 и впервые диагностированной ХСН, было показано, что использование метформина ассоциировалось с более низким риском смертности среди лиц, ранее не получавших противодиабетической терапии [91]. В другом исследовании, включавшем более 12 тыс. пациентов с СД 2, в течение 5 лет получавших

метформин, ПСМ и их комбинацию, было показано, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии ассоциируется с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД 2 по сравнению с ПСМ [92]. Таким образом, метформин безопасен для пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ и является у этой категории больных препаратом выбора. При этом у лиц с ИБС и стабильным течением ХСН метформин может быть использован только при условии сохраненной функции почек и печени. У пациентов с ХБП перед началом терапии метформином необходимо произвести расчет СКФ (по формуле MDRD или СКД-ЕРІ), допустимый нижний порог – 45 мл/мин/1,73 м². При значениях СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² начинать терапию метформином не рекомендуется, препарат следует отменить на период проведения рентгенконтрастного исследования, сроком на 48 ч. [93]. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² применение метформина противопоказано. У лиц с СД 2, получающих метформин при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², терапию данным препаратом следует отменить, а при снижении СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² необходимо оценить преимущества и риск продолжения лечения метформином [94].

Комбинации метформина и других противодиабетических препаратов.

Известно, что даже высокие дозы метформина во многих случаях не позволяют добиваться целевого уровня HbA_{1c}. В этом случае терапию осуществляют комбинацией двух гипогликемических препаратов, воздействующих на разные механизмы патогенеза СД 2. Наиболее рациональными комбинациями являются сочетание метформина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, в том числе инкретинов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1); ПСМ или глинидов, а также сочетание метформина, ингибиторов альфа-глюкозидазы и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), которые обеспечивают эффект независимо от секреции инсулина.

Наиболее частой комбинацией в лечении СД 2 остается сочетание метформина и ПСМ. В настоящее время в клинической практике преимущественно используются ПСМ второго (глибенкламид, гликлазид, глипизид, глимепирид) поколения. Наиболее частым нежелательным эффектом на фоне приема ПСМ является развитие гипогликемии. По данным крупного метаанализа 115 исследований, при использовании ПСМ относительный риск смерти от всех причин увеличивается в 1,22 раза по сравнению с другими противодиабетическими препаратами [95]. В отношении риска развития гипогликемий из всех ПСМ наибольшие опасения вызывает глибенкламид, в связи с чем ВОЗ в 2012 г. внесла данный препарат в список лекарств, не показанных лицам старше 60 лет [96], а инициативной группой Американского сообщества

по профилактике заболеваний почек (KDOQI) внесены ограничения приема глибенкламида при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [97]. Более безопасными считаются гликлазид МВ и глимепирид. Кроме β-клеток, ПСМ могут также связываться с АТФ-зависимыми К⁺-каналами кардиомиоцитов, что приводит к их закрытию и ингибированию протективных механизмов ишемического preconditionирования, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Этих эффектов лишен глимепирид, практически не оказывающий отрицательного влияния на коронарный кровоток и сосудистый тонус. Имеются данные о кардиопротективном действии глимепирида, его способности к нормализации липидного профиля, снижению содержания в крови малондальдегида (маркера перекисного окисления липидов), увеличению продукции NO эндотелием [98]. Тем не менее позиция сердечно-сосудистой безопасности ПСМ до настоящего времени не определена однозначно. По сравнению с метформином использование ПСМ ассоциируется с повышенным риском развития СН, особенно при высоких дозах, а также с повышением летальности при использовании во время инфаркта миокарда [99]. Комбинированная терапия ПСМ и инсулином длительного действия также может увеличивать риск инфаркта миокарда в сравнении с монотерапией инсулином [86]. Одним из вероятных механизмов отрицательного сердечно-сосудистого эффекта ПСМ, по-видимому, является нарушение механизма ишемического preconditionирования миокарда [99].

Тиазолидиндионы. В настоящее время основным представителем этого класса является пиоглитазон, имеющий по сравнению с росиглитазоном более благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности [100]. Гипогликемическое действие глитазонов заключается в селективной стимуляции ядерных γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (γ-PPAR), в меньшей степени – α-PPAR. Глитазоны модулируют транскрипцию генов, чувствительных к инсулину и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов в жировой, мышечной тканях и в печени [100]. Были продемонстрированы кардиопротективные свойства глитазонов, приводящие к значимому снижению риска смерти от всех причин, нефатального инфаркта и инсульта у пациентов с СД 2. Однако при этом отмечалось достоверное увеличение частоты возникновения СН, в том числе как требующей, так и не требующей госпитализации [101]. По современным представлениям, пиоглитазон не должен применяться у пациентов, имеющих любые проявления СН. При этом пиоглитазон – один из немногих препаратов, который может назначаться при тяжелой ХБП, с учетом возможных побочных эффектов (отеки, увеличение массы тела, усугубление степени сердечной недостаточности). Однако несмотря на данные исследования PROactive, допускающие использование

пиоглитазона при ХБП вплоть до V стадии, в текущих отечественных рекомендациях указана возможность его использования лишь при ХБП I–IV стадии [20].

Глифлозины – класс антигипергликемических препаратов, селективно ингибирующих натрий-глюкозный котранспортер типа 2 (НГЛТ-2). Глюкозные транспортеры представляют собой большую группу мембранных белков, осуществляющих перенос глюкозы через мембрану клеток различных органов и тканей. Натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (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-го типа (НГЛТ-1), находящихся дистальнее. У больных с СД 2 повышенное содержание глюкозы в крови и моче увеличивает экспрессию и активность НГЛТ-2, емкость почечного транспорта глюкозы возрастает, а почечный порог глюкозы повышается [102–104]. Таким образом, повышенная реабсорбция глюкозы в почках является важным патогенетическим механизмом, способствующим поддержанию хронической гипергликемии при СД 2. Глифлозины селективно ингибируют НГЛТ-2, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимальных почечных канальцев и повышению экскреции глюкозы с мочой (рис. 4, см. вкладку). Суточная глюкозурия увеличивается в среднем на 60–90 г глюкозы, что эквивалентно потере 240–320 ккал в сутки. Кроме того, дополнительно за счет осмотического механизма усиливается диурез в среднем на 380 мл в сутки [105].

Первые ингибиторы НГЛТ (флоризин, серглифлозин) были неселективными (блокировали как НГЛТ-2, так и НГЛТ-1), имели низкую биодоступность, и, несмотря на их гипогликемическую эффективность, не могли использоваться в клинической практике. Кроме того, ингибирование НГЛТ-1 нарушает абсорбцию экзогенной глюкозы в кишечнике, что приводит к выраженным побочным эффектам со стороны ЖКТ (диарее, мальабсорбции) [106]. Созданные впоследствии селективные ингибиторы НГЛТ-2, к которым относятся дапаглифлозин и эмпаглифлозин, оказались лишены этих побочных эффектов, их действие не зависит от дисфункции β -клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентности и длительности СД. Селективность дапаглифлозина к НГЛТ-2 в 1400 раз, эмпаглифлозина – в 2500–5000 раз выше, чем к НГЛТ-1 (кроме кишечника, этот тип экспрессируется в сердце, трахее, мозге, яичках и простате), и в 3500 раз в сравнении с НГЛТ-4 (этот тип экспрессируется в кишечнике, трахее, почках, печени, мозге, легких, матке, поджелудочной железе) [106].

Ингибиторы НГЛТ-2 вызывают значительное снижение уровня глюкозы в плазме как после приема пищи, так и натощак, среднее снижение HbA_{1c}

составляет 0,7% (по сравнению с плацебо), у лиц с более высокими исходными значениями данного показателя степень его снижения может достигать 1,0–1,5% и более. Действие иНГЛТ-2 сохраняется в течение продолжительного времени (нет эффекта ускользания), практически не повышает риски гипогликемии, так как не стимулирует секрецию инсулина и не подавляет синтез эндогенной глюкозы в печени. Несмотря на простой механизм действия, иНГЛТ-2 запускают каскад системных реакций и воздействуют на различные факторы, прогностически значимые в отношении почечной функции и факторов риска ССО. Так, увеличение экскреции глюкозы приводит к снижению уровня HbA_{1c}, потеря калорий приводит к снижению массы тела (преимущественно за счет висцерального жира) и уменьшению инсулинорезистентности, а умеренный осмотический диурез и натрийурез способствуют снижению АД без возрастания симпатической активности и ЧСС [107].

К другим эффектам глифлозинов относится уменьшение степени альбуминурии за счет снижения почечной гиперfiltrации и улучшения функции почечных канальцев, повышение (в среднем на 6–18%) секреции мочевой кислоты, снижение ригидности стенки артерий и сосудистого сопротивления, что сопровождается снижением пред- и постнагрузки на миокард [108].

