

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190407

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА – ПУТЬ К СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ
ОТ АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****О.Д. Рымар, А.О. Щетинина**

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель настоящего обзора – информировать медицинских работников о том, что сочетание нескольких факторов риска (ФР) оказывает серьезное влияние на прогрессирование атеросклероза, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них при сахарном диабете 2 типа (СД2). Каждый из факторов, как правило, усиливает действие другого, а если у больного несколько ФР, то их сочетание с СД оказывается для него смертельно опасным. Только комплексный подход в лечении и воздействии на ФР может улучшить прогноз для больных СД2. Показано, что при лечении современными классами сахароснижающих препаратов важное значение имеет комплексный метаболический контроль. Рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии препаратов, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. Приведены данные международных исследований ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, которые не только снижают уровень глюкозы в крови, но и оказывают существенное влияние на различные звенья патогенеза осложнений СД, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые исходы, комбинированная первичная конечная точка, 3P-MACE.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является глобальной проблемой здравоохранения по всему миру, в том числе в Российской Федерации и Новосибирской области. Распространенность СД в Российской Федерации неуклонно растет; отмечается увеличение продолжительности жизни при СД2; уровень смертности от сердечно-сосудистых (СС) причин (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) остается стабильным; наблюдается стойкая положительная динамика показателей компенсации углеводного обмена.

Общая численность пациентов с СД на 31.12.2017, по данным федерального регистра СД, составила 4 498 955 (3,06 % населения Россий-

ской Федерации), из них СД2 страдают 92,1 % (4,15 млн). Количество больных старше 65 лет достигло 2 293 520, в том числе СД2 – 2 271 500 (54,7 % от общего количества лиц с СД2). Смертность при СД2 составляет 68,4/100 тыс. Ее причины у больных с СД2 не изменяются в 2013 → 2017 гг.: диабетические комы 0,2 → 0,2 %, ИМ 4,5 → 4,5 %, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) 12,7 → 12,2 %, СС недостаточность 29,0 → 28,6 %, хроническая почечная недостаточность 1,2 → 1,8 % [1].

По данным популяционного скрининга 2003–2005 гг., распространенность СД2 среди жителей 45–69 лет в г. Новосибирске составила 11,3 %, среди мужчин – 11,0 %, среди женщин – 11,6 %.

Щетинина Анна Олеговна – аспирант, м.н.с лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, г.н.с., зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: ogyumar23@gmail.com

Отмечается достоверный рост распространенности СД2 с возрастом [2], однако увеличивается и число случаев диабета у молодых людей. Согласно данным популяционного скрининга 2013–2017 гг., СД2 встречается у 2,4 % молодых жителей г. Новосибирска (25–45 лет), у мужчин чаще, чем у женщин (соответственно 3,4 и 1,5 %) [3].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СД

Как известно, у лиц с диабетом при взаимодействии многих факторов, таких как инсулинрезистентность, артериальная гипертензия (АГ), гиперинсулинемия, гиперагрегация тромбоцитов, дислипидемия, нарушение функции эндотелия сосудов, высок риск развития атеросклероза крупных и средних артерий, такое поражение принято называть макроангиопатией. При этом патоморфологические характеристики поврежденных сосудов у лиц с СД и без него не различаются. Но важно отметить, что сосуды поражаются атеросклерозом при диабете практически на 10 лет раньше, чем у лиц без диабета [4]. К основным сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) атеросклеротического генеза относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания артерий нижних конечностей, цереброваскулярные заболевания [5]; наличие диабета существенно увеличивает их тяжесть, обуславливает раннее развитие [5].

СТРАТИФИКАЦИЯ СС РИСКА

В настоящее время СС риск в общей популяции оценивается по шкале SCORE. Однако ни одна из существующих шкал для расчета СС риска у лиц с СД не эффективна. Больные СД и атеросклеротическими ССЗ или с протеинурией, а также большими ФР (курение, выраженная гиперхолестеринемия, выраженная АГ) относятся к очень высокому СС риску. Большинство страдающих СД (за исключением молодых больных СД 1 типа без больших ФР) относятся к высокому СС риску.

Для достижения лучшего качества жизни при диабете и предупреждения развития осложнений следует выполнять ряд рекомендаций: поддержание рекомендованного целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), контроль массы тела, при необходимости ее снижение под контролем врача, включение ежедневных физических нагрузок в образ жизни, отказ от курения, контроль артериального давления (АД) и липидного профиля [5].

ИБС И СД

СД2 сам по себе является самостоятельным фактором риска ССЗ и увеличивает в 2–4 раза

возможность развития различных форм ИБС. Результаты исследований показывают, что СС риск, присущий СД, и «собственный» СС риск, характерный для ИБС, дополняют друг друга [4]. По данным регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [4], худший прогноз отмечается в популяциях пациентов с СД и перенесенным ИМ или инсультом в анамнезе. Однако и при сочетании СД с атеросклеротическим заболеванием без сосудистых катастроф в анамнезе долгосрочный прогноз хуже в сравнении с наличием только СД. Достоверно известно, что на момент постановки диагноза СД у 60 % больных установлен диагноз ИБС [5]. Проблема коморбидности СД2 и ИБС как двух наиболее распространенных неинфекционных патологий является одной из важнейших в современной медицинской науке и практике. Обе эти патологии существенно снижают уровень качества жизни и приводят к значительному увеличению летальности больных. У пациентов с СД2 риск смерти и развития СС событий в 2–4 раза выше, чем в популяции в целом [6]. Не выявлено достоверных различий во времени и частоте развития осложнений ИБС у лиц с диабетом в зависимости от половой принадлежности. После 45 лет у половины пациентов с СД2 возникает как минимум одно осложнение ИБС, угрожающее жизни [7, 8]. Существенно отягощает прогноз течения ИБС не только наличие диабета, но и его длительность. Особенности протекания ИБС при СД – бессимптомное течение, диффузный характер поражения крупных сосудов [5].

