

# Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа

Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>, Голобородова И.В.<sup>1</sup>, Фомина В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” (Сеченовский университет) Минздрава России. Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной высоких показателей смертности у лиц с сахарным диабетом (СД). В настоящей статье рассмотрен вопрос о влиянии СД на сердечно-сосудистые риски. Отражена распространенность и значимость основных и дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии макрососудистых осложнений при СД. В контексте влияния на сердечно-сосудистые риски рассмотрены эффективность и безопасность основных современных противодиабетических препаратов. Показано преимущество дапаглифлозина — перорального противодиабетического препарата нового поколения, обладающего надежным и безопасным противодиабетическим действием и способностью к коррекции основных факторов

сердечно-сосудистого риска (ожирение, артериальная гипертензия).

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, противодиабетическая терапия, дапаглифлозин.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):81–94  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-81-94>

Поступила 05/07-2018

Принята к публикации 08/08-2018

## Cardiovascular risk in type 2 diabetes patients

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Goloborodova I. V.<sup>1</sup>, Fomina V. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Cardiovascular diseases remain leading cause of high mortality in diabetes patients. The article is focused on the influence of diabetes on cardiovascular risks. The prevalence presented, as the significance of the main and additional risk factors of cardiovascular diseases in the development of macrovascular complications in diabetes. In the context of influence on cardiovascular risks, modern glucose lowering drugs are considered, the safety and efficacy properties. Advantages of dapagliflozin underscored, the novel oral drug of new generation, with safe and prominent antidiabetic effect and ability to correct the main factors of cardiovascular risk (obesity, hypertension).

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular risk, arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, anti-diabetic therapy, dapagliflozin.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):81–94  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-81-94>

Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Goloborodova I. V. ORCID: 0000-0003-4583-6330, Fomina V. M. ORCID: 0000-0003-2247-5763.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛП — глюкагоновый пептид, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МДФ — Международная диабетическая федерация, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный контранспортер 2, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ППГ — постпрандиальная глюкозия, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют сахарный диабет (СД) одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а эксперты Международной диабетической федерации (МДФ) — “общемировой социальной катастрофой” [1, 2]. Темпы роста заболе-

ваемости СД опередили все, даже самые смелые прогнозы. За последние 10 лет уровень заболеваемости увеличился в 2 раза и достиг к 2015г 415 млн человек, тогда как в 2005г эксперты МДФ ожидали достижение таких показателей лишь к 2030г [2]. В 2017г в мире уже 425 млн людей в возрасте

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[Остроумова О. Д.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Голобородова И. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0003-4583-6330, Фомина В. М. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, ORCID: 0000-0003-2247-5763].

20-79 лет имеют диагноз СД, что составляет в среднем 8,8% населения [1]. При этом большинство из них (n=327 млн) — это лица в возрасте наибольшей социальной и трудовой активности (20-64 года) [1, 2]. Согласно последним прогнозам МДФ к 2045г ожидается увеличение числа больных СД до 629 млн человек, что будет составлять уже 9,9% населения планеты [1], при этом 483 млн больных СД будут в возрасте от 20 до 64 лет [1]. Актуальность проблемы СД заключается в том, что он обуславливает развитие серьезных микро- и макрососудистых осложнений: нефро-, ретино- и невропатии, синдрома диабетической стопы, инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, приводящих к высокой инвалидизации и смертности больных [2]. По оценкам МДФ в 2017г во всем мире от СД и его осложнений погибли 4 млн человек [1].

Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности и смертности от СД и его осложнений в целом повторяет таковую в экономически развитых странах. В России общая численность пациентов с СД на 31.12.2016г составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (n=4 млн) — пациенты с СД 2 типа (СД-2) [1, 2]. Также в динамике 2013-2016гг сохраняется рост распространенности СД, преимущественно за счет СД-2 [1, 2]. Доля смертности от СД в возрасте <60 лет в РФ в 2017г составила 20-40% [1, 2].

Основными причинами высокой смертности больных СД в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в т.ч. церебро-васкулярная болезнь — 44-52% от всех смертельных исходов [1, 3]. Данные Российского Государственного регистра соответствуют общемировым: основной причиной смерти больных СД также являются ССЗ [2]. Анализ данных о 66093 умерших больных СД-2 из 63 регионов РФ показал, что сердечно-сосудистые причины смерти (ХСН, инсульты, ИМ) доминировали и зарегистрированы у 46,3% больных СД-2.

СД-2 является установленным фактором риска (ФР) развития ССЗ, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований во всем мире [4-6]. В частности, способствуя развитию атеросклероза, СД повышает частоту и тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС). Риск развития ИБС у больных СД-2 в 2-4 раза выше, а риск развития ИМ в 6-10 раз выше, чем в общей популяции [3, 7]. Один из крупнейших мета-анализов объединил данные 698782 пациентов (средний возраст 52 года, 43% женщины) из 102 проспективных исследований [4]. Все пациенты, вошедшие в анализ, не имели в анам-

незе указаний на стенокардию, перенесенные ИМ, инсульт. Анализ полученных результатов выявил повышение уровня относительного риска (ОР) ИБС, включая смертельные и не смертельные формы, у больных СД по сравнению с контрольной группой ОР 2,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,83-2,19. ОР нефатального ИМ составил 1,82; 95% ДИ 1,64-2,03. При этом, если риск развития ИМ у больных с СД-2 без ИМ в анамнезе составляет 20,2%, то у больных СД, перенесших ИМ, риск повторного его развития был значительно выше — 45% [7]. Необходимо указать и на то, что у лиц с СД наиболее часто развиваются безболевые формы ИБС. Бессимптомный выраженный стеноз коронарных артерий был выявлен у пациентов с СД-2, предиабетом и у лиц без нарушений углеводного обмена в 16,8% и 7% случаев, соответственно [5].

Среди больных СД-2 мозговой инсульт встречается в 3-7 раз чаще, чем в общей популяции [8]. Результаты крупного мета-анализа [4] свидетельствуют о том, что ОР инсульта у лиц с СД-2 был выше, по сравнению с лицами без СД, причем как ишемического — ОР 2,27; 95% ДИ 1,95-2,65, так и геморрагического — ОР 1,56; 95% ДИ 1,19-2,05 [4]. У больных СД в >90% случаев развивается ишемический инсульт, он отличается более тяжелым течением, а процесс восстановления протекает медленно и в большинстве случаев оказывается незавершенным [8].