Основные вопросы системной безопасности приема глифлозинов касаются немногочисленных случаев развития генитальной инфекции, преимущественно у женщин, и редких случаев кетоацидоза, в большинстве случаев у лиц с исходно выраженным нарушением секреции инсулина.

Эмпаглифлозин – первый пероральный антигипергликемический препарат, продемонстрировавший в крупном проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome (NCT01131676) не только безопасность, но и преимущества применения – уменьшение частоты ССО и улучшение исходов, связанных с СН, – у пациентов с СД 2 и установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высоким сердечно-сосудистым риском. Исследование EMPA-REG Outcome проводилось в 590 клинических центрах 42 стран и включало 7020 пациентов (71% из них – мужчины) с СД 2 и подтвержденными ССЗ, средняя длительность наблюдения составила более 3 лет. Пациенты были разделены на две группы и получали эмпаглифлозин или плацебо в добавление к стандартной терапии, включавшей препараты с доказанной способностью снижения частоты ССО. 95% обследованных пациентов получали антигипертензивные препараты (в том числе иАПФ/БРА – 81%, диуретики – 44%), 77% – статины, 9% – фибраты, 4% – эзетимиб, 89% – антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты. В качестве антигипергликемической терапии 74% пациентов получали метформин, 42% – ПСМ и 48% – инсулин. Средний возраст включенных в исследование

пациентов составил 63 года, ИМТ – 31 кг/м², 46% пациентов имели в анамнезе ИМ, 23% – инсульт, у 25% была выполнена АКШ, у 20% имелись заболевания периферических артерий, а у 10% – СН. У 57% пациентов длительность СД 2 превышала 10 лет, у 18% – < 5 лет. Первичная комбинированная конечная точка включала случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода (за исключением безболевого инфаркта миокарда) и инсульта без смертельного исхода (3P-MACE), вторичная комбинированная конечная точка включала, кроме этого, случаи госпитализации в связи с СН. Исследование продолжалось до наступления по крайней мере у 691 пациента событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки определению первичной конечной точки.

По итогам исследования EMPA-REG Outcome было продемонстрировано снижение частоты достижения первичной конечной точки 3P-MACE на 14% ($p = 0,038$). При этом результаты по каждому из компонентов комбинированной точки были различными: общая смертность снизилась на 32% ($p < 0,001$), сердечно-сосудистая смертность – на 38% ($p < 0,0001$), частота нефатального ИМ недостоверно снизилась на 13% ($p = 0,22$), частота нефатального инсульта, напротив, имела тенденцию к увеличению (на 24%, $p = 0,22$), а общая частота смерти от некардиальных причин имела лишь тенденцию к снижению (на 16%, $p = 0,29$). При этом снижение смертности в группе эмпаглифлозина наблюдалось на раннем этапе исследования (< 3 мес.) и было отмечено во всех подгруппах обследованных.

Частота случаев госпитализации по поводу СН снизилась на 35% (ОР 0,65; ДИ 0,50–0,85, $p = 0,002$), в том числе на 41% среди пациентов, не имеющих СН исходно (ОР 0,59; ДИ 0,43–0,82), и на 25% среди пациентов с СН, диагностированной исходно (ОР 0,75; ДИ 0,48–1,19). Частота госпитализаций или смертей в связи с СН снизилась на 39%, число новых случаев СН (по установленным в исследовании критериям СН, в частности, СН с ФВ ЛЖ < 35%) – на 30%; частота композитных исходов (госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков) – на 37% [109].

Также отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на почечные исходы: частота развития или прогрессирования нефропатии снизилась на 39%, удвоения креатинина сыворотки – на 46%, впервые выявленной макроальбуминурии – на 38%, инициации заместительной почечной терапии – на 55%. Помимо этого, в группе эмпаглифлозина снижение уровня HbA1c составило 0,5%, снижение массы тела – на 2 кг, систолического АД – на 4 мм рт. ст. Увеличения частоты гипогликемии, а также достоверного снижения СКФ на фоне приема эмпаглифлозина не отмечалось, тогда как частота случаев гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой (0,035%) и существенно не отличалась от показателей в группе плацебо.

Таким образом, исследование EMPA-REG Outcome продемонстрировало не только сердечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина, но и его отчетливые протективные кардиоваскулярные эффекты в виде уменьшения частоты развития ССО и улучшения показателей, характеризующих течение СН у пациентов с СД 2 [110]. Дальнейший метаанализ 8 проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (11 292 пациента с СД 2) продемонстрировал, что эмпаглифлозин ассоциирован со снижением риска трехкомпонентной (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный МИ), четырехкомпонентной (включающей дополнительно госпитализацию по поводу НС) комбинированной конечной точки у пациентов с СД 2 [111]. Все эти данные позволили добавить в инструкцию к препарату следующее показание: «снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистым заболеванием».

Аналогичное исследование CANVAS, посвященное оценке сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина, продемонстрировало схожее с эмпаглифлозином снижение частоты достижения 3P-MACE, однако не выявило достоверного снижения СС смертности и общей смертности, также в меньшей мере снижалась частота госпитализаций по поводу СН [112]. Кроме того, при лечении канаглифлозином было выявлено достоверное повышение случаев малых ампутаций нижних конечностей, а также переломов нижних конечностей, генез которых остается неизученным [113].

Результаты рандомизированных клинических исследований могут быть дополнены анализом исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики. Такой анализ имеет значительную валидность в плане оценки влияния антигипергликемических препаратов на клинические исходы и их профиль безопасности. С этой точки зрения представляют интерес данные двух крупных международных ретроспективных анализов баз данных пациентов с СД 2, начавших прием иНГЛТ-2, – CVD REAL и CVD REAL-2 [114, 115]. В данных исследованиях оценивалось влияние иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин) и других антигипергликемических препаратов на риски развития сердечно-сосудистых событий, в частности, на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и общую смертность (CVD REAL), а также, дополнительно, на частоту развития инфаркта миокарда и инсульта (CVD REAL 2) у пациентов с СД 2. Особенностью данных исследований являлось то, что в отличие от исследований EMPA-REG Outcome и CANVAS, в которых приняли участие преимущественно пациенты с подтвержденной сердечно-сосудистой патологией (99 и 65% соответственно), доля пациентов с ИБС атеросклеротического генеза в CVD-REAL и CVD-REAL 2 составила всего 13 и 27%, соответственно.

Результаты, полученные в исследовании CVD-REAL, в котором анализировались данные по клиническим исходам более 300 тыс. пациентов, свидетельствуют о том, что терапия пациентов с СД 2 с использованием препаратов класса иНГЛТ-2 сопровождается снижением относительного риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 39%, а риска развития смерти от любых причин – на 46% [114]. Более масштабное продолжение этого исследования (CVD-REAL 2) с участием более 400 тыс. пациентов показало, что инициация терапии иНГЛТ-2 в сравнении с другими антигипергликемическими препаратами была сопряжена со снижением относительного риска развития смерти от любых причин на 49%, риска госпитализации по поводу СН на 36%, риска развития нефатального ИМ или инсульта на 19 и 32%, соответственно [115]. Результаты исследований CVD-REAL и CVD-REAL 2 указывают на потенциал класса иНГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистых рисков при их назначении у пациентов с СД 2.

Ожидается завершение рандомизированного клинического исследования 3 фазы DECLARE-TIMI 58, в котором изучается влияние терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо на частоту сердечно-сосудистых исходов у более чем 17 тыс. пациентов с СД 2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями или только с множественными факторами сердечно-сосудистого риска (41,4 и 59,6%, соответственно). В отличие от исследований EMPA-REG Outcome и CANVAS, в исследовании DECLARE-TIMI 58 будут оцениваться две первичные конечные точки: комбинированная конечная точка ЗР-МАСЕ и комбинация сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН). Важным отличием дизайна DECLARE-TIMI 58 является включение широкой популяции пациентов с СД 2, характеризующихся разной степенью сердечно-сосудистого риска, что в большей степени отражает реальную клиническую практику, а также более длительный период наблюдения пациентов (в среднем 4,5 года) [116].

Инкретины в настоящее время, наряду с метформином, рассматривают как препараты первой линии в стартовой терапии СД, в том числе в комбинации с другими антигипергликемическими препаратами [20]. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками, подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона, снижает массу тела за счет жировой ткани, при помощи центральных механизмов, вызывающих подавление чувства голода и повышение расхода энергии. Фермент ДПП-4 расщепляет нативный ГПП-1, а его ингибиторы увеличивают продолжительность действия ГПП-1.