Широко известно, что отсутствие контроля при СД приводит к нарушению обмена не только углеводного, но и липидного, что в свою очередь является одним из пусковых механизмов развития атеросклероза [8]. У пациентов с впервые выявленным СД2 большую роль в развитии заболевания и дальнейших его осложнений играет инсулинрезистентность, чем снижение функции β -клеток, таким образом, интенсивное лечение инсулинрезистентности на ранних этапах заболевания является, по сути, лучшим подходом к замедлению развития болезни и ее осложнений в перспективе. Для диагностики инсулинрезистентности не требуется сложных диагностических инструментов, однако модели индекса НОМА с использованием С-пептида не всегда доступны в силу ограниченности в ресурсах. При данном сценарии могут быть использованы другие показатели, такие как отношение окружности талии к окружности бедра, содержания общего холестерина (ХС) к содержанию ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабе-

том (9-й выпуск)», выделяют следующие клинически значимые особенности течения ИБС у больных СД: 1) высокая частота безболевого форм ИБС и ИМ, 2) высокий риск «внезапной смерти», 3) высокая частота развития постинфарктных осложнений [5]. Лечащему врачу следует внимательно подходить к сбору анамнеза и оценке ФР у больных СД. Важны следующие пункты: семейный анамнез по ИБС, масса тела, индекс массы тела (ожирение ≥ 30 кг/м²) и окружность талии (абдоминальное ожирение – ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин), физическая активность и ее динамика, липидный профиль, АД более 140/85 мм рт. ст., курение, в том числе в прошлом, наличие или отсутствие хронической болезни почек (ХБП), оценка течения СД [5].

ЛЕЧЕНИЕ СД

При всем многообразии препаратов для лечения СД, основная роль в контроле заболевания и поддержания качества жизни отводится модификации образа жизни. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи боль-

ным сахарным диабетом» представлены такие рекомендации, как отказ от курения, снижение избыточной массы тела при помощи диеты, ежедневная физическая нагрузка, постоянный контроль АД и достижение целевых показателей (табл. 1) [5]. Рекомендована модификация питания: общее содержание жиров в диете должно составлять менее 35 %, насыщенных жиров – менее 10 %, мононенасыщенных жиров – более 10 % от общей калорийности, пищевых волокон (клетчатки) – более 40 г/день.

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ХС ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ХС ЛПНП)

У больных СД2 часто наблюдается сочетанное повышение уровней холестерина и триглицеридов. Лечение гиперхолестеринемии – один из главных механизмов снижения СС риска у больных СД2. Все пациенты СД2 старше 40 лет вне зависимости от наличия факторов риска и более молодые пациенты с ХБП или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП. У больных СД очень высокого риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, высокого риска – снижения уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. У лиц с СД среднего риска необходимо добиваться снижения уровня ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л. Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба или ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) –

Таблица 1

Целевые показатели АД

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
18–65 лет	≥ 120 и < 130	≥ 70 и < 80
> 65 лет	≥ 130 и < 140	

Примечание. Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам, находящимся на антигипертензивной терапии.

Таблица 2

Целевые уровни показателей липидного обмена

Категория риска	Категория больных	Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л ¹
Очень высокого риска	Больные с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с поражением других органов мишеней ² или с тремя и более большими факторами риска ³ , или раннее начало СД 1 типа длительностью > 20 лет	$< 1,4$
Высокого риска	Больные СД длительностью ≥ 10 лет без поражения органов мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	$< 1,8$
Среднего риска	Больные молодого возраста (СД 1 типа < 35 лет или СД 2 типа < 50 лет) с СД длительностью < 10 лет без других факторов риска	$< 2,5$

¹ Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л $\times 38,6 =$ мг/дл.

² Протеинурия, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка или ретинопатия.

³ Возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

эволюкумаба и алирокумаба. Терапия фибратами не приводит к снижению СС осложнений. У больных СД старше 85 лет назначение статинов требует специальных показаний [10]. Целевые уровни показателей липидного обмена представлены в табл. 2 [5].

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ И HbA1c

В последнее время появляются новые группы препаратов для лечения и контроля СД2, которые, несомненно, не только снижают уровень глюкозы в крови пациента, но и оказывают существенное влияние на различные звенья патогенеза осложнений СД. За последние 17 лет начато более 25 клинических испытаний с участием более 200 000 пациентов с СД 2 [10]. Эти исследования разработаны либо для проверки стратегии интенсивного и традиционного антигипергликемического лечения с целью значимого снижения содержания HbA1c для оценки его влияния на СС события, либо для исследования конкретных соединений, уменьшающих уровень глюкозы. В последнем случае сахароснижающий препарат обычно сравнивают с плацебо в дополнение к текущему стандарту медицинской помощи с основным намерением продемонстрировать безопасность ССЗ, как требуется международными регулирующими органами для поддержки одобрения лекарств от диабета [11].