Распространенность ХСН у пациентов с СД-2 в возрасте <65 лет, как мужчин, так и женщин выше, чем в общей популяции — в 4 и в 8 раз, соответственно [4, 6]. Диастолическая дисфункция, диагностируемая у 50-75% больных СД-2 без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, рассматривается исследователями как проявление диабетической кардиомиопатии [9-11]. ХСН со сниженной фракцией выброса у больных СД сопровождается значительно более высокой вероятностью смертельного исхода и госпитализации по сравнению с пациентами без СД [12]. Пациенты с СД-2 и ХСН обладают худшим долгосрочным прогнозом. У больных СД отмечается повышенный риск прогрессирования сердечной недостаточности (СН) — ОР 1,17; 95% ДИ 1,04-1,32 и госпитализаций по поводу ХСН — ОР 1,19; 95% ДИ 1,04-1,36, пациенты с СД и ХСН отличаются также более длительными сроками стационарного лечения [13].

СД-2 повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин [14]. Результаты крупного мета-анализа [4] свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД-2 — ОР 2,31; 95% ДИ 2,05-2,60, по сравнению с лицами без СД, а мета-анализ 37 проспективных когорт-





ных исследований, охватившего 447064 человек в возрасте 45–98 лет (45% — женщины), показали, что распространенность фатальной ИБС была существенно выше у пациентов с СД-2, чем у лиц без СД — 5,4% и 1,6%, соответственно [4]. Смертность при остром коронарном синдроме (ОКС) у больных СД-2 в 2–3 раза выше, чем у лиц без СД [15]. По результатам мета-анализа 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 9904 пациентов с ОКС, пациенты с СД имели более высокий уровень смертности — 9,3% vs 3,6% у лиц без СД ( $p < 0,001$ ) [15]. Риск смерти от инсульта у пациентов с СД-2 в 2,8–4 раза выше по сравнению с пациентами без СД и достигает 40,3–59,3% [8]. У пациентов с СД-2 также повышен риск смерти от ХСН — ОР 1,28; 95% ДИ 1,17–1,41 [4].

Учитывая изложенное, становится понятно, что оптимальный выбор противодиабетических препаратов должен основываться не только на их способности обеспечивать метаболический контроль, а, главным образом, на их возможностях в снижении частоты осложнений, прежде всего сердечно-сосудистых.

#### **Влияние контроля гликемии на макрососудистые осложнения и сердечно-сосудистую смертность.**

Известно, что интенсивное снижение уровня гликемии при СД-2, снижает риск микрососудистых осложнений, однако степень влияния интенсивной гипогликемической терапии на риск развития макрососудистых осложнений остается дискуссионной [16]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [17] в группе интенсивного лечения было зафиксировано снижение риска сердечно-сосудистых состояний: фатального или нефатального ИМ и внезапной сердечной смерти, на 16%, однако оно было статистически не значимым ( $p = 0,052$ ). Изучению влияния интенсивной, в сравнении со стандартной, противодиабетической терапии на риск макрососудистых осложнений были посвящены и другие крупные РКИ: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [18], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [19] и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [20].

В общей сложности было рандомизировано 27049 участников, большинство из которых были отобраны на основании наличия СД-2 в сочетании с хотя бы одним из ФР сердечно-сосудистых состояний [16]. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,4 года; средний возраст участников — 62 года, средняя продолжительность СД-2, исключая участников UKPDS с впервые диагностированным СД, — 9 лет; более трети имели в анамнезе макрососудистые заболевания.

В целом мета-анализ четырех крупных РКИ: ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT выявил умеренное и статистически незначимое снижение риска основных макрососудистых состояний в группах с интенсивным гликемическим контролем. Интенсивная противодиабетическая терапия привела к снижению гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в среднем на 0,88% по сравнению с группой стандартного контроля гликемии, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 9% — 95% ДИ 1–16% в группах с интенсивным гликемическим контролем по сравнению с группами стандартного контроля — ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99 ( $p = 0,72$ ). Риск фатального/нефатального ИМ в группах интенсивного гипогликемического лечения также был снижен на 15% — 95% ДИ 6–24%, по сравнению с группами менее интенсивного контроля — ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,9 ( $p = 0,52$ ). Снижение риска смертельного/несмертельного инсульта — ОР 0,96; 95% ДИ 0,83–1,10 ( $p = 0,94$ ) было незначительным, разница в группах отсутствовала также и для госпитализированных/смертельных случаев ХСН — ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,16 ( $p = 0,31$ ). Было отмечено, что у участников групп интенсивного гликемического контроля, не имевших в анамнезе макрососудистых состояний, риск сердечно-сосудистых событий был ниже, чем у лиц с отягощенным анамнезом ( $p = 0,04$ ) [16].

Необходимо отметить о выявленной тенденции к 10% увеличению уровня риска сердечно-сосудистой смертности 1,10 — 95% ДИ 0,84–1,42, за счет результатов исследований VADT — 1,32 95% ДИ 0,81–2,14 и, особенно, ACCORD — 1,35 95% ДИ 1,04–1,76. Именно из-за увеличения общей — ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,46 и сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля, исследование ACCORD было досрочно завершено [16, 21].

Как упоминалось, в исследовании ACCORD сравнивались результаты влияния интенсивного и стандартного лечения на уровень гликемии и макрососудистые осложнения. Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом распределены в группу интенсивного лечения ( $n = 5128$ ), с целевым уровнем  $HbA_{1c} < 6\%$  и группу стандартной терапии ( $n = 5123$ ), с целевым уровнем  $HbA_{1c}$  7–8%. Основным критерием включения в исследование было наличие СД-2 с ССЗ в анамнезе или повышенным риском ССЗ, а также исходный уровень  $HbA_{1c} > 7,5\%$  (среднее значение  $HbA_{1c}$  — 8,4%) и возраст  $< 80$  лет (в среднем 62 года). В качестве первичной конечной точки исследования использована комбинированная конечная точка ИМ/ишемический инсульт/сердечно-сосудистая смертность. Для достижения поставленных целей использовались

все допустимые для лечения СД-2 лекарственные препараты в любых количественных и качественных сочетаниях: в группе интенсивного лечения 62% больных получали инсулин, а также 3-5 таблетированных препаратов. Лечение определялось врачами индивидуально и независимо; рандомизирование участников по осуществляемой терапии не проводилось.