Рецепторы к ГПП-1, связанные с G-белком, помимо β -клеток поджелудочной железы, обнаружены также в нервной системе, эндотелиальных клетках, макрофагах, а также в кардиомиоцитах. В связи с этим предполагалось, что

воздействие агПП-1 на эти рецепторы может оказывать благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему, а ингибиторы ДПП-4 исследовались на предмет кардиопротективного эффекта. Так, эксенатид уменьшал утолщение интимы сосудов после их повреждения, вероятно, вследствие подавления PDGF-индуцированной пролиферации гладкомышечных клеток [117]. Были показаны эффекты иДПП-4, связанные с подавлением воспаления в сосудистой стенке, способствующего прогрессированию атеросклероза, уменьшению эндотелиальной дисфункции за счет увеличения высвобождения эндотелиальных прогениторных клеток, активацией ангиогенеза в зоне повреждения [118, 119].

В связи с изменением правил регистрации новых противодиабетических препаратов, принятых FDA в 2008 г., и потенциальной перспективностью лекарственных средств данного класса, был инициирован ряд крупных многоцентровых исследований с оценкой кардиоваскулярной безопасности инкретиновых препаратов. Их результаты демонстрируют различные эффекты инкретинов на риск ССО и смертности.

Агонисты рецепторов ГПП-1. К данному классу препаратов относятся эксенатид, ликсисенатид, дулаглутид, более перспективными являются лираглутид (Виктоза®) и семаглутид (Оземтик®).

Препарату ликсисенатид было посвящено исследование ELIXA, в котором был продемонстрирован нейтральный эффект на показатели сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД 2 и ОКС [120]. Эффективность, безопасность и переносимость дулаглутида были изучены в программе международных клинических исследований AWARD [121]. Монотерапия дулаглутидом, по данным AWARD-3, в большей мере снижала уровень HbA_{1c}, чем метформин (-0,78% в группе дулаглутида 1,5 мг/сут, -0,71% в группе дулаглутида 0,75 мг, -0,56% в группе метформина, $p < 0,025$) [122]. В 2018 г. ожидаются результаты долгосрочного исследования сердечно-сосудистой безопасности дулаглутида (REWIND).

Лираглутид выпускается в двух формах – Виктоза для лечения пациентов с СД 2 и Саксенда для лечения пациентов с ожирением. В 2016 г. опубликованы результаты исследования LEADER, посвященного эффективности и безопасности лираглутида. Данное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось в 410 центрах 32 стран и включало 9340 пациентов, из которых 4668 были рандомизированы в группу лираглутида, 4672 – в группу плацебо. Медиана длительности терапии лираглутидом или плацебо составила 3,5 года. У 81,3% включенных пациентов было установлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХБП III–V стадии. Исходно медиана длительности СД составила 12,8 года, среднее значение HbA_{1c} составило 8,7%. После двухнедельной вводной фазы с применением плацебо

пациенты случайным образом распределялись в соотношении 1:1 в группы, получавшие лираглутид в дозе 1,8 мг/сут (или в максимальной переносимой дозе) или плацебо, в виде подкожных инъекций один раз в сутки в дополнение к стандартному лечению. Основной комбинированной конечной точкой являлся ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, в том числе бессимптомный, нефатальный инсульт).

По итогам данного исследования, события первичной конечной точки имели место у меньшего числа пациентов в группе лираглутида (608/4668, 13,0%), чем в группе плацебо (694/4672, 14,9%) (ОР 0,87; ДИ 0,78–0,97; $p < 0,001$ для non-inferiority, $p = 0,01$ для superiority, рис. 5).

Частота сердечно-сосудистой смерти была ниже в группе лираглутида (4,7%), чем в группе плацебо (6,0%, ОР 0,78; ДИ 0,66–0,93; $p = 0,007$), общей смертности – 8,2 и 9,6%, соответственно, ОР 0,85; ДИ 0,74–0,97, $p = 0,02$. В целом было продемонстрировано снижение риска достижения первичной комбинированной конечной точки (ЗР-МАСЕ) на 13%, СС смерти – на 22%, композитной конечной точки (коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу СН) – на 20%, риска смерти от всех причин на 15%, увеличение времени до наступления микрососудистого события (нефропатии) на 22% [123]. Частота случаев инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода была ниже в группе лираглутида, чем в группе плацебо, хотя эта разница не была статистически достоверной. Динамика значений гликированного гемоглобина в группах также различалась, средняя разница между группой лираглутида и группой плацебо составила –0,40% (ДИ -0,45...–0,34) [123].

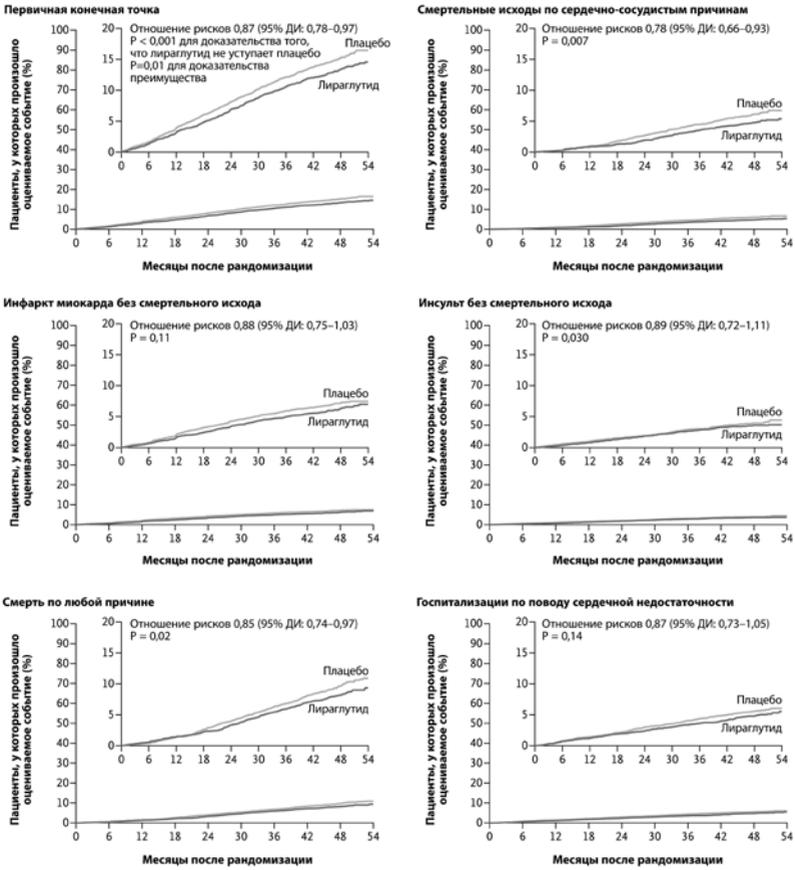


Рис. 5. Влияние терапии лираглутидом на конечные точки

Между группой лираглутида и группой плацебо через 36 месяцев отмечались значимые различия в динамике САД (на 1,2 мм рт. ст. ниже в группе лираглутида, ДИ 1,9–0,5) и ЧСС (на 3,0 уд/мин выше в группе лираглутида, ДИ 2,5–3,4). Частота комбинированного исхода, включавшего микрососудистые поражения почек или сетчатки, была ниже в группе лираглутида, чем в группе плацебо (ОР 0,84; ДИ 0,73–0,97, $p=0,02$), при этом разница определялась более низкой частотой случаев нефропатии в группе лираглутида (ОР 0,78; ДИ 0,67–0,92, $p=0,003$). Частота случаев ретинопатии была незначительно выше в группе лираглутида, чем в группе плацебо (ОР 1,15; ДИ 0,87–1,52; $p=0,33$). Общая частота доброкачественных или злокачественных новообразований в группе лираглутида и плацебо значимо не различалась, нежелательные явления, приводившие к прекращению приема исследуемой терапии, встречались чаще в группе лираглутида, чем в группе плацебо. Этот результат, по-видимому, обусловлен нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта, имевшими место в группе лираглутида.

В целом столь значимые результаты у больных СД 2 на фоне терапии лираглутидом позволили внести новое показание в инструкцию к препарату: «Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистым заболеванием».

Дальнейшим развитием аГПП-1 было создание пролонгированного препарата, который может вводиться 1 раз в неделю подкожно. Добавление лирина в 26-ю позицию лираглутида привело к появлению такого препарата, получившего название семаглутид. Препарат имеет 94% гомологичности с человеческим ГПП-1, но, в отличие от него, имеет продленный период полувыведения, что позволяет вводить его пациентам подкожно 1 раз в неделю. Основным механизмом длительного действия семаглутида является связывание с альбумином, что приводит к снижению выведения его почками и защищает от метаболического распада. Кроме того, семаглутид стабилен в отношении расщепления ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4). В настоящее время появилась первая пероральная форма семаглутида [124].