РАЗЛИЧНЫЕ СОСТАВНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Исторически исследования при СД2 включали переменное количество клинических результатов в их составных первичных конечных точках. Например, композит в UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) насчитывал более 10 разных конечных точек, включая сосудистые и несосудистые промежуточные биомаркеры, смешанные с клиническими исходами [12]. Эта неоднородность явно смещает результаты композита к нулю, так как разница между группами по сравнению с плацебо не может достичь номинальной статистической значимости. Более свежие исследования используют гораздо более сфокусированный составной результат в качестве первичной конечной точки, особенно после публикации Руководства FDA (Food and Drug Administration) 2008 г. Хотя большинство этих испытаний используют ЗР-МАСЕ (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от СС события), некоторые также добавили нестабильную стенокардию (НСК) для формирования 4Р-МАСЕ [13].

Включение НСК является предметом значительных и постоянных дискуссий. Есть убедительные аргументы в пользу ее добавления в составные первичные конечные точки при оценке результатов атеросклеротических сосудистых заболеваний. Так, это может повысить статистическую эффективность исследования путем увеличения накопления событий, способствующих первичной конечной точке. Кроме того, НСК и ИМ принадлежат к спектру патофизиологических процессов, в совокупности описываемых как острый коронарный синдром, возникновение которого, по руководству FDA 2008, требует экстренной госпитализации, срочной реваскуляризации, что свидетельствует в пользу добавления НСК к ЗР-МАСЕ в качестве первичной конечной точки.

В то же время, во-первых, в отличие от случаев смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта, диагноз НСК предполагает значительную субъективность со стороны лечащего врача. Чтобы решить эти проблемы, постепенно применяются более конкретные диагностические критерии. Они отражены в консенсусном документе о НСК для конечных точек, где указывается, что доказательством ее наличия служат симптомы в покое, соответствующие стенокардии продолжительностью не менее 10 минут и требующие внепланового посещения медицинского учреждения и по крайней мере ночного наблюдения, а также наличие ишемии, подтвержденное с помощью электрокардиографии или визуализации, но без повышения уровня сердечных ферментов [13]. Учитывая различную клиническую картину болевых синдромов и несмотря на широкое клиническое применение высокочувствительных анализов для биомаркеров поражения миокарда, окончательное решение о диагнозе НСК остается чрезвычайно сложной задачей.

Во-вторых, с постоянно расширяющимся клиническим внедрением анализов для диагностической оценки ИМ, боли в груди и содержания тропонина остаются категории заболеваний, как возможная НСК, но с широким спектром альтернативных диагнозов, которые чаще всего не связаны с ССЗ.

В-третьих, НСК имеет значительно более низкую прогностическую значимость, чем нефатальный инсульт или нефатальный ИМ и, конечно же, СС смерть.

Таким образом, оценивая результаты анализа, можно сделать вывод, что пока НСК может быть ценной конечной точкой в оценке некоторых методов лечения, таких как антиагрегантные препараты, но не сахароснижающей терапии.

FRAMINGHAM HEART STUDY

Фремингемское исследование, первичной целью которого было изучение эпидемиологии атеросклероза, показало, что наличие диабета повышает риск развития ИБС у мужчин на 66 %, у женщин на 20,3 % [14]. Однако продолжительность СД является ничуть не менее важным ФР смерти от различных форм ИБС [15]. При этом достоверно установлено, что нарушения углеводного обмена у женщин увеличивают риск ИБС в 1,7 раза больше, чем у мужчин [16]. Благодаря Framingham Heart Study разработана шкала, которая позволяет оценить различные ФР и их роль в развитии ИБС в течение 10 лет при отсутствии клинических проявлений у пациента [17]; используемые в ней ФР включают возраст, пол, содержание общего ХС и ЛПВП, АД и курение, но не СД.

UKPDS (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY)

В 1977 г. в Великобритании начато широкомасштабное проспективное многоцентровое рандомизированное исследование СД – UKPDS, которое продолжалось до 1997 г. В исследование было включено более 5102 больных, у которых был диагностирован СД2. Перед исследователями стояла задача изучить, как ранняя интенсификация разных схем терапии и строгий контроль содержания глюкозы крови влияют на сосудистые осложнения диабета. Также было проанализировано влияние строгого контроля АД на развитие СС осложнений при СД2. 4209 пациентов были рандомизированы в группы интенсивного гликемического контроля (2729 больных получали препараты сульфонилмочевины или инсулин, 342 пациента с избытком массы тела принимали метформин) и традиционной диетотерапии (1138 больных, из них 411 с избыточной массой тела). В группах медикаментозной сахароснижающей терапии определены целевые показатели гликемии натощак менее 6,0 ммоль/л, а для пациентов на инсулинотерапии этот показатель составлял 4–7 ммоль/л. У лиц, которые получали интенсивную терапию, отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c по сравнению с контрольной группой. У больных с избыточной массой тела, получавших метформин, обнаружено достоверное уменьшение риска осложнений СД, риска развития ИМ (на 36 %) и смерти (на 42 %) по сравнению с пациентами на диетотерапии [18].