На фоне терапии в группе интенсивного лечения  $HbA_{1c}$  снизился до 6,7% спустя 4 мес., до 6,4% через год. В результате исследования было отмечено, что частота сердечно-сосудистых осложнений не достоверно снизилась на 10% ( $p=0,16$ ), а частота нефатального ИМ статистически значимо снизилась на 24% ( $p=0,004$ ). Однако, главным результатом исследования оказалось повышение смертности в группе интенсивной терапии на 22% ( $p=0,04$ ), что и привело к досрочному прекращению исследования. Впоследствии было обнаружено, что наибольший риск сердечно-сосудистой и общей смертности отмечался у тех участников исследования из группы интенсивного гликемического контроля, у которых изначально уровень  $HbA_{1c}$  был более высоким [21].

В 2008г FDA (Food and Drug Administration) выпустило руководство, в котором зафиксирована необходимость установления сердечно-сосудистой безопасности для новых противодиабетических препаратов [22].

**Влияние противодиабетических препаратов на сердечно-сосудистый риск.** Одним из крупнейших исследований, посвященных влиянию инсулинотерапии на частоту сердечно-сосудистых событий у лиц с СД-2 с высоким риском ССЗ стало многоцентровое РКИ в параллельных группах ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) [23]. Оно было направлено на оценку эффектов терапии инсулином гларгин в сравнении с эффектами стандартной терапии в отношении исходов ССЗ. В исследовании приняли участие 12537 пациентов (средний возраст 63,5 лет) с предиабетом, СД-2, в т.ч. впервые выявленным и высоким риском развития ССЗ. Пациенты были рандомизированы в группу стандартной терапии и в группу лечения инсулином гларгин. Средняя длительность наблюдения составила 6,2 лет. На начало исследования в группе инсулина гларгин средняя продолжительность СД составила 5,5 лет (5,3 лет в стандартной группе), предшествующее сердечно-сосудистое событие (ИМ, мозговой инсульт, реваскуляризация) отмечены в 59,3% случаев (58,4% в группе стандартной терапии), средний уровень  $HbA_{1c}$  в обеих группах составил 6,4%. Согласно результатам исследования, инсулин гларгин не оказал отрицательного на сердечно-сосудистые события [24].

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании DEVOTE (Degludec Cardiovascular Outcomes Trial) у пациентов с СД-2 и высоким риском ССЗ была проведена сравнительная оценка сердечно-сосудистой безопасности инсулинов продленного действия — деглудек и гларгин. В это исследование были включены 7637 пациентов с СД-2 и высоким кардиоваскулярным риском. Среди рандомизированных пациентов 85,2% имели диагностированное ранее ССЗ: ИМ, инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА), процедуры реваскуляризации и/или хроническую болезнь почек (ХБП). Средняя продолжительность СД составляла 16,4 года, средний уровень  $HbA_{1c}$  —  $8,4 \pm 1,7\%$ , средний возраст пациентов — 65,0 лет. Согласно полученным результатам, у пациентов с СД-2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий, инсулин деглудек был сопоставим с инсулином гларгином по частоте возникновения сердечно-сосудистых событий. Количество пациентов с развившимися сердечно-сосудистыми событиями: фатальные сердечно-сосудистые события/нефатальный ИМ/нефатальный инсульт, составило 8,5% в группе инсулина деглудек и 9,3% — инсулина гларгин — ОР 0,91; 95% ДИ 0,78-1,06 ( $p<0,001$ ). Существенной разницы в показателях общей смертности в группах инсулина деглудек (5,3%) и гларгин (5,8%) также не наблюдалось — ОР 0,91; 95% ДИ, 0,76-1,11 ( $p=0,35$ ) [25].

Некоторые противодиабетические препараты повышают риск развития ХСН у пациентов высокого риска, это относится к представителю класса тиазолидиндионов (глитазонов) — росиглитазону. RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) — многоцентровое, проспективное, открытое РКИ у пациентов с СД-2 с ССЗ (ИМ, инсульт, стенокардия, ХСН, ТИА) в анамнезе, где сравнивали 2 режима противодиабетической терапии росиглитазон+метформин или сульфонилмочевина и метформин+сульфонилмочевина. В исследовании приняли участие 4447 пациентов, группы были сопоставимы по среднему уровню  $HbA_{1c}$  — 7,8% vs 8,0%, длительности СД-2 — 6,2 лет vs 7,9 лет. Результаты промежуточного анализа, полученные через 3,75 года от его начала, показали статистически значимое увеличение риска развития СН у больных, принимавших росиглитазон — ОР 2,15; 95% ДИ 1,3-3,75 ( $p=0,003$ ). Это стало основанием для досрочного прекращения исследования.

Опубликованные в 2007г результаты мета-анализа 42 исследований, свидетельствовали о том, что в группе росиглитазона ( $n=15565$ ) по сравнению с группой контроля ( $n=12282$ ) достоверно увеличился риск развития ИМ — ОШ

1,43; 95% ДИ 1,03-1,98 ( $p=0,03$ ), а также смерти от сердечно-сосудистых причин — ОШ 1,64; 95% ДИ 0,98-2,74, ( $p=0,06$ ) [26]. В результате 23 сентября 2010г EMA (European Medicines Agency) — Европейское агентство по лекарственным средствам выпустило рекомендацию отозвать препараты, содержащие росиглитазон, с европейского рынка [27].

В рандомизированном двойном слепом исследовании PROactive (**P**rospective **P**ioglitazone **C**linical **T**rial **I**n **M**acrovacular **E**vents) изучали влияние другого представителя этого класса лекарственных средств пиоглитазона на макрососудистые исходы у больных СД-2, с ССЗ в анамнезе. Пациенты были рандомизированы на группу пиоглитазона ( $n=2605$ ) и контрольную группу ( $n=2633$ ). Средняя продолжительность СД-2 в группах была равна 8 годам, средний уровень  $HbA_{1c}$  в основной и контрольной группах составил 7,8% и 7,9%, соответственно.

Анализ результатов исследования показал небольшую статистически незначимую тенденцию к снижению риска макрососудистых осложнений в группе пиоглитазона (10%,  $p=0,095$ ) по сравнению с контрольной группой на основании первичной комбинированной конечной точки — общая смертность от всех причин, нефатальный ИМ, инсульт, ампутация нижних конечностей, ОКС, чрескожные коронарные вмешательства или реваскуляризация нижних конечностей. В рамках вторичных конечных точек — общая смертность от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт, в группе пиоглитазона отмечалось значимое снижение риска их развития — 16% ( $p=0,027$ ). Также было показано небольшое статистически значимое повышение частоты развития ХСН по сравнению с контрольной группой — 10,8% и 7,5%, соответственно, ( $p<0,0001$ ) [28].