Влияние терапии семаглутидом на сердечно-сосудистые исходы изучалось в исследовании SUSTAIN-6. 3297 пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском были рандомизированы в группы семаглутида (0,5 или 1 мг 1 раз в неделю) или плацебо в дополнение к стандартной противодиабетической и сердечно-сосудистой терапии. У 83,0% включенных пациентов было установлено наличие сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХБП III–V стадии. Срок наблюдения составил 104 недели.

По результатам данного исследования, первичной конечной точки достигли 6,6% пациентов в группе семаглутида и 8,9% пациентов в группе плацебо (ОР 0,74; ДИ 0,58–0,95; $p < 0,001$ для non-inferiority, $p = 0,02$ для superiority,

рис. 6).

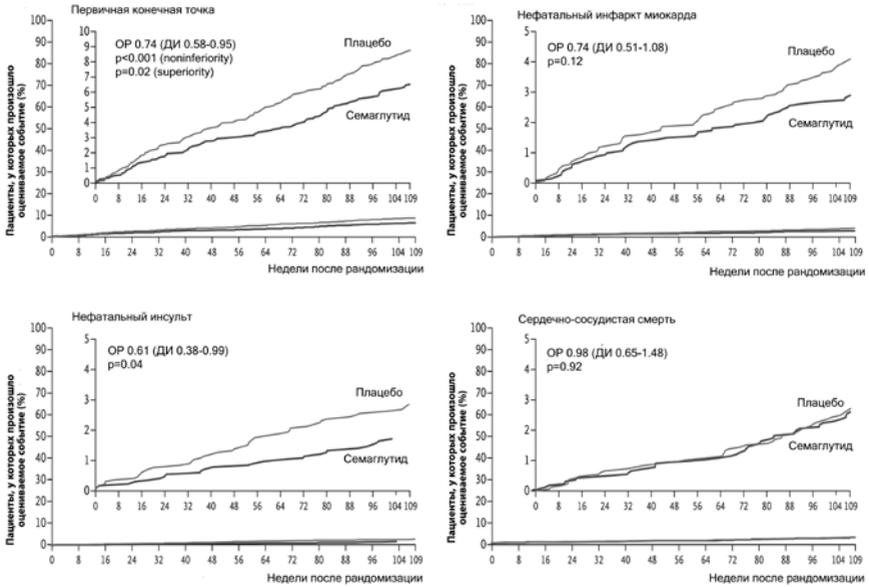


Рис. 6. Влияние терапии семаглутидом на конечные точки

Частота нефатального ИМ составила 2,9 и 3,9% (ОР 0,74; ДИ 0,51–1,08; $p = 0,12$), нефатального инсульта – 1,6 и 2,7% (ОР 0,61; ДИ 0,38–0,99; $p = 0,04$) соответственно. Сердечно-сосудистая смертность в исследуемых группах неразличалась. В группе семаглутида была ниже частота появления нефропатии или ухудшения имеющейся, однако оказалась выше частота ретинопатических осложнений. Основной причиной необходимости прекращения приема препарата, как и в случае с лираглутидом, оказались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом исследование SUSTAIN-6 выявило уменьшение риска 3P-MACE на фоне приема семаглутида на 26%, риска инсультов на 38%, при этом препарат не уменьшал частоту общей и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и госпитализации по поводу СН [125].

Между группой семаглутида (0,5 мг и 1 мг) и группой плацебо (0,5 мг и 1 мг) через 104 недели отмечались значимые различия в динамике HbA1c (-1,1%; -1,4%; -0,4%; -0,4% соответственно) и САД (-3,4; -5,4; -2,2; -2,8 мм рт. ст. соответственно) [125]. Семаглутид оказывает положительное действие на динамику

липидов плазмы крови в ответ на прием пищи. Так, помимо значительного снижения уровня глюкозы и глюкогона натощак, семаглутид ускоряет постпрандиальный метаболизм глюкозы и липидов, а также несколько задерживает раннее постпрандиальное опорожнение желудка, тем самым снижая скорость поступления глюкозы и липидов в кровь после еды. По сравнению с плацебо семаглутид снижает концентрации ТГ и ХС ЛОНП натощак на 12 и 21% соответственно. Величина постпрандиального увеличения концентрации триглицеридов и ХС ЛОНП в ответ на прием пищи с высоким содержанием жиров снизилась более чем на 40% [126].

Отдельно следует упомянуть дополнительные эффекты препаратов группы агПП-1, связанные со снижением массы тела. Современные успехи в профилактике и лечении ожирения во многом связаны с пониманием сложной структуры нейронных контуров в ядрах гипоталамуса, контролирующих потребление пищи и энергетический баланс. В частности, в дугообразном ядре гипоталамуса присутствуют две популяции нейронов, отвечающих за контроль калорий и расход энергии. Одна из них («голодные» нейроны) экспрессирует агути-подобный пептид (AgRP) и нейропептид Y, которые стимулируют аппетит, замедляют метаболизм и снижают расход энергии. Вторая («сытые» нейроны) экспрессирует анорексигенные нейропептиды проопиомеланокортин и кокаино-амфетамин-подобный пептид (POMC/CART). CART является внутренним психостимулятором, действующим на дофаминовую систему с активирующим, растормаживающим эффектом, он ускоряет метаболические процессы, подавляет аппетит, его рассматривают как эндогенный амфетамин. Эти структуры гипоталамуса, помимо интеграции сигналов от нейротрансмиттеров и гормонов, регулирующих энергетический гомеостаз, подвержены влиянию питательных веществ. Так, высокожировые диеты вызывают т.н. «гипоталамическое воспаление», с реактивной активацией и пролиферацией микроглии, развитием глиоза. Это, в свою очередь, увеличивает резистентность к анорексигенным гормонам лептину и инсулину, что способствует возникновению ожирения [127]. В этой связи необходимо подчеркнуть, что агПП-1, в особенности лираглутид, семаглутид, эксенатид и ликсисенатид, обладают комплексным эффектом, приводящим к снижению массы тела преимущественно за счет жировой ткани. Механизмы этого эффекта включают общее снижение аппетита, усиление сигналов насыщения и ослабление сигналов голода, улучшение контроля потребления пищи и снижение тяги к пище, снижение предпочтения к приему пищи с высоким содержанием жиров [128]. В результате 12 недель приема семаглутида продемонстрировано снижение потребления калорий на 18–35% во время трех последовательных приемов пищи [128]. За счет уменьшения массы тела снижается инсулинорезистентность,

что запускает положительную обратную связь. Кроме того, в исследованиях на животных было показано, что аГПП-1 поглощаются специфическими областями головного мозга и активируют нейроны, связанные с чувством сытости, подавляя нейроны, связанные с чувством голода, обладая комплексным действием на ось мозг – адипоцит [127]. По данным ряда сравнительных исследований, наибольшим потенциалом в снижении массы тела обладают лираглутид, ликсисенатид и семаглутид (рис. 7, см.вкладку).

Ингибиторы ДПП-4. Результаты крупных клинических исследований с иДПП-4 оказались неоднозначными с точки зрения non-inferiority. Лишь ситаглиптин (исследование TECOS) продемонстрировал нейтральный эффект на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД 2 и ИБС, с одинаковой частотой госпитализаций по поводу СН (3,1%) как в группе пациентов с СД 2, получавших исследуемый препарат, так и в группе плацебо [135]. В то же время у больных СД 2 на фоне приема алоглиптина (исследование EXAMINE) отмечалась тенденция к повышению (на 19%) частоты госпитализаций по поводу СН, с достоверным увеличением данного показателя на 76% в подгруппе пациентов, не имеющих в анамнезе СН, но с исходно более высоким уровнем pro-BNP [136]. Аналогичное исследование с саксаглиптином (SAVOR-TIMI 53) выявило у пациентов с СД 2 существенное повышение риска госпитализаций по поводу СН (на 27%), вне зависимости от возраста пациентов. Механизм обнаруженного негативного эффекта иДПП-4 на течение ХСН пока неизвестен, в связи с чем в настоящее время данный класс препаратов (за исключением ситаглиптина) у больных СД 2 с ХСН следует назначать с осторожностью [137].

Сравнение показателей снижения риска ССО в различных группах антигипергликемических препаратов приведено в табл. 2.

Таким образом, завершенные в настоящее время исследования сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов (EMPA-REG Outcome и CANVAS) продемонстрировали неоднородность данной группы препаратов по их влиянию на кардиоваскулярные риски и выживаемость пациентов с СД 2. Эмпаглифлозин оказался препаратом, который достоверно снижал риски сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечно-сосудистую, общую летальность, а также госпитализацию по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ССЗ в анамнезе (ИМ, инсульт, атеросклеротическое поражение артерий и т. д.), без увеличения частоты ампутаций нижних конечностей и риска переломов. Ожидаются результаты исследования DECLARE-TIMI 58, которые позволят оценить влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы в более широкой популяции пациентов с СД 2 с различным сердечно-сосудистым риском.