Из этих данных можно сделать вывод, что пациенты с впервые выявленным СД2, которым с момента обнаружения заболевания начата интенсивная терапия, имеют достоверно меньший

риск развития сосудистых осложнений, чем пациенты только на диетотерапии. После окончания исследования все больные продолжили наблюдаться у терапевтов. Врачи и пациенты были ориентированы на максимальное поддержание достигнутых значений гликемии и АД. В процессе наблюдения оценивалась динамика содержания HbA1c, корректировалась сахароснижающая терапия, а также отмечалось долгосрочное влияние ранее назначенной антигипергликемической терапии и строгого контроля АД на развитие микро- и макрососудистых осложнений. В этом этапе наблюдения участвовали 3277 пациентов, 2118 из них получали препараты сульфонилмочевины и инсулин, 279 – только метформин, 880 находились на диете. Еще на протяжении 5 лет больные каждый год проходили обследование, заполняли опросники. К 2007 г. получены данные лишь о 1525 пациентах, 1146 из которых получали медикаментозное лечение СД, 379 оставались на диетотерапии.

Как показали результаты 10-летнего наблюдения, уровень общей смертности составил 44 %, основными причинами летальных исходов, как и ожидалось, стали ССЗ (51,5 %) и онкозаболевания (24,25 %). Однако стоит отметить, что к 2002 г. появились новые сахароснижающие препараты и значительно поменялась структура терапии СД: лишь 5 % пациентов оставались на диетотерапии, 46 % больных принимали один или несколько пероральных сахароснижающих препаратов, остальные 49 % – инсулин в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными препаратами.

Спустя 10 лет после того как завершился этап интенсивного наблюдения, у пациентов из группы строгого контроля гликемии риск развития связанных с диабетом клинических исходов и частота развития сосудистых осложнений оставались ниже, чем у больных, ранее получавших традиционную терапию. Кроме того, с течением времени у пациентов, ориентированных на достижение оптимальных показателей углеводного обмена, выявлено достоверное снижение риска развития ИМ (на 15 %) и смерти от любых причин (на 13 %). Учитывая вышеприведенные данные, можно предположить, что раннее начало интенсивного гликемического контроля имеет положительные отсроченные эффекты в отношении клинических исходов диабета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, CANVAS (ТАБЛ. 3)

Первым сахароснижающим препаратом, который действительно показал впечатляющие результаты по выживаемости пациентов с СД2 в сравнении с группой плацебо, стал эмпаглифло-

Таблица 3

Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД2

Изучаемые препараты	ИНГЛТ-2				а.р.ГПП-1			
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE- TIMI 58	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	REWIND	
Действующее вещество	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин	Дапаглифлозин	Ликсисенатид	Лираглутид	Семаглутид	Дулаглутид	
Количество участников	7020	4330	17160	6068	9340	3297	9901	
Средний HbA1c	8,1 %	8,2 %	8,3 %	7,7 %	8,7 %	8,7 %	7,2 %	
Снижение HbA1c	0,6 %	0,58 %	0,42 %	0,3 %	0,4 %	0,7 %	0,6 %	
Средний период наблюдения (годы)	3,1	2,4	4,2	2,1	3,8	2	5,4	
Средний возраст	63,1	63,3	63,9	60	64	65	66	
ССЗ в анамнезе	100 %	65,6 %	40,6 %	100 %	81 %	72 %	31,5 %	
3Р-МАСЕ	Снижение на 14 %	Снижение на 14 %	–	–	Снижение на 13 %	Снижение на 26 %	Снижение на 12 %	
Нефатальный инфаркт миокарда	–	–	–	–	–	–	–	
Нефатальный инсульт	–	–	–	–	–	Снижение на 39 %	Снижение на 24 %	
Смерть от ССЗ	Снижение на 38 %	–	–	–	Снижение на 22 %	–	–	
Общая смертность	–	–	–	–	Снижение на 15 %	–	–	
Госпитализация по поводу ХСН	Снижение на 36 %	Снижение на 33 %	Снижение на 27 %	–	–	–	–	

зин, он относится к группе иНГЛТ-2 (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, iSGLT2). В данное исследование были включены пациенты с высоким риском СС событий. Средний период наблюдения составил 3,1 года, лечения – 2,6 года. В конечный анализ включены 2333 пациента, получавших плацебо, и 4687 пациентов, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии. На фоне приема эмпаглифлозина уровень HbA1c снижался не более чем на 0,6 %, однако частота наступления комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ, в которую входили нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССЗ, была на 14 % меньше, чем в группе плацебо. Произошло уменьшение смертности от ССЗ на 38 %, частоты госпитализаций по поводу ХСН на 35 % [19]. Было также отмечено, что прием эмпаглифлозина сопровождался такими эффектами, как снижение систолического АД на 3 мм рт. ст., массы тела на 1 кг, окружности талии на 1 см и, что важно, повышение концентрации ЛПВП на 0,05 ммоль/л. Но стоит упомянуть, что пациенты в обеих группах принимали гипотензивные препараты (47,4 % в группе плацебо и 40,6 % в группе эмпаглифлозина), а также диуретики (22,7 и 16,2 % соответственно); можно предположить, что антигипертензивный эффект эмпаглифлозина был занижен [19].

Выполнявшие EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) исследователи заинтересовались изучением механизмов профилактического действия эмпаглифлозина и получили неожиданные результаты [20]: влияние препарата на распространенные и изученные СС ФР (систолическое АД, масса тела, окружность талии, уровень ЛПВП) было недостаточным, чтобы объяснить причину значительного снижения риска комбинированной первичной точки [21]. Нельзя объяснить кардиопротективный эффект эмпаглифлозина только лишь снижением АД и увеличением диуреза, так как более высокая частота применения антигипертензивных препаратов и диуретиков в группе плацебо, вероятно, отражает изменения в тактике ведения пациентов в группе эмпаглифлозина [22].