Препараты, основанные на действии гормонов желудочно-кишечного тракта, вырабатываемых в ответ на прием пищи и вызывающих стимуляцию секреции инсулина — инкретины (инкретиномиметики), также находятся в поле пристального внимания и изучения. К ним относятся агонисты рецепторов гормона глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), устойчивые к разрушающему действию фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) и ингибиторы фермента дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4).

Двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ LEADER (**L**iraglutide **E**ffect and **A**ction in **D**iabetes: **E**valuation of **C**ardiovascular **O**utcome **R**esults) [29] было посвящено изучению эффективности и безопасности лираглутида, аналогу человеческого ГПП-1, в отношении сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт) у пациентов с СД-2.

Было рандомизировано 9340 пациентов, с уровнем  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ , 81% из которых сотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом — 19% имели как минимум один из ФР ССЗ: микроальбуминурия или протеинурия, артериальная гипертензия (АГ), гипертрофия левого желудочка, систолическая или диастолическая дисфункции левого желудочка, лодыжечно-плечевой индекс  $<0,9$ . Результаты исследования показали статистически значимое снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 13%, сердечно-сосудистой смертности на 22% и общей смертности на 15% ( $p=0,02$ ). ХСН, требующая госпитализации, в группе лираглутида встречалась на 12% реже ( $p=0,14$ ), чем в группе плацебо [29].

ELIXA (**E**valuation of **L**ixisenatide in **A**cute **C**oronary **S**ndrome) [30] — многоцентровое, плацебо-контролируемое РКИ сердечно-сосудистой безопасности агониста ГПП-1 ликсизенатида у пациентов с СД-2 и ОКС, с участием  $>6$  тыс. пациентов с длительностью СД  $9,3 \pm 8,2$  лет. В анамнезе у 83% пациентов был перенесенный ИМ, у 17% — нестабильная стенокардия. Обнаружено, что ликсизенатид не оказывает негативного воздействия на сердечно-сосудистые исходы: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, а также не влияет на частоту госпитализации по поводу ХСН [30].

В многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование SAVOR-TIMI 53 (**S**axagliptin **A**ssessment of **V**ascular **O**utcomes **R**ecorded in **P**atients with **D**iabetes **M**ellitus — **T**hrombolysis in **M**yocardial **I**nfarction 53) [31], посвященное изучению влияния ингибитора ДПП-4 саксаглиптина на сердечно-сосудистые исходы приняли участие  $\sim 16500$  пациентов с СД-2 в возрасте  $\geq 40$  лет с наличием ССЗ в анамнезе ( $n=12929$ ) и/или наличием нескольких ФР их развития ( $n=3533$ ). Уровень  $HbA_{1c}$  на скрининговом визите составлял 6,5-12,0%, частота ИМ в анамнезе 38,0% и 37,6%, ХСН 12,8% и 12,8%, реваскуляризации коронарных артерий 43,1% и 43,3% и была сопоставима в группах саксаглиптина и плацебо. В конце периода наблюдения (в среднем 2,1 года) было отмечено, как положительное, так и отрицательное влияния саксаглиптина на сердечно-сосудистые события — ОР 1,00; 95% ДИ 0,89-1,12 ( $p=0,99$ ), однако обнаружено статистически значимое увеличение частоты случаев госпитализации из-за прогрессирования ХСН в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо — 3,5% vs 2,8%; ОШ 1,27; 95% ДИ 1,07-1,51 ( $p=0,007$ ) [31].

Долгосрочную сердечно-сосудистую безопасность терапии алоглиптином у пациентов с СД-2

и недавним ОКС изучали в многоцентровом, проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EXAMINE (**Ex**amination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) [32]. При наблюдаемых 5380 пациентах (средний возраст 60,9 лет) с СД-2 и уровнем  $HbA_{1c}$  при скрининге 6,5–11,0% на терапии пероральными противодиабетическими препаратами или 7,0–11,0% на инсулинотерапии, а также перенесенным за 15–90 сут. до включения в исследование ОКС. Пациенты были рандомизированы в группы терапии алоглиптин или плацебо в дополнение к имеющейся противодиабетической терапии. Период наблюдения достигал 40 мес. Анализ результатов исследования показал, что алоглиптин у пациентов с СД-2 и недавним ОКС не оказал негативного воздействия на исходы ССЗ (305 событий — 11,3%), по сравнению с группой плацебо (316 событий — 11,8%), а также его применение не сопровождалось развитием новых случаев СН, как и ухудшением ее течения у пациентов с ХСН в анамнезе — ОР 0,98; 95% ДИ 0,82–1,21 [32].

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TECOS (**T**rial **E**valuating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) [33], посвященное изучению влияния ситаглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД-2, были включены 14671 пациент с СД-2 со средней продолжительностью заболевания 11,6 лет, уровнем  $HbA_{1c}$  от 6,5% до 8,0% и ССЗ в анамнезе. Средний период наблюдения составил 3 года. Результатом исследования стало заключение об отсутствии, отрицательного влияния ситаглиптина на частоту сердечно-сосудистых событий — ОР 0,98; 95% ДИ, 0,88–1,09 ( $p < 0,001$ ). Частота госпитализаций по поводу ХСН также не отличалась между группами — ОР 1,00; 95% ДИ 0,83–1,20 ( $p = 0,98$ ) [33].

Учитывая изложенное, можно прийти к заключению о том, что за исключением лираглутида, все изучавшиеся препараты: инсулины продолженного действия гларгин и деглудек; глитозоны — росиглитазон, пиоглитазон; ликсизенатид и иДПП-4 — саксаглиптин, алоглиптин, ситаглиптин, не снижали сердечно-сосудистый риск, а некоторые (росиглитазон), даже повышали риск сердечно-сосудистых событий у больных СД-2. Также необходимо отметить, что во всех указанных РКИ большинство включенных пациентов с СД-2 уже имели ССЗ (от 59,3% до 100%).

Глифлозинам — пероральным противодиабетическим препаратам нового поколения посвящены последние крупные РКИ, результаты которых совершили своеобразный переворот в тактике медикаментозного лечения СД-2. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что опреде-

ляющим в выборе противодиабетического препарата должно быть его влияние на риск макро- и микрососудистых осложнений.

В международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (**T**he **E**mpagliflozin Cardiovascular **O**utcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [34] изучалось влияние эмпаглифлозина — высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД-2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Было рандомизировано 7020 человек с уровнем  $HbA_{1c}$  7–9%, без противодиабетических препаратов в течение 12 нед. до рандомизации и уровнем  $HbA_{1c}$  7–10% на фоне противодиабетической терапии в течение 12 нед. до рандомизации. Согласно критериям включения, отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (ИБС, инсульт, ИМ, реваскуляризация) был у 99,4% участников в группе эмпаглифлозина и 98,9% — в группе плацебо. Средний срок наблюдения составил 3,1 года. В результате исследования получены впечатляющие статистически значимые данные о снижении в группе эмпаглифлозина смертности от ССЗ на 38%, общей смертности на 32%, количества госпитализаций по поводу ХСН на 35%, по сравнению с группой плацебо [34].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CANVAS (**C**anagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [35] участвовали в общей сложности 10142 больных СД-2, средний период наблюдения — 188 нед. Участники были рандомизированы в группу приема канаглифлозина (ингибитор НГЛТ-2) или группу плацебо. Средний возраст участников составил 63,3 года, средняя продолжительность СД — 13,5 лет, уровень  $HbA_{1c}$  при включении —  $\geq 7,0\%$  и  $\leq 10,5\%$ . Участники исследования 65,6% в анамнезе имели ССЗ, 14% ХСН, а у 34,4% участников с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, было, по меньшей мере, два ФР ССЗ. Анализ результатов выявил снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (14%) — сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт — ОР 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97 ( $p < 0,0001$ ). Дополнительный анализ выявил снижение на 33% риска госпитализации госпитализаций по поводу ХСН — ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87 ( $p < 0,001$ ) [35]. При этом, в группе канаглифлозина, по сравнению с плацебо показатели сердечно-сосудистых событий, у больных ССЗ в анамнезе, были на 17% ниже — ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95 ( $p < 0,001$ ), а риск госпитализации от ХСН уменьшился на 35% по сравнению с группой плацебо — ОР 0,68; 95% ДИ 0,51–0,90 ( $p = 0,91$ ).



Дальнейший анализ результатов исследования показал, у лиц с СД-2 и отягощенным анамнезом по ССЗ количество сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть/нефатальные ИМ/инсульт) в целом было значительно выше: 36,9 vs 15,7 на 1 тыс. пациентов-лет для лиц с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом — ОР 2,36; 95% ДИ 2,03-2,74 ( $p<0,001$ ). Риск госпитализаций по поводу ХСН в подгруппе пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом также был выше — ОР 2,64; 95% ДИ, 1,90-3,65. Существенной разницы между подгруппой лиц без ССЗ в анамнезе и группой плацебо, как в отношении риска сердечно-сосудистых событий — сердечно-сосудистая смерть/нефатальные инфаркт/инсульт — 15,8 vs 15,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,98; 95% ДИ 0,74-1,30 ( $p=0,18$ ), так и в отношении риска сердечно-сосудистой смерти — 6,5 vs 6,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,93; 95% ДИ 0,60-1,43 ( $p=0,44$ ) не было. В то же время, риск госпитализации по поводу ХСН в подгруппе лиц без ССЗ в анамнезе был существенно ниже, чем в группе плацебо — 2,6 vs 4,2 на 1 тыс. пациентов-лет — ОР 0,64; 95% ДИ 0,35-1,15 ( $p=0,91$ ).

Опубликованные результаты двух этих РКИ продемонстрировали впечатляющие возможности ингибиторов НГЛТ-2 по снижению риска сердечно-сосудистых событий [34, 35]. И, несмотря на то, что в исследовании CANVAS сделана попытка сравнить эффекты антидиабетической терапии, прежде всего, ингибиторов НГЛТ-2, на сердечно-сосудистый риск у больных СД с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (очень высокий сердечно-сосудистый риск) и у пациентов с СД без ССЗ в анамнезе, но с наличием ФР их развития, акцент все же был сделан на больных, попадающих под вторичную профилактику ССЗ. При этом у больных СД-2 с ФР ССЗ (первичная профилактика), возможности противодиабетических препаратов изучены мало. Исходя из вышеизложенного, становится понятным пристальное внимание к ожидаемой публикации результатов исследования DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardio-vascular Events) [36], где этой категории пациентов уделяется особое внимание.

DECLARE [37] — многоцентровое, проспективное РКИ, начатое в 2013г и посвященное изучению влияния терапии дапаглифлозином на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД-2. Исследование DECLARE охватывает 17190 пациентов с СД-2 в возрасте  $\geq 40$  лет, с уровнем  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  и  $\leq 12,0\%$ , как с наличием в анамнезе ССЗ ( $n=6971$ ), так и с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом ( $n=10189$ ), но с множественными ФР. Все участники исследования были

распределены в основную группу, принимавшую 10 мг дапаглифлозина, либо в контрольную группу (плацебо дапаглифлозина). Исследование имеет 2 первичные конечные точки: 1. Комбинация событий сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, ишемический инсульт (MACE). 2. Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Вторичные конечные точки: 1. Комбинированная конечная точка почечных исходов: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или терминальная ХБП и/или почечная и СС смерть. 2. Смерть от любой причины.

DECLARE — масштабное исследование, которое позволит оценить влияние дапаглифлозина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у самой широкой популяции пациентов, в т.ч. у большой группы лиц, не имеющих ССЗ в анамнезе, что, в свою очередь, поможет существенно расширить и дополнить результаты предшествующих клинических наблюдений. Результаты исследования DECLARE ожидаются в 2018г [36].

Как известно, пациенты с СД-2 одновременно имеют в наличии ССЗ и/или ФР их развития [38]. Согласно данным Федерального регистра СД [2], в 2016г у пациентов с СД-2 наиболее часто фиксировали АГ (40,6% пациентов), затем ИБС (11,0%), цереброваскулярные нарушения (4,0%), ИМ (3,3%). Однако результаты активных скринингов больных СД свидетельствуют о том, что распространенность ССЗ у пациентов с СД-2 на 20-50% выше [2]. Лица же, не имеющие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, обладают высоким риском сердечно-сосудистых событий, обусловленным наличием ФР, причем нередко нескольких одновременно.

Широкое распространение СД-2 среди населения и высокий риск сердечно-сосудистых событий, характерный для этого заболевания, диктуют необходимость самой тщательной, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Традиционно, основной “мишенью” первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД считают коррекцию хорошо известных ФР, большинство из которых являются общими для СД и для ССЗ. К основным из них относят избыточную массу тела или ожирение, АГ и дислипидемию.