Табл. 2. Результаты основных исследований сердечно-сосудистой безопасности антигипергликемических препаратов [110, 112, 120, 123, 125, 135–137]

	иНГЛТ-2		аГПП-1			иДПП-4		
Исследова- ние	EMPA-REG	CANVAS	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR- TIMI 53	EXAMINE	TECOS
Препарат	Эмпагли- флозин	Кана- глифлозин	Ликсисе- натид	Лираглу- тид	Семаглу- тид	Сакса- глиптин	Ало- глиптин	Сита- глиптин
ЗР-МАСЕ	0,86* (0,74– 0,99)	0,86* (0,75– 0,97)	1,02 (0,89– 1,17)	0,87* (0,78– 0,97)	0,74* (0,58– 0,95)	1,0 (0,89– 1,12)	0,96 (*–1,16)	0,98 (0,89– 1,08)
СС смерть	0,62* (0,49– 0,77)	0,87 (0,72– 1,06)	0,98 (0,78– 1,22)	0,78* (0,66– 0,93)	0,98 (0,65– 1,48)	1,03 (0,87– 1,22)	0,79 (0,60– 1,04)	1,03 (0,89– 1,19)
Нефаталь- ный ИМ	0,87 (0,70– 1,09)	0,85 (0,69– 1,05)	1,03 (0,87– 1,22)	0,88 (0,75– 1,03)	0,74 (0,51– 1,08)	0,95 (0,80– 1,22)	1,08 (0,88– 1,33)	0,95 (0,81– 1,11)
Инсульт	1,24 (0,92– 1,67)	0,90 (0,71– 1,15)	1,12 (0,79– 1,58)	0,89 (0,72– 1,11)	0,61* (0,38– 0,99)	1,11 (0,88– 1,39)	0,91 (0,55– 1,50)	0,97 (0,79– 1,19)
Госпита- лизация с СН	0,65* (0,50– 0,85)	0,87* (0,75– 0,97)	0,96 (0,75– 1,23)	0,87 (0,73– 1,05)	1,11 (0,77– 1,61)	1,27* (1,07– 1,51)	1,19 (0,89– 1,58)	1,00 (0,83– 1,20)
Общая смерт- ность	0,68* (0,57– 0,82)	0,87 (0,74– 1,01)	0,94 (0,78– 1,13)	0,85* (0,74– 0,97)	1,05 (0,74– 1,50)	1,11 (0,96– 1,27)	0,88 (0,71– 1,09)	1,01 (0,90– 1,14)

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОКС НА ФОНЕ СД 2

Во время госпитализации пациентов с СД 2 по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) должно быть начато лечение иАПФ/БРА, с последующим продолжением приема препаратов данной группы пациентами с ФВ ЛЖ < 40%, АГ или ХБП. Также необходимо рассмотреть назначение иАПФ/БРА всем пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST и лицам, у которых СД 2 сочетается с ИБС [73].

Установлено, что на фоне острых сердечно-сосудистых событий, в т. ч. при ОКС, возрастает риск ухудшения гликемического контроля. Общепринятый целевой диапазон гликемии у больных ОКС окончательно не определен. По результатам клинических исследований для большинства больных обоснованы показатели гликемии перед едой в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л, а при наличии факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо повышение постпрандиального уровня глюкозы до 10 ммоль/л. Кроме того, следует избегать снижения глюкозы плазмы менее 6 ммоль/л [20].

Пероральная противодиабетическая терапия пациентов с СД и ОКС имеет некоторые особенности. Всем больным СД и ОКС противопоказаны тиазолидиндионы, которые могут приводить к задержке жидкости и ухудшению течения ХСН [20]. Считается, что в случае развития у пациента с СД 2 острого коронарного синдрома, ИМ, острой СН, выраженной декомпенсации ХСН, нестабильной стенокардии также должен быть отменен метформин, из-за предполагаемого повышения риска лактацидоза на фоне выраженной гипоксии [138].

Больные СД 2, у которых на этапе поступления в клинику признаки ОКС разрешаются, могут получать терапию ПСМ (гликлазид, глимепирид) при условии адекватного поддержания целевого диапазона гликемии без риска возникновения гипогликемии. Безопасность применения при ОКС аГПП-1 и иДПП-4 в настоящий момент до конца не исследована [20]. В метаанализе 21 исследования, включавшего более 14 тыс. стационарных пациентов, получавших инсулинотерапию на фоне таких острых состояний, как ИМ, инсульт, травмы головного мозга, или в период выполнения оперативных вмешательств, показано, что терапия инсулином при краткосрочном наблюдении не сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых событий, но и не приводила к увеличению общей и сердечно-сосудистой смертности [139].

При невозможности поддерживать целевой уровень гликемии или невозможности продолжать пероральную терапию в связи с тяжестью состояния либо при необходимости терапии кортикостероидами, проведения энтерального или парентерального питания пациенты, получающие пероральные гипогликемические препараты, должны быть переведены на инсулинотерапию [140]. Определены следующие показания для инсулинотерапии у больных СД и ОКС: СД 1 типа, стойкая гипергликемия при поступлении > 10 ммоль/л, диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние, терапия высокими дозами стероидов, парентеральное питание, общее тяжелое/критическое состояние, кардиогенный шок, выраженная застойная сердечная недостаточность, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотония, тяжелые нарушения сердечного ритма, любая степень нарушения сознания, периоперационный период, в том числе предстоящая в ближайшие часы хирургическая реваскуляризация коронарных артерий [20].

Таким образом, инсулинотерапию необходимо начинать при наличии персистирующей гипергликемии с минимальным уровнем глюкозы 10 ммоль/л и титровать до достижения избранного целевого диапазона в соответствии с общими правилами [141, 142]. В выборе препаратов инсулина следует отдавать предпочтение препаратам для внутривенного введения (инсулин короткого действия) и аналогам инсулина для подкожного введения соответственно выбранной тактике инсулинотерапии [141–143].

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ СД 2 У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

Результаты недавних крупных исследований, изложенные выше, привели к модификации мировых и отечественных рекомендаций, в частности, в отношении ингибиторов НЛГТ-2. В 2015 г. иНЛГТ-2 были включены в алгоритмы ААСЕ (American Association of Clinical Endocrinologists) в качестве предпочтительного класса для монотерапии, двойной и тройной терапии СД 2 [144]. В рекомендациях ESC по сердечно-сосудистой профилактике, диагностике и лечению острой и хронической СН, в разделе «Сахарный диабет» впервые упомянут представитель класса ингибиторов НЛГТ-2 эмпаглифлозин в следующей формулировке: «Рекомендуется раннее применение ингибитора НЛГТ-2 у пациентов с СД 2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). В отсутствие завершенных исследований других препаратов этой группы (на данный период времени) результаты, полученные на эмпаглифлозине, не могут считаться класс-эффектом в отношении сердечно-сосудистых событий» [23, 145]. В клинических рекомендациях Канадской ассоциации диабета (2016) отмечается, что «у пациентов с клинически подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых цели гликемического контроля не были достигнуты, иНЛГТ-2 эмпаглифлозин продемонстрировал преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов и должен быть добавлен к антигипергликемической терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности (класс А, уровень 1A)» [146].

По данным рекомендаций ADA 2018 г., метформин остается препаратом первой линии терапии, но при недостижении целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес. целесообразно рассмотреть добавление к терапии метформином одного из препаратов следующих классов: иДПП-4, аГПП-1, ПСМ, тиазолидиндионов, базального инсулина или иНЛГТ-2 [140].

С 2015 г. класс ингибиторов НЛГТ-2 включен в российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». В 8-м выпуске данных алгоритмов (2017) изменилось положение иНЛГТ-2 в схеме стратификации лечебной тактики в зависимости от уровня HbA_{1c}, которые в настоящее время рассматриваются как один из вариантов старта в виде моно- или комбинированной терапии в дебюте СД 2 наряду с метформином (в качестве приоритета), иГПП1 или иДПП4.

Кроме того, был сформулирован новый принцип персонализации терапии в зависимости от доминирующей клинической проблемы, к которым отнесены ССЗ атеросклеротического генеза, ХСН, ожирение и ХБП до стадии IIIA включительно [20]. Эмпаглифлозин является единственным (на сегодняшний день) из препаратов класса иНГЛТ-2, рекомендованным в качестве препарата выбора при любой из указанных выше клинических проблем у больных СД 2 (табл. 3).