В настоящий момент описано три механизма, которые могли бы обосновать столь быстрое снижение СС смертности и частоты госпитализаций по поводу ХСН при лечении эмпаглифлозином в сравнении с группой плацебо при отсутствии различий в частоте нефатальных ИМ и инсульта. Первый механизм заключается в том, что увеличение диуреза способствует уменьшению объема циркулирующей плазмы и, как

следствие, происходит снижение преднагрузки на левый желудочек. Второй – в том, что за счет уменьшения постнагрузки на левый желудочек снижение общего периферического сопротивления приводит к падению АД, а также к улучшению метаболизма миокарда (последнее сомнительно, так как в миокарде в основном находятся SGLT1-переносчики) [20]. Диуретический и гипотензивный эффекты иНГЛТ-2 – одни из наиболее значимых [23], они, вероятно, и обуславливают снижение риска СС исходов в первые недели лечения, в это время различия систолического АД между группами максимальны [24]. Стоит остановиться на механизме увеличения диуреза при приеме препаратов из группы иНГЛТ-2. Они блокируют реабсорбцию натрия и глюкозы в почечных канальцах, что повышает доставку ионов натрия к плотному пятну дистального извитого канальца нефрона. Происходит восстановление канальцево-клубочковой обратной связи посредством соответствующей модуляции артериального тонуса, что, в свою очередь, приводит к сужению приносящей артериолы, уменьшается давление в почечном клубочке и гиперфльтрация. Комбинация вышеописанных эффектов может объяснять как снижение СС риска, так и нефропротективный эффект препаратов данной группы [25, 26].

Следующим возможным механизмом является улучшение метаболизма миокарда. Следует понять, какое действие оказывает эмпаглифлозин на патогенез ХСН. Известно, что у пациентов с СД нарушена инсулинзависимая утилизация глюкозы, а энергия добывается в основном за счет окисления жирных кислот [26]. В свою очередь окисление жирных кислот требует больше кислорода для получения энергии. Эмпаглифлозин не только снижает объем циркулирующей плазмы, но и стимулирует эритропоэз при усилении почечного кровотока, что ведет к увеличению гематокрита [22]. Как следствие, увеличивается доставка кислорода к тканям, в том числе и к миокарду. Помимо того, повышение концентрации ионов кальция и натрия в цитоплазме и снижение концентрации ионов кальция в митохондриях являются одним из основных механизмов развития ХСН и СС смерти. Эмпаглифлозин прямо ингибирует Na^+/H^+ -обменник в изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс. Это приводит к снижению цитоплазматической концентрации ионов натрия и кальция, а также к увеличению митохондриальной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах [27].

На основании исследования EMPA-REG OUTCOME FDA одобрило новые показания к применению эмпаглифлозина, такие как для снижения риска смерти от ССЗ у взрослых с

СД2 и СС3. Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком Европейского агентства по лекарственным средствам также рекомендовал пересмотреть инструкцию к эмпаглифлозину, чтобы отразить его положительное влияние как на гликемический контроль, так и на СС3 [11].

Нельзя не упомянуть об одной из самых масштабных завершенных программ по изучению СС исходов при лечении иНГЛТ-2 – CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). В данное исследование было включено 4330 пациентов, у подавляющего большинства которых были зарегистрированы ожирение и АГ в анамнезе, 14 % страдали ХСН, а у 34 % отмечено минимум два СС ФР. Все участники были рандомизированы в 3 группы: получающие плацебо, канаглифлозин в дозировке 100 мг и 300 мг. Медиана наблюдения составила 5,7, 6,1 и 6,1 года соответственно, медиана приема препарата – 4,3 и 5,8 года в соответствующих группах. ЗР-МАСЕ включала в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и случай смерти по СС причинам. К вторичным конечным точкам отнесли расчетную скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование альбуминурии и изменение в соотношении альбумин/креатинин мочи [28].

Как и ожидалось, канаглифлозин снижал уровень HbA1c на 0,58 %, массу тела – на 1,60 кг, систолическое АД – на 3,93 мм рт. ст., диастолическое АД – на 1,39 мм рт. ст. и повышал содержание ХС ЛПВП на 2,05 мг/дл [29]. Также обнаружено повышение уровня ХС ЛПНП у пациентов, получавших канаглифлозин, на 4,68 мг/дл, в то время как соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП не изменилось [30].

Риск события в первичной точке ЗР-МАСЕ был на 14 % ниже при применении канаглифлозина по сравнению с плацебо (соответственно 26,9 и 31,5 пациента с событием на 1000 пациенто-лет). Оценки эффекта свидетельствуют о преимуществах лечения канаглифлозином по сравнению с плацебо по всем трем компонентам первичного комплексного исхода – смертность от СС3 (соответственно 11,6 и 12,8 человека на 1000 пациенто-лет), нефатальный ИМ (соответственно 9,7 и 11,6 человека на 1000 пациенто-лет) и нефатальный инсульт (соответственно 7,1 и 8,4 человека на 1000 пациенто-лет). Отмечено снижение общей смертности на фоне приема канаглифлозина по сравнению с плацебо (соответственно 17,3 и 19,5 человека на 1000 пациентов), но показатели не достигли статистической значимости [30]. В группе пациентов, принимавших канаглифлозин, был меньше, чем у получавших плацебо, относительный риск госпитали-

зации по поводу ХСН (на 33 % – соответственно 5,5 и 8,7 человека на 1000 пациенто-лет), а также относительный риск по совокупному исходу смерти от СС3 и госпитализации по поводу ХСН или госпитализации по поводу ХСН (соответственно 6,4 и 9,7 человека на 1000 пациенто-лет) [30, 31].