**Ожирение** является независимым ФР ССЗ, в т.ч. у больных СД [39-41]. Известно, что 85% больных СД-2 имеют избыточную массу тела или ожирение [42]. Даже небольшое снижение массы тела (5-10%) улучшает липидный спектр и положительно влияет на другие ФР, и, следовательно, может оказать положительное воздействие на сердечно-сосудистый риск [43]. В исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) [44] изучали



влияние изменения образа жизни на сердечно-сосудистые исходы у больных СД-2. В результате 11-летнего наблюдения в группе интенсивного изменения образа жизни отмечена наиболее выраженная динамика потери веса, улучшения показателей гликемического контроля, уровня АД, холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП).

Целью лечения ожирения, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [45], является снижение массы на 5-10% за 3-6 мес. терапии и удержание результата в течение года, что ассоциировано с уменьшением риска для здоровья и улучшением течения сопутствующих заболеваний. Как обязательный этап лечения рекомендуется изменение образа жизни (IA): диетотерапия (IA), физическая активность (IA). Медикаментозная терапия у лиц с СД-2 рекомендуется при индексе массы тела  $\geq 27$ -29,9 кг/м<sup>2</sup> (IA).

Об изменении образа жизни, обязательном для пациентов с ожирением, настаивают и эксперты ААСЕ (Американской ассоциации эндокринологов) [46]: целью терапии является потеря от 5% до 15% массы тела, при необходимости достижения целевого уровня HbA<sub>1c</sub> (IA). При этом американские эксперты считают, что у пациентов с ожирением и СД-2 предпочтительны противодиабетические препараты с положительным, способствующим потере веса, или нейтральным действием по отношению к массе тела (IIA) [46].

В свете вышеизложенного особую значимость представляют результаты исследований, свидетельствующие о статистически значимом снижении массы тела при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо. В течение 24 мес. оценивали влияние дапаглифлозина на массу тела у пациентов с СД-2 (средний индекс массы тела 31,9 кг/м<sup>2</sup>). В конце периода наблюдения масса тела в группе дапаглифлозина в среднем снизилась на 4,54 кг, причем на 2,8 кг за счет жировой ткани (как висцеральной, так и подкожной). Потеря массы тела, обусловленная дапаглифлозином, в отличие от других противодиабетических препаратов, была достигнута в основном за счет жировой ткани, а не жидкостного компонента, причем особенно ценным является воздействие препарата именно на метаболически-активную висцеральную жировую ткань [47]. Эффект дапаглифлозина в отношении снижения массы тела объясняют устойчивым увеличением глюкозурии, сопровождающейся интенсивным расходом калорий и снижением массы тела.

В контексте существующих рекомендаций, положительное влияние дапаглифлозина на массу тела является важным преимуществом препарата и определяет его предпочтительность для назна-

чения больным СД-2 с избыточной массой тела или ожирением.

**Артериальная гипертензия.** У пациентов с СД-2 АГ встречается в два раза чаще, чем в популяции — до 80% случаев, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск ССЗ у этих больных [48, 49]. Снижение артериального давления (АД) у больных СД-2 <140/85 мм рт.ст. оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы [50]. В исследовании UKPDS обнаружено, что смертность от СД снижалась на 15% в ответ на снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст., вплоть до уровня 120 мм рт.ст. [51]. Важным является и тот факт, что у больных АГ и СД преимущества антигипертензивной терапии в отношении снижения сердечно-сосудистого риска более выражены, чем у больных без СД.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013г [52], пациентам с СД-2 и АГ настоятельно рекомендуется начинать фармакотерапию при САД  $\geq 140$  мм рт.ст., при САД  $\geq 160$  мм рт.ст. фармакотерапия является обязательной (IA). Рекомендуемое целевое значение САД <140 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) <85 мм рт.ст. (IA). В соответствии со стратификацией риска больные АГ и СД имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, что требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на старте лечения. Все классы антигипертензивных препаратов являются применимыми, однако наиболее предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (IA).

Превосходство блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в терапии пациентов с АГ подтверждено результатами многих клинических исследований, однако представители БРА все же обладают рядом преимуществ, прежде всего благодаря идеальному профилю переносимости [53]. В группе БРА заслуживает особого внимания кандесартан (Атаканд). Обладая сверхдлительностью действия (36 час), препарат обеспечивает надежную коррекцию утренних подъемов АД, обуславливающих высокий риск возникновения ИМ и инсульта в первые часы после пробуждения [54]. Это имеет особое значение для больных СД-2 и АГ, т.к. большая величина и скорость утреннего подъема АД — одни из характерных особенностей их суточного профиля АД [55].

Некоторые противодиабетические препараты, например, дапаглифлозин, снижают АД. В течение 12 нед. наблюдали пациентов с СД-2

и АГ и обнаружили, что в группе дапаглифлозина, по сравнению с плацебо, было достигнуто снижение САД на 4,3 мм рт.ст. — 95% ДИ -6,5 — -2,0 ( $p=0,0002$ ). Сравнивали эффекты дапаглифлозина и сульфонилмочевины (при добавлении к метформину): разница в снижении САД между группами составила — 3,67 мм рт.ст. — 95% ДИ -5,92 — -1,41, в пользу дапаглифлозина, причем достигнутый результат сохранялся в течение четырех лет [57]. Механизм снижения АД на фоне терапии дапаглифлозином до конца не ясен. Существуют предположения о связи снижения АД с умеренным диуретическим и натрийуретическим эффектами препарата, а также со снижением массы тела [58, 59], что также свидетельствует в пользу назначения препарата лицам с СД-2, АГ и избыточной массой тела.

**Дислипидемия.** Распространенность дислипидемии у больных СД-2 достигает 70-80%. Дислипидемия является одной из основных причин высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД [60, 61]. Крупное международное исследование INTERHEART study (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study) [62], продемонстрировало, что у больных СД-2 дислипидемия наиболее сильно была ассоциирована с риском ИМ — ОР 3,25; 99% ДИ 2,81-3,76 ( $p<0,0001$ ), оставив далеко позади другие известные ФР [62]. А результаты исследования The Strong Heart Study [63] выявили, что у пациентов с СД-2 повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 10 мг/дл привело к 12%-му росту риска ССЗ.

Это означает, что коррекция дислипидемии в первую очередь должна быть сосредоточена на снижении уровня ХС ЛНП. Многочисленные клинические исследования показали, что снижение уровня ЛНП может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД-2. Мета-анализ 14 РКИ, в который включены данные 18 686 пациентов с СД-2, показал, что снижение уровня ЛНП сопровождалось уменьшением общей смертности на 9%, смерти от ИМ на 22% ( $p<0,0001$ ), смерти от инсульта — на 19% ( $p=0,0002$ ) и риска сердечно-сосудистых событий — на 21% ( $p<0,0001$ ) [64].