Табл. 3. Персонализация выбора гипогликемических препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [20]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Подтвержденные сердечно-сосудистые заболевания ¹ (кроме СН)	иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин ²)		
аГПП-1 (лираглутид)	Метформин, ПСМ, иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2 ³ , глитазоны, акарбоза, инсулины	ПСМ (глибенкламид)	
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин ²)	Метформин, иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2 ³ , акарбоза, инсулины (осторожно на старте)	ПСМ (глибенкламид), глитазоны, иДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП I–IIIa (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м ²)	иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин ²), ПСМ (гликлазид МВ), аГПП-1 (лираглутид)	Метформин, ПСМ, глитазоны, иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2 ³ (дапаглифлозин не рекомендован при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²), инсулины, акарбоза	СМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)
ХБП IIIb–V (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ²)		иДПП-4, инсулины	ПСМ (глибенкламид), метформин, иНГЛТ-2, аГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²), глитазоны, акарбоза, иДПП-4 (гозоглиптин)
Ожирение	Метформин, аГПП-1, иНГЛТ-2	иДПП-4, акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта): ПСМ, глитазоны, инсулины

¹ Имеется в виду наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного или нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

² По данным исследования EMPA-REG Outcome.

³ Исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса иНГЛТ-2 продолжаются.

Эмпаглифлозин отличает пролонгированный период полувыведения (10–19 ч.), прием пищи не влияет на фармакокинетику. Возможность однократного применения препарата в сутки в дозе 10 или 25 мг независимо от приема пищи увеличивает комплаентность пациентов. Эмпаглифлозин может использоваться в комбинации с любым антигипергликемическим препаратом, кроме аГПП-1 (данное сочетание пока не внесено в инструкцию), включая инсулин. Дапаглифлозин – иНГЛТ-2, разрешенный к использованию в комбинации с аГПП-1.

Сводные рекомендации по тактике выбора гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек приведены в табл. 4.

Таким образом, у пациентов с СД 2 при наличии ССЗ допускается использование всех препаратов с доказанной кардиоваскулярной безопасностью. Однако для снижения количества ССО и улучшения прогноза больных СД 2 рекомендуется отдавать приоритет препаратам с подтвержденными сердечно-сосудистыми преимуществами. С учетом имеющихся доказательств благоприятного влияния эмпаглифлозина и лираглутида на ССО данные препараты следует рассматривать, наряду с метформином, в качестве первой линии терапии больных СД 2 высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. При наличии ХСН предпочтение отдается эмпаглифлозину. В конце 2018 г. ожидается публикация исследования DECLARE-TIMI 58 с дапаглифлозином.

Табл. 4. Тактика выбора гипогликемической терапии у пациентов с СД 2 в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы и функции почек на основании исследований эффективности, безопасности или экспертного соглашения. Адаптировано по [147] и [20]

Стадия ХБП	Сердечно-сосудистый статус			
	Норма или субклиническая дисфункция эндотелия	Диагностированный атеросклероз	ОКС	СН
I–II (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м ²)	Метформин ^a , Глифлозины ^g , аГПП-1 ^f , Пиоглитазон ^b , иДПП-4 ^{c-e} , Инсулин ^h , ПСМ ⁱ	Метформин, Эмпаглифлозин ^g Лираглутид ^f , Пиоглитазон ^b , иДПП-4 ^{c-e} , Инсулин ^h , Гликлазид ^k	Инсулин ^m , иДПП-4 ^e , аГПП-1 ^j	Инсулин ^m , иДПП-4 ^e , аГПП-1 ^j
IIIa (СКФ 45–59 мл/ мин/1,73 м ²)	Метформин, Эмпаглифлозин ^g Лираглутид ^f , Пиоглитазон ^{3b} иДПП-4 ^{2, c-e} , Инсулин ^h Гликлазид ^{2k}	Инсулин ^m , иДПП-4 ^e , аГПП-1 ^j		
IIIb (СКФ 30–44 мл/ мин/1,73 м ²)	иДПП-4 ^{2, c-e} , Лираглутид ^f , Пиоглитазон ^{3, b} , Инсулин ^h , Гликлазид ^{2, k}			
IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	иДПП-4 ² , Инсулин ² Пиоглитазон ³			
V (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)	иДПП-4 ² , Инсулин ²	иДПП-4 ² , Инсулин ²		

¹ Применять с осторожностью (риск гипогликемии).

² Уменьшить дозу (кроме линаглиптина) и мониторировать СКФ.

³ Применять при резистентности к инсулину.

⁴ Применять в настоящее время не рекомендуется.

^a UKPDS; ^b PROACTIVE; ^c SAVOIR; ^d TECOS; ^e EXAMINE; ^f LEADER; ^g EMPA-REG Outcome; ^h ORIGIN;

^j ELIXA; ^k ADVANCE; ^m DIGAMI I.

ЗАКЛУЧЕНИЕ

Установление значительной роли кардиолога в ведении больного СД 2 – это вопрос клинической необходимости. В глобальном докладе ВОЗ по сахарному диабету (2016) указывается, что для достижения лучших результатов усилия по наращиванию потенциала в области диагностики и лечения СД должны предприниматься в контексте комплексной борьбы с неинфекционными заболеваниями, в частности с объединением лечения СД и сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи кардиолог должен обладать достаточными знаниями в области профилактики, диагностики, лечения СД и его осложнений, в том числе знать не только известные эффекты основных классов противодиабетических препаратов, но и их плейотропные сердечно-сосудистые эффекты, а также возможности применения гиполипидемической и антигипертензивной терапии применительно к пациентам с СД 2.

Важнейшим условием современного лечения СД 2 является ранняя диагностика этого заболевания, так как увеличение продолжительности «нелеченного» диабета в значительной степени ухудшает прогноз больного. Кардиолог и терапевт часто являются врачами «первого контакта», выявляющими нарушения метаболизма глюкозы у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Известно, что около 30% пациентов, поступающих в специализированные клиники с диагнозом «ОКС», имеет нарушенную толерантность к глюкозе в анамнезе или недавно диагностированный СД. Кардиолог должен иметь глубокие знания и навыки по вопросам рационального питания, адекватной физической активности, коррекции таких факторов риска ССЗ, как курение, артериальная гипертензия и дислипидемия. В этой связи лечение пациента с СД 2, наряду с длительным поддержанием целевых показателей гликемии, должно быть направлено на управление прогнозом пациентов с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. № 2. С. 104–112.
4. American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018. 41(5): 917–928.
5. Hogan P., Dall T., Nikolov P., American Diabetes A. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003. 26(3): 917–932.
6. Дедов И.И., Калашиникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., Чеберда А.Е., et al. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 6. С. 403–419.
7. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001. 24(4): 683–689.
8. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., et al. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. 2013.
9. Сергиенко И.В., Анишлес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Москва. 2017.
10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004. 364(9438): 937–952.
11. Калашиникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. *Сахарный диабет*. 2014. Т. 17. № 3. С. 5–16.
12. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра ПРОГНОЗ-ИБС. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. Т. 11. № 6. С. 571–576.
13. Emerging Risk Factors C., Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010. 375(9733): 2215–2222.
14. Diabetes C., Complications Trial Research G., Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993. 329(14): 977–986.

15. White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010. 59(5): 1244–1253.
16. Su G., Mi S.H., Tao H., Li Z., Yang H.X., Zheng H., et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013. 36(4): 1026–1032.
17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998. 317(7160): 703–713.
18. Emerging Risk Factors C., Di Angelantonio E., Gao P., Khan H., Butterworth A.S., Wormser D., et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014. 311(12): 1225–1233.
19. Su G., Mi S., Tao H., Li Z., Yang H., Zheng H., et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011. 10: 19.
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–112.
21. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клинические рекомендации РКО, НОПР ПАЭ, РМОАГ, НОА, РНМОТ. *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 8. № 112. С. 7–37.
22. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013. 34(28): 2159–2219.
23. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016. 37(29): 2315–2381.
24. Pastromas S., Terzi A.B., Tousoulis D., Koulouris S. Postprandial lipemia: an under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2008. 126(1): 3–12.
25. Sniderman A.D., Lamarche B., Tilley J., Secombe D., Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002. 25(3): 579–582.
26. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005. 28(12): 2901–2907.
27. Scott R., O'Brien R., Fulcher G., Pardy C., D'Emden M., Tse D., et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009. 32(3): 493–498.
28. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007. 357(13): 1301–1310.