Еще одним представителем класса иНГЛТ-2 является дапаглифлозин. В рамках исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) оценивалось его влияние на риск возникновения СС3 и на функцию почек. В DECLARE-TIMI 58 участвовало 17160 пациентов с СД2 и ФР развития СС3, ассоциированных с атеросклерозом; из них 10186 больных на момент включения в исследование не имели атеросклероза с клиническими проявлениями. Пациенты были рандомизированы в группу приема дапаглифлозина в дозе 10 мг и группу плацебо. Средний период наблюдения составил 4,2 года. По его окончании группы дапаглифлозина и плацебо не различались по частоте ЗР-МАСЕ (соответственно 8,8 и 9,4 %), так же как и по смертности от всех причин [32]. Можно сделать вывод, что дапаглифлозин не оказывал влияния на частоту больших СС осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ELIXA, LEADER И SUSTAIN-6, REWIND (СМ. ТАБЛ. 3)

Средний период наблюдения в исследованиях составил 25 месяцев для ликсисенатида (ELIXA – Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), 24 месяца для семаглутида (SUSTAIN-6 – The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) и 46 месяцев для лираглутида (LEADER – Liraglutide Effect and Action in Diabetes; Evaluation in cardiovascular outcomes Results).

В исследовании ELIXA у пациентов с СД2 и недавним острым коронарным синдромом добавление ликсисенатида к обычному лечению не оказало значительного влияния на частоту серьезных СС событий или других серьезных нежелательных явлений в сравнении с группой плацебо [33].

В исследовании LEADER у пациентов, принимавших лираглутид, частота комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ и СС смерти была ниже, чем в группе плацебо. В то же время по частоте нефатальных ИМ и инсульта и частоте госпитализаций по поводу ХСН группы не различались [34]. Стоит отметить, что полученные преимущества были достигнуты при применении адекватного медикаментозного

лечения и меньшей потребности в диуретиках, а также сахароснижающих и гиполипидемических препаратов в группе лираглутида. Значительное уменьшение риска СС смертности при приеме лираглутида было обнаружено у больных СД2 со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², а также с СС3 в анамнезе [33]. Абсолютная разница в частоте СС смертности составила 1,3 % (4,7 % в группе лираглутида и 6,0 % в группе плацебо), в частоте комбинированной первичной конечной точки – 1,9 % (13,0 и 14,9 % соответственно).

В исследовании семаглутида SUSTAIN-6 также отмечено снижение частоты ЗР-МАСЕ в сравнении с группой плацебо – на 26 %, в основном из-за уменьшения частоты нефатального инсульта при отсутствии различий в СС смертности [35]. Авторы привлекают наше внимание к более выраженному кардиопротективному эффекту семаглутида у пациентов с высоким СС риском [35]. Разница в частоте комбинированной первичной конечной точки составила 2,3 % (6,6 % в группе семаглутида и 8,9 % в группе плацебо) [35].

Результаты LEADER и SUSTAIN-6 позволяют задуматься о возможном общеклассовом эффекте аналогов человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Есть несколько теорий, которые могут объяснить кардиопротективное действие аналогов человеческого ГПП-1 – инкретина, вырабатываемого L-клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Гиперадренергическое состояние, которое развивается при ХСН, приводит к повышенной циркуляции свободных жирных кислот и, как следствие, к «переключению» метаболизма миокарда на их утилизацию [29]. Поскольку для производства одинакового количества энергии при окислении свободных жирных кислот требуется на 10–15 % больше кислорода, чем при окислении глюкозы, в результате увеличения их содержания в крови снижается выработка АТФ и нарастает инсулинрезистентность [29]. ГПП-1 в свою очередь усиливает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы в ответ на поступление глюкозы и триглицеридов с пищей и повышает захват глюкозы миокардом [36]. Кроме этого считается, что кардиопротективный эффект инкретинов опосредуется другими эффектами, такими как снижение массы тела и АД [37].

Невозможно не упомянуть об еще одном представителе данного класса – дулаглутиде (антагонист рецепторов ГПП-1). Проведено исследование REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes), в котором оценивалось влияние дулаглутида на основные СС исходы при добавлении препарата к

уже существующей антигипергликемической терапии у лиц с СД2 с предшествующими СС3 и без них. С 18 августа 2011 г. по 14 августа 2013 г. 9901 пациент (возраст 66 ± 2 года, уровень HbA1c 7,2 %, 46,3 % (4589 человек) – женщины) был рандомизирован в две группы: 4949 участников получали дулаглутид, 4952 зачислены в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 5,4 года. Группа, принимавшая дулаглутид, превосходила группу плацебо по снижению частоты комбинированной первичной конечной точки ЗР-МАСЕ (на 12 %) и нефатальных инсультов (на 24 %). За этот период произошла первичная ЗР-МАСЕ у 12,0 % (594 человека), 2,4 случая на 100 человеко-лет в группе дулаглутида и у 13,4 % (663 человека), 2,7 случая на 100 человеко-лет в группе плацебо. По смертности от всех причин группы не различались: 10,8 % (536 человек) в группе дулаглутида и 12,0 % (592 человека) в группе плацебо.