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC, 2016г) [65] основными целями терапии у пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте  $>40$  лет без ССЗ, но с наличием  $\geq 1$  и более других ФР или с признаками поражения органов-мишеней является достижение рекомендуемого уровня ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл). Дополнительными целями терапии являются уровни ХС неЛВП  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл) и апоВ  $<80$  мг/дл (IC).

У пациентов с СД-2 без дополнительных ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л ( $<100$  мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС неЛВП  $<3,4$  ммоль/л ( $<130$  мг/дл) и уровня апоВ  $<100$  мг/дл (IV).

Для достижения целей гиполипидемической терапии рекомендовано назначение статинов — препарат первого выбора, вплоть до максимально-рекомендуемой дозы или максимальной переносимой дозы (IA) [65]. Если цели лечения не удается достичь при их использовании в максимальных переносимых дозах, дополнительного снижения уровня ХС ЛНП можно добиться при применении комбинированной терапии, прежде всего комбинации статинов с ингибиторами всасывания ХС (IIaB). У пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов (ТГ)  $>2,3$  ммоль/л, несмотря на терапию статинами, можно рассматривать присоединение к терапии фенофибрата.

В рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) VI пересмотра (2017г) [66] препаратами выбора для лечения дислипидемии также выступают статины, а вот рекомендуемый целевой уровень ХС ЛНП у пациентов с СД-2 и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте  $>40$  лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней составляет  $<1,5$  ммоль/л (IV); у пациентов с СД-2 без других ФР —  $<2,5$  ммоль/л.

В рекомендациях есть указание на то, что пациентам с СД-2 с уровнем ТГ  $>2,3$  ммоль/л и ХС ЛВП  $<0,8$  ммоль/л к терапии статинами следует добавить фенофибрат, однако уровень доказанности лишь IIbC [66].

Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (2017г) [67] конечными целями коррекции дислипидемии указали снижение ХС ЛНП  $<1,8$  ммоль/л или по крайней мере на 50% от исходного у больных СД очень высокого риска; у больных СД высокого риска снижение ХС ЛНП  $<2,5$  ммоль/л или по крайней мере на 50% от исходного. Назначение фибратов не рекомендовано, т.к. не сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Преимущество розувастатина (Крестор) над другими представителями класса в том, что уже в стартовой дозе 10 мг он позволяет достичь целевого уровня ЛНП [68]. А результаты мета-анализа, изучившего данные пациентов с СД-2 в программе VOYAGER (an individual patient data-meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) [69] под-

твердили превосходство розувастатина в этой группе пациентов.

Ретроспективный анализ при изучении влияния дапаглифлозина на атерогенный липидный спектр у лиц с СД-2, объединил результаты 12 плацебо-контролируемых исследований. В исследованиях в течение 24 и 102 нед. изучали эффекты дапаглифлозина 5 мг и 10 мг в сравнении с плацебо у пациентов с СД-2. К 24 нед. лечения в группах дапаглифлозина 5 мг и 10 мг было отмечено небольшое увеличение ХС ЛВП: 0,07 и 0,06 ммоль/л vs плацебо 0,04 ммоль/л и снижение уровня ТГ: 0,11 vs 0,19 ммоль/л, в группе плацебо уровень ТГ остался неизменным. Выявленные изменения не достигли статистической значимости. При этом серьезное, статистически значимое отрицательное влияние дапаглифлозина на уровень общего ХС и ХС ЛНП отсутствовало. К 102 нед. наблюдения динамика показателей липидного спектра в целом не изменилась [70].

Также, нельзя не упомянуть о том, что в последнее время, активно обсуждается роль, так называемых, дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД, а именно постпрандиальной гликемии (ППГ) и гипогликемии.

Существует мнение о том, что высокий ППГ уровень и значительная вариабельность гликемии в течение сут. играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений и вносят существенный вклад в увеличение сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД-2 [71]. Это подтверждают результаты клинических исследований: изучали влияние ППГ (через 1 час после еды) у >1 тыс. больных с недавно диагностированным СД-2, период наблюдения составил 11 лет [72]. Было обнаружено, что у пациентов с ППГ >10 ммоль/л риск ИМ оказался на 40% выше, чем у больных с ППГ <8 ммоль/л [72]; в 5-летнем проспективном исследовании также обнаружили, что ППГ является независимым ФР ССЗ при СД-2 [73]. А в результате исследования VDS (Verona Diabetes Study) [74] выявлено, что у лиц с СД-2 и наибольшими значениями вариабельности гликемии риск сердечно-сосудистой смерти увеличен в 2,4 раза. Это позволило прийти к заключению, что вариабельность гликемии является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти ( $p=0,007$ ) [74].

В исследовании [75] было продемонстрировано положительное влияние дапаглифлозина на показатели вариабельности гликемии. У больных СД-2, получавших дапаглифлозин, были отмечены более низкие показатели средней амплитуды колебания гликемии —  $3,48 \pm 0,98$  vs  $5,37 \pm 2,16$  в группе плацебо ( $p=0,010$ ), среднесуточной гликемии —  $7,50 \pm 1,49$  vs  $9,46 \pm 1,16$  ммоль/л в группе плацебо ( $p=0,026$ ). Среднечасовая глике-

мия в группе, принимавшей дапаглифлозин, была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо, особенно в периоды времени с 24:00 до 02:00 и с 13:00 до 18:00 [75]. При изучении влияния пероральных противодиабетических препаратов на гликемический профиль у лиц с недостаточным гликемическим контролем на инсулинотерапии [76] обнаружили, что добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг и 20 мг было связано с выраженным положительным эффектом на уровень ППГ, который снизился к 12 нед. наблюдения на 34,3 и 41,9 мл/дл, соответственно, по сравнению с группой плацебо+инсулин (18,7 мг/дл).

Следовательно, при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов СД-2 необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и  $HbA_{1c}$ , но и уровень ППГ и вариабельность гликемии. Также в этой связи особое значение приобретает выбор противодиабетических лекарственных средств: необходимо, чтобы выбранный препарат снижал уровни ППГ и вариабельность гликемии. Положительное воздействие на эти показатели, отмеченное при приеме дапаглифлозина, способно оказать дополнительное положительное влияние на сердечно-сосудистые риски у больных СД-2 [75, 76].