29. Krauss R.M., Siri P.W. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am.* 2004. 88(4): 897–909, x.
30. Adiels M., Olofsson S.O., Taskinen M.R., Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. 28(7): 1225–1236.
31. Solano M.P., Goldberg R.B. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev.* 2006. 14(3): 125–135.
32. Yang H., Fogo A.B., Kon V. Kidneys: key modulators of high-density lipoprotein levels and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016. 25(3): 174–179.
33. Figueira M.F., Castiglione R.C., de Lemos Barbosa C.M., Ornellas F.M., da Silva Feltran G., Morales M.M., et al. Diabetic rats present higher urinary loss of proteins and lower renal expression of megalin, cubilin, CLC-5, and CFTR. *Physiol Rep.* 2017. 5(13).
34. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001. 135(6): 447–459.
35. Krentz A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2003. 5 Suppl 1: S19–27.
36. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids.* 2010. 45(10): 907–914.
37. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J.* 2013. 34(31): 2436–2443.
38. Hink U., Li H., Mollnau H., Oelze M., Matheis E., Hartmann M., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res.* 2001. 88(2): E14–22.
39. Massi-Benedetti M., Board C.-A. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. *Diabetologia.* 2002. 45(7): S1–4.
40. Sasmaz H., Yilmaz M.B. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. *Angiology.* 2009. 60(2): 164–168.
41. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3. № 28. С. 5–23.
42. Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Затеищиков Д.А., Ежов М.В., с соавт. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018. № 4 (31).
43. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014. 171(3): 309–325.
44. de Boer I.H., Bakris G., Cannon C.P. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA.* 2018. 319(13): 1319–1320.
45. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2018.
46. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., Bordachar P., Boriani G., Breithardt O.A., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the

- Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013. 34(29): 2281–2329.
47. Hernandez-Ojeda J., Roman-Pintos L.M., Rodriguez-Carrizalez A.D., Troyo-Sanroman R., Cardona-Munoz E.G., Alatorre-Carranza Mdel P., et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014. 7: 401–407.
 48. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003. 361(9364): 1149–1158.
 49. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004. 364(9435): 685–696.
 50. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002. 360(9326): 7–22.
 51. Cholesterol Treatment Trialists C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010. 376(9753): 1670–1681.
 52. Haffner S.M., American Diabetes A. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004. 27 Suppl 1: S68–71.
 53. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: Statin therapy-Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010. 44(4): 241–251.
 54. Correale M., Abruzzese S., Greco C.A., Concilio M., Biase M.D., Brunetti N.D. Pleiotropic effects of statin in therapy in heart failure: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014. 12(6): 873–884.
 55. Robinson J.G., Stone N.J. The 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk: a new paradigm supported by more evidence. *Eur Heart J*. 2015. 36(31): 2110–2118.
 56. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E., McKenney J.M., Miller E., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003. 92(2): 152–160.
 57. Bener A., Dogan M., Barakat L., Al-Hamaq A.O. Comparison of Cost-Effectiveness, Safety, and Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin in Dyslipidemic Diabetic Patients With or Without Metabolic Syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2014. 5(3): 180–187.
 58. Сергиенко И.В. Ингибирование всасывания холестерина в энтероцитах. Атеросклероз и дислипидемии. 2012. (1): 37–47.
 59. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., Hanson M.E., Lowe R.S., Lin J., et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors

- associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012. 223(2): 251–261.
60. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., McCagg A., White J.A., Theroux P., et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015. 372(25): 2387–2397.
 61. Warraich H.J., Wong N.D., Rana J.S. Role for combination therapy in diabetic dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015. 17(5): 32.
 62. Balendiran G.K., Rath N., Kotheimer A., Miller C., Zeller M., Rath N.P. Biomolecular chemistry of isopropyl fibrates. *J Pharm Sci*. 2012. 101(4): 1555–1569.
 63. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., Fye C.L., Anderson J.W., Elam M.B., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999. 341(6): 410–418.
 64. Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R., 3rd, Leiter L.A., Linz P., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010. 362(17): 1563–1574.
 65. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366(9500): 1849–1861.
 66. Аметов А.С., Прудникова М.А. Нелипидные эффекты фенофибрата: акцент на сахарный диабет. *Сахарный диабет*. 2014. (4): 43–50.
 67. Kockx M., Gervois P.P., Poulain P., Derudas B., Peters J.M., Gonzalez F.J., et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Blood*. 1999. 93(9): 2991–2998.
 68. Salehi E., Khazaei M., Rashidi B. Role of fenofibrate in restoring angiogenesis in diabetic and control hind limb ischemic rats. *Gen Physiol Biophys*. 2012. 31(3): 255–260.
 69. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P., Lovato J.F., Perdue L.H., Greven C., et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014. 121(12): 2443–2451.
 70. Buckley L.F., Dixon D.L., Wohlford G.F.t., Wijesinghe D.S., Baker W.L., Van Tassell B.W. Effect of Intensive Blood Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Over 9 Years of Follow-Up: A Subgroup Analysis of High-Risk ACCORDION Trial Participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018.
 71. Cayla G., Silvain J., O'Connor S.A., Collet J.P., Montalescot G. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. *QJM*. 2012. 105(10): 935–948.
 72. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 111. № 7. С. 7–79.
 73. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 107. № 3. С. 7–61.
 74. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011. 27(7): 639–653.
 75. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydowski Z., et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999. 13(3): 217–222.

76. Xu X., Zhang W., Zhou Y., Zhao Y., Liu Y., Shi D., et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig.* 2014. 34(4): 251–258.
77. Shehata M. Cardioprotective Effects of Oral Trimetazidine in Diabetic Patients With Anterior Wall Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis. *Cardiol Res.* 2014. 5(2): 58–67.
78. Yaman M., Arslan U., Gumrukcuoglu H.A., Sahin M., Simsek H., Akdag S. Effects of Trimetazidine on T Wave Alternans in Stable Coronary Artery Disease. *Korean Circ J.* 2016. 46(3): 343–349.
79. Triggler C.R., Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014. 5(6): 245–268.
80. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2016 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2016. 22(1): 84–113.
81. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009. 32(1): 193–203.
82. Malin S.K., Nightingale J., Choi S.E., Chipkin S.R., Braun B. Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013. 21(1): 93–100.
83. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998. 352(9131): 854–865.
84. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008. 359(15): 1577–1589.
85. Kao J., Tobis J., McClelland R.L., Heaton M.R., Davis B.R., Holmes D.R., Jr., et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004. 93(11): 1347–1350, A1345.
86. Floyd J.S., Wiggins K.L., Christiansen M., Dublin S., Longstreth W.T., Smith N.L., et al. Case-control study of oral glucose-lowering drugs in combination with long-acting insulin and the risks of incident myocardial infarction and incident stroke. *Pharmacoevidenc. Drug Saf.* 2016. 25(2): 151–160.
87. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016. 37(38): 2893–2962.
88. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J., Liu J.R., Yu K.H., Kuo C.F., et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014. 13: 123.
89. Hemmingsen B., Schroll J.B., Wetterslev J., Gluud C., Vaag A., Sonne D.P., et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open.* 2014. 2(3): E162–175.

90. Maruthur N.M., Tseng E., Hutflless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z., et al. *Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis.* *Ann Intern Med.* 2016. 164(11): 740–751.
91. Evans J.M., Doney A.S., AlZadjali M.A., Ogston S.A., Petrie J.R., Morris A.D., et al. *Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus.* *Am J Cardiol.* 2010. 106(7): 1006–1010.
92. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. *Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure.* *Diabetes Care.* 2005. 28(10): 2345–2351.
93. Вершинина Е.О., Репин А.Н. *Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях.* *Сибирский медицинский журнал.* 2016. Т. 31. № 3. С. 61–67.
94. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* *Diabetes Care.* 2015. 38(1): 140–149.
95. Monami M., Genovese S., Mannucci E. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials.* *Diabetes Obes Metab.* 2013. 15(10): 938–953.
96. *Comparative Safety and Efficacy of Glibenclamide in the Elderly.* 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2011.
97. *National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update.* *Am J Kidney Dis.* 2012. 60(5): 850–886.
98. Ueba H., Kuroki M., Hashimoto S., Umemoto T., Yasu T., Ishikawa S.E., et al. *Glimepiride induces nitric oxide production in human coronary artery endothelial cells via a PI3-kinase-Akt dependent pathway.* *Atherosclerosis.* 2005. 183(1): 35–39.
99. Azimova K., San Juan Z., Mukherjee D. *Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs.* *Ochsner J.* 2014. 14(4): 616–632.
100. Zou C., Hu H. *Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk.* *Vasc Health Risk Manag.* 2013. 9: 429–433.
101. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., et al. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial.* *Lancet.* 2005. 366(9493): 1279–1289.
102. Gerich J.E. *Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications.* *Diabet Med.* 2010. 27(2): 136–142.
103. Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A. *Biology of human sodium glucose transporters.* *Physiol Rev.* 2011. 91(2): 733–794.
104. Hummel C.S., Lu C., Loo D.D., Hirayama B.A., Voss A.A., Wright E.M. *Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2.* *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011. 300(1): C14–21.
105. Rosenwasser R.F., Sultan S., Sutton D., Choksi R., Epstein B.J. *SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes.* *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013. 6: 453–467.
106. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., Himmelsbach F., Sauer A., Sharp D.E., et al. *Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors.* *Diabetes Obes Metab.* 2012. 14(1): 83–90.