В этой группе людей со средней продолжительностью СД2 10 лет, среди которых 25 % пациентов имели исходный уровень HbA1c менее 6,6 % и 25 % – более 8,1 %, дулаглутид длительно снижал содержание HbA1c в среднем на 0,6 % больше, чем у получавших плацебо, при этом риск гипогликемии не увеличивался. На фоне приема препарата также незначительно уменьшался вес, уровень ХС ЛПНП и систолического АД, умеренно увеличивалась частота сердечных сокращений, препарат хорошо переносился пациентами при высокой приверженности. На каждые 60 человек с СД2 и дополнительными ФР СС3, которые получали дулаглутид в среднем в течение 5,4 года, было предотвращено одно СС событие по сравнению с группой плацебо (в целом на 55 событий меньше).

Исследование REWIND отличается от предыдущих исследований СС исходов с антагонистами рецепторов ГПП-1 по нескольким причинам. Во-первых, последние были разработаны для того, чтобы показать, что они не уступают плацебо в отношении СС события, в то время как в REWIND исследователи проспективно проверили гипотезу о том, что дулаглутид превосходит плацебо. Во-вторых, у большинства участников REWIND ранее не было СС3 [38]. Более того, широкие критерии включения, высокая доля женщин и репрезентативность выборки в REWIND позволяют предположить, что дулаглутид может быть эффективным как для первичной, так и для вторичной профилактики СС3 у большого числа людей с СД2. В-третьих, 5,4-летняя медиана наблюдения была больше, чем в других исследованиях СС исходов (от 1,5 до 3,8 года), показывая, что СС преимущества

антагонистов рецепторов ГПП-1 распространяются значительно больше, чем сообщалось ранее. В-четвертых, REWIND показывает стабильность и безопасность действия дулаглутида на содержание глюкозы, АД и массу тела и представляет собой самое длительное исследование влияния антагонистов рецепторов ГПП-1 на эти ФР. Наконец, его результаты показывают, что дулаглутид уменьшает СС события у людей с концентрацией HbA1c как в пределах рекомендуемых значений, так и превышающей целевые показатели существующих рекомендаций, без увеличения массы тела или риска гипогликемии [38].

Появляются данные, свидетельствующие о том, что препараты этой группы могут также ослаблять прогрессирование атеросклероза, воспаления сосудов и вазоконстрикции [39].

Таким образом, индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения [5]. Изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности) и обучение принципам управления заболеванием являются неотъемлемой частью лечения и должны проводиться на всем протяжении заболевания.

Тактика лечения стратифицируется в зависимости от исходного уровня метаболического контроля. Исходя из того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA1c конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение. Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при инициации сахароснижающей терапии. В составе любой комбинации двух и более сахароснижающих препаратов следует использовать метформин при отсутствии противопоказаний. Необходимо учитывать, что в некоторых клинических ситуациях (наличие обусловленных атеросклерозом ССЗ, ХСН, ХБП, ожирения, риска гипогликемий) определенные классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты) имеют доказанные преимущества. Больным ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), ОНМК, заболеваниями артерий нижних конечностей (с симптоматикой) рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 или антагонистов рецепторов ГПП-1, обладающих доказанными СС преимуществами.

У больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2. У пациентов с множественными СС ФР преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или антагонистов рецепторов ГПП-1 [5].

Сочетание нескольких ФР оказывает серьезное влияние на развитие ССЗ, прогрессирующие атеросклероза и смертность от них при СД2. Каждый из факторов, как правило, усиливает действие другого, а если у больного несколько ФР, то сочетание их с диабетом оказывается для него смертельно опасным. Из этого можно сделать выводы, что только комплексный подход в лечении и воздействии на ФР может улучшить прогноз для больных СД2.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2, и бюджетной темы № 0259-2019-0006.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сах. диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159. doi: 10.14341/DM9686
2. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // Сах. диабет. 2017. Т. 20, № 5. С. 329–334. doi: 10.14341/DM8744
3. Мустафина С.В., Овсянникова А.К., Воевода М.И. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома при сахарном диабете 2-го типа и типа MODY у молодых жителей Новосибирска // Терапевт. арх. 2018. Т. 90, № 10. С. 55–59. doi: 10.26442/terarkh2018901055-59
4. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C., Jr. et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // Circulation. 2015. Vol. 132, N 10. P. 923–931. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М., 2019. doi: 10.14341/DM221S1
6. Rawshani A., Franzen S., Eliasson B. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, N 15. P. 1407–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1608664.
7. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association // Circulation. 1999. Vol. 100, N 10. P. 1134–1146. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134
8. Корниенко Е.А., Ойроткинова О.Ш., Баранов А.П. и др. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы) // Вестн. нов.

- мед. технол. 2015. № 2. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf>. doi: 10.12737/11912
9. **Basukala P., Jha B., Yadav B.K., Shrestha P.K.** Determination of insulin resistance and beta-cell using homeostatic model assessment in type 2 diabetic patients at diagnosis // *J. Diabet. and Metab.* 2018. Vol. 9, N 3. ID 790. doi: 10.4172/2155-6156.1000790
 10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
 11. **Marx N., McGuire D.K., Perkovic V. et al.** Composite primary end points in cardiovascular outcomes trials involving type 2 diabetes patients: Should unstable angina be included in the primary end point? // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 9. P. 1144–1151. doi: 10.2337/dc17-0068
 12. **Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al.** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) // *BMJ.* 1998. Vol. 316, N 7134. P. 823–828. doi: 10.1136/bmj.316.7134.823
 13. **Hicks K.A., Tcheng J.E., Bozkurt B. et al.** 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 4. P. 403–469. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018
 14. **Peterson S., Peto V., Rayner M. et al.** European cardiovascular disease statistics. 2-nd ed. London: British Heart Foundation, 2005. P. 17–24.
 15. **Fox C.S., Sullivan L., D'Agostino R.B., Sr., Wilson P.W.** The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27, N 3. P. 704–708. doi: 10.2337/diacare.27.3.704
 16. **Levitzy Y.S., Pencina M.J., D'Agostino R.B. et al.** Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51, N 3. P. 264–270. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.038
 17. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, N 6. P. 396–404. doi: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008
 18. **Kavaric N., Klisic A., Ninic A.** Cardiovascular risk estimated by UKPDS risk engine algorithm in diabetes // *Open Med. (Wars.)* 2018. Vol. 13. P. 610–617. doi: 10.1515/med-2018-0086
 19. **Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 22. P. 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 20. **Sattar N., McLaren J., Kristensen S.L. et al.** SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59, N 7. P. 1333–1339. doi: 10.1007/s00125-016-3956-x
 21. **Basile J.N.** The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM) // *J. Diabet. Complicat.* 2013. Vol. 27, N 3. P. 280–286. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.12.004
 22. **Ferrannini E., Mark M., Mayoux E.** CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A «thrifty substrate» hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39, N 7. P. 1108–1114. doi: 10.2337/dc16-0330
 23. **Mc Murray J.** EMPA-REG - the «diuretic hypothesis» // *J. Diabet. Complicat.* 2016. Vol. 30. P. 3–4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.012
 24. **De Fronzo R.A.** The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective // *J. Diabetes Complications.* 2016. Vol. 30. P. 1–2. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.013
 25. **Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N. et al.** Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus // *Circulation.* 2014. Vol. 129, N 5. P. 587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
 26. **Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S. et al.** Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2016. Vol. 65, N 5. P. 1190–1195. doi: 10.2337/db15-1356
 27. **Baartscheer A., Schumacher C.A., Wust R.C. et al.** Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60, N 3. P. 568–573. doi: 10.1007/s00125-016-4134-x
 28. **Bode B., Stenlof K., Sullivan D. et al.** Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial // *Hosp. Pract. (1995).* 2013. Vol. 41, N 2. P. 72–84. doi: 10.3810/hp.2013.04.1020
 29. **Ashrafian H., Frenneaux M.P., Opie L.H.** Metabolic mechanisms in heart failure // *Circulation.* 2007. Vol. 116, N 4. P. 434–448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702795
 30. **Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.** Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377, N 7. P. 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
 31. **Radholm K., Figtree G., Perkovic V. et al.** Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) // *Circulation.* 2018. Vol. 138. P. 458–468. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
 32. **Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al.** Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, N 4. P. 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 33. **Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al.** Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 23. P. 2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
 34. **Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
 35. **Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al.** Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2

- diabetes // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375, N 19. P. 1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoal607141
36. **Tamargo J., López-Sendón J.** Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure // Nat. Rev. Drug Discov 2011. Vol. 10, N 7. P. 536–555. doi: 10.1038/nrd3431
37. **Tate M., Chong A., Robinson E. et al.** Selective targeting of glucagon-like peptide1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes // Br. J. Pharmacol. 2015. Vol. 172, N 3. P. 721–736. doi: 10.1111/bph.12943
38. **Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R. et al.** Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2019. Vol. 394. P. 121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
39. **Lim S., Kim K.M., Nauck M.A.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns // Trends Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 29. P. 238–248. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.011

**A COMPREHENSIVE APPROACH TO TYPE 2 DIABETES MELLITUS –
WAY TO REDUCE MORTALITY FROM ATHEROSCLEROSIS – ASSOCIATED DISEASES**

O.D. Rymar, A.O. Shchetinina

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The purpose of this review is to inform healthcare professionals that the combination of several risk factors (RF) has a serious effect on the progression of atherosclerosis, the development of cardiovascular (CV) diseases and death in people with type 2 diabetes (T2DM). Each of the factors, as a rule, enhances the effect of the other, and if the patient has several of them, then combining them with diabetes is deadly for him. Only an integrated approach to the treatment and effects on RF can improve the prognosis for patients with type 2 diabetes. It is shown that in the treatment of modern classes of hypoglycemic drugs, complex metabolic control is important. Prevention of CV disease is, therefore, a goal of treatment of T2DM as important as glycemic control. The use of drugs with proven cardiovascular benefits is recommended as part of glucose-lowering therapy. The data of international studies of preparations of a sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) various links in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus (DM) reduce the risk of CV events. Based on the original trial results healthcare professionals should the use of antidiabetic drugs that have been proven to reduce cardiovascular events and mortality.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; glycemic control; cardiovascular risk; atherosclerosis; arterial hypertension; cardiovascular composite end point, 3P-MACE.

*Статья поступила 16 октября 2019 г.
Принята к печати 3 декабря 2019 г.*