107. Kovacs C.S., Seshiah V., Swallow R., Jones R., Rattunde H., Woerle H.J., et al. *Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial.* *Diabetes Obes Metab.* 2014. 16(2): 147–158.
108. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., Crowe S., Woerle H.J., Broedl U.C., 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): 1180–1193.
109. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A., et al. *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial.* *Eur Heart J.* 2016. 37(19): 1526–1534.
110. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* *N Engl J Med.* 2015. 373(22): 2117–2128.
111. Salsali A., Kim G., Woerle H.J., Broedl U.C., Hantel S. *Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials.* *Diabetes Obes Metab.* 2016. 18(10): 1034–1040.
112. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erondun N., Desai M., et al. *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): 926–935.
113. Doggrell S.A. *Cardiovascular outcomes with canagliflozin - is it on the CANVAS? Expert Opin Pharmacother.* 2018. 19(2): 163–166.
114. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., Wilding J.P., Khunti K., Holl R.W., et al. *Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors).* *Circulation.* 2017. 136(3): 249–259.
115. Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S., Kim D.J., Karasik A., Shaw J., et al. *Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study.* *J Am Coll Cardiol.* 2018. 71(23): 2628–2639.
116. Raz I., Mosenzon O., Bonaca M.P., Cahn A., Kato E.T., Silverman M.G., et al. *DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics.* *Diabetes Obes Metab.* 2018. 20(5): 1102–1110.
117. Goto H., Nomiya T., Mita T., Yasunari E., Azuma K., Komiya K., et al. *Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury.* *Biochem Biophys Res Commun.* 2011. 405(1): 79–84.
118. Fadini G.P., Avogaro A. *Potential manipulation of endothelial progenitor cells in diabetes and its complications.* *Diabetes Obes Metab.* 2010. 12(7): 570–583.
119. Fadini G.P., Avogaro A. *Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1.* *Vascul Pharmacol.* 2011. 55(1–3): 10–16.
120. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., et al. *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome.* *N Engl J Med.* 2015. 373(23): 2247–2257.
121. Thompson A.M., Trujillo J.M. *Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes.* *Ann Pharmacother.* 2015. 49(3): 351–359.

122. Umpierrez G., Tofe Povedano S., Perez Manghi F., Shurzinske L., Pechtner V. *Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3)*. *Diabetes Care*. 2014. 37(8): 2168–2176.
123. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2016. 375(4): 311–322.
124. Davies M., Pieber T.R., Hartoft-Nielsen M.L., Hansen O.K.H., Jabbour S., Rosenstock J. *Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2017. 318(15): 1460–1470.
125. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., et al. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2016. 375(19): 1834–1844.
126. Hjerpsted J.B., Flint A., Brooks A., Axelsen M.B., Kvist T., Blundell J. *Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity*. *Diabetes Obes Metab*. 2018. 20(3): 610–619.
127. Geloneze B., de Lima-Junior J.C., Velloso L.A. *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis*. *Drugs*. 2017. 77(5): 493–503.
128. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., et al. *Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity*. *Diabetes Obes Metab*. 2017. 19(9): 1242–1251.
129. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G., Schmidt W.E., Montanya E., Brett J.H., et al. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. *Lancet*. 2009. 374(9683): 39–47.
130. Buse J.B., Nauck M., Forst T., Sheu W.H., Shenouda S.K., Heilmann C.R., et al. *Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study*. *Lancet*. 2013. 381(9861): 117–124.
131. Pratley R.E., Nauck M.A., Barnett A.H., Feinglos M.N., Ovalle F., Harman-Boehm I., et al. *Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2(4): 289–297.
132. Nauck M., Rizzo M., Johnson A., Bosch-Traberg H., Madsen J., Cariou B. *Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial*. *Diabetes Care*. 2016. 39(9): 1501–1509.
133. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., Gonzalez J.G., Atisso C., Sealls W., et al. *Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet*. 2014. 384(9951): 1349–1357.
134. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., et al. *Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial*. *Diabetes Care*. 2018. 41(2): 258–266.
135. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., et al. *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*. 2015. 373(3): 232–242.

136. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., Bakris G.L., Menon V., Perez A.T., et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015. 385(9982): 2067–2076.
137. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B., et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013. 369(14): 1317–1326.
138. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014. 7: 169–183.
139. Kansagara D., Fu R., Freeman M., Wolf F., Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011. 154(4): 268–282.
140. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018. 36(1): 14–37.
141. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016. 37(3): 267–315.
142. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., Umpierrez G., Zimmerman R.S., Bailey T.S., et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract*. 2015. 21 Suppl 1: 1–87.
143. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018. 41(Suppl 1): S4–S6.
144. Handelsman Y., Henry R.R., Bloomgarden Z.T., Dagogo-Jack S., DeFronzo R.A., Einhorn D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SglT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016. 22(6): 753–762.
145. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016. 37(27): 2129–2200.
146. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2016. 40(3): 193–195.
147. Avogaro A., Fadini G.P., Sesti G., Bonora E., Del Prato S. Continued efforts to translate diabetes cardiovascular outcome trials into clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. 15(1): 111.



**И. В. Сергиенко, А. А. Аншелес, Ю. Ш. Халимов,
М. В. Шестакова, С. А. Бойцов**

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536
Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36
Подписано в печать 05.10.2018. Формат 60×90/16.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,25. Тираж 1000 экз. Заказ 635.

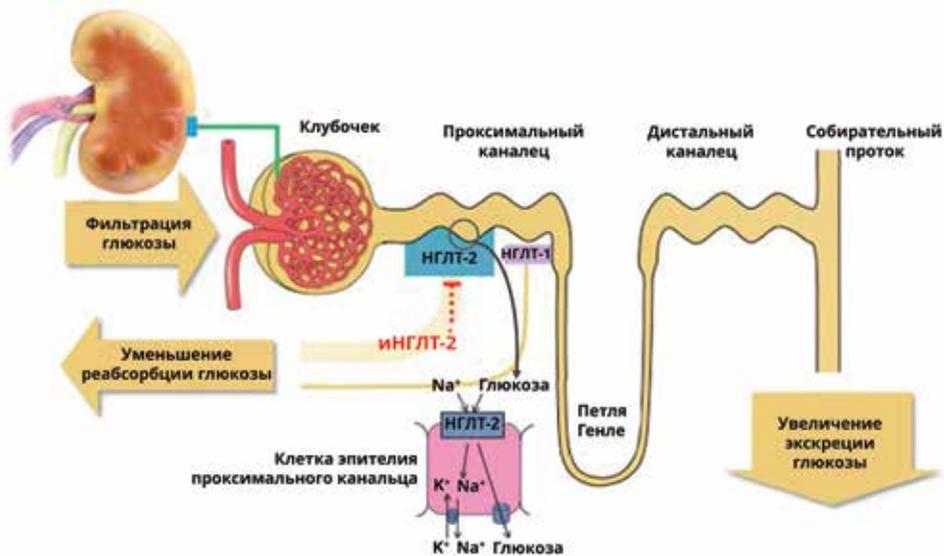


Рис. 4. Механизм действия iNGLT-2

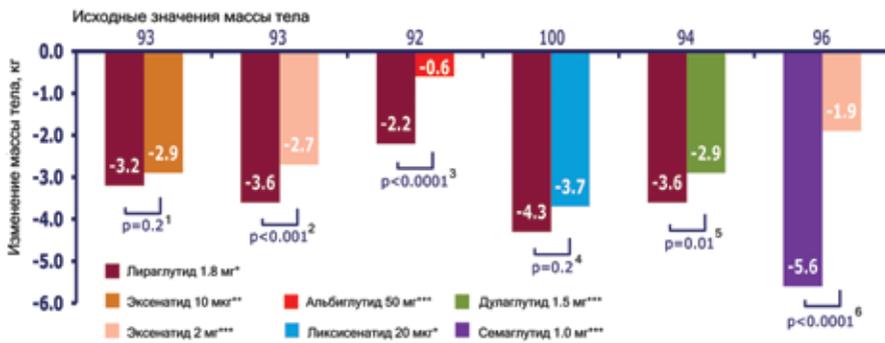


Рис. 7. Результаты исследований снижения массы тела на фоне приема различных aГПП-1.
 * Один раз в сутки, ** два раза в сутки, *** один раз в неделю. ¹ LEAD-6 [129], ² DURATION-6 [130], ³ HARMONY-7 [131], ⁴ Lira vs Lixi [132], ⁵ AWARD-6 [133], ⁶ SUSTAIN-3 [134]