Еще одним важным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск у больных СД, является **гипогликемия** [17]. Гипогликемические состояния, особенно у лиц старших возрастных групп, способны привести к развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые нередко приводят к смерти [17, 77]. Результаты исследования VADT [20] продемонстрировали, что выраженные гипогликемические состояния, наблюдавшиеся у лиц с СД-2 на фоне интенсивной сахароснижающей терапии, сочетались с высоким риском сердечно-сосудистой смерти — ОР 4,042; 95% ДИ 1,449-11,276 ( $p=0,01$ ). Анализ результатов исследования ACCORD [18] также выявил более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности у лиц с эпизодами гипогликемий: 3,3% vs 1,2% у лиц без таких эпизодов гликемий.

Клинические исследования показали, что риск развития гипогликемии на фоне терапии дапаглифлозином минимален. В исследовании, изучающем применение дапаглифлозина в качестве монотерапии, количество пациентов с развитием гипогликемии, варьировало от нуля (в группе дапаглифлозина 5 мг/сут.) до двух (в группе плацебо и в группе дапаглифлозина 10 мг/сут.) [78]. В работе, где в качестве дополнительной терапии был использован метформин, гипогликемия была зарегистрирована у 2-4% пациентов, рандомизированных в группу дапаглифлозина 2,5-10 мг/сут. по сравнению с 3% пациентов, ран-



доминированных в группу плацебо [79]. Изучение комбинации дапаглифлозина 2,5–10 мг/сут. с инсулином выявило развитие гипогликемии у 53,6–60,4% пациентов в группе дапаглифлозина, и у 51,8% пациентов, получавших плацебо [80]. В исследовании [81] было выявлено, что эпизоды гипогликемии у пациентов с СД-2 в группе дапаглифлозин + метформин развивались реже, чем у лиц в группе глипизид + метформин [81]. При этом, ни один эпизод гипогликемии у пациентов, получающих дапаглифлозин, не был признан серьезным нежелательным явлением и не привел к прекращению лечения, в то время как в группе глипизид эпизоды, соответствующие этим критериям, имели место.

Однако преимущества дапаглифлозина на этом не заканчиваются. Большое значение имеет также стабильный и длительный гипогликемический эффект препарата. Долгосрочные наблюдения показали, что гипогликемический эффект дапаглифлозина сохраняется не менее 2-х лет. В исследовании [82] было показано, что количество пациентов со значением  $HbA_{1c} < 7\%$  в течение 2-летнего наблюдения в группе дапаглифлозина 10 мг/сут. в качестве монотерапии составило 27,9% vs 18,5% в группе плацебо, в группе дапаглифлозина с метформином — 31,5% vs 15,4% в группе плацебо+метформин и в группе дапаглифлозина с инсулином — 6,9% vs 4,6% плацебо+инсулин [82]. Было отмечено, что на 102 нед. в группе дапаглифлозина, по сравнению с группой плацебо+метформин, снижение  $HbA_{1c}$  было более выражено — от -0,61% до -0,7% vs -0,17%, соответственно [79]. А в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях [83, 84] было показано, что к 102 нед. наблюдения показатели  $HbA_{1c}$  в группе дапаглифлозин+метформин имели большую тенденцию к снижению, чем в группе плацебо+метформин: от -0,3% до -0,78% для дапаглифлозина vs -0,12 до -0,02 для плацебо [83, 84]. Сопоставляя группы пациентов с СД-2, получающих дапаглифлозин+метформин и глипизид+метформин [57], показали, что даже через 4 года от начала исследования прием дапаглифлозида был связан с более устойчивым уровнем гликемического контроля по сравнению с группой глипизид. Интересным представляется и то, что к 208 нед. было также отмечено положительное влияние дапаглифлозина на массу тела пациентов с СД-2 — -3,65 кг vs 0,78 кг в группе глипизид и на уровень САД — -3,69 мм рт.ст. vs -0,02 мм рт.ст. в группе глипизид.

Опубликованный в 2016г мета-анализ [85] объединил результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности дапаглифлозина у лиц с СД-2

и высоким сердечно-сосудистым риском: >9 тыс. пациентов, 34% из них с ССЗ в анамнезе). Мета-анализ продемонстрировал, как сердечно-сосудистую безопасность, так и эффективность дапаглифлозина, выявив снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе дапаглифлозина на 37%, ИМ на 48% по сравнению с группой контроля. Риск сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) в группе дапаглифлозина также был ниже — ОР 0,646; 95% ДИ 0,336–1,241, по сравнению с группой контроля [85].

Обнаруженное положительное воздействие дапаглифлозина на сердечно-сосудистые риски у больных СД-2, по всей вероятности, может быть связано со способностью препарата благоприятно воздействовать на многие ФР ССЗ одновременно.

## Заключение

СД “прочно” ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых событий, в том числе благодаря тому, что большинство ФР: ожирение, АГ, дислипидемия, являются общими, для развития как СД, так и ССЗ. Многие ФР, специфичные для СД: гипергликемия натощак, ППГ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, вариабельность гликемии, также способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска.

Следовательно, профилактика макрососудистых осложнений у больных СД должна быть комплексной и включать адекватную коррекцию и стабилизацию гликемического профиля, способствовать нормализации АД, снижению веса, оптимизации показателей липидного профиля. Причем, оптимальным противодиабетическим препаратам необходимо считать тот, который обладает не только оптимальным гипогликемическим эффектом, но и, прежде всего, доказал возможность снижения риска сердечно-сосудистых событий, положительно воздействуя на максимальное количество факторов сердечно-сосудистого риска.

Дапаглифлозин (Форсига) — препарат, максимально удовлетворяющий существующим потребностям терапии пациентов с СД с наличием ССЗ и/или множественных ФР. Оказывая всестороннее пролонгированное эффективное и безопасное контролирующее гипогликемическое действие, препарат также способствует снижению избыточной массы тела и уровня АД.

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

## Литература

- IDF Diabetes Atlas, 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;1(20):13-41. (In Russ.) Дедов ИИ, Шестакова МВ, Видулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;1(20):13-41.
- Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2013;4(13):192-207. doi:10.1177/1474651413495703.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal*. 2006;332:73-8. doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339:229-34. doi:10.1056/NEJM199807233390404.
- Demidova Tyu. Vascular complications of type 2 diabetes beyond that of glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2010;3:111-6. (In Russ.) Демидова ТЮ. Сосудистые осложнения СД 2 типа за гранью гликемического контроля. *Сахарный диабет*. 2010;3:111-6.
- Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93:870-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026.
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, et al. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001;24:5-10.
- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*. 1995;18:708-14.
- Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Fail*. 2013;15:194-202.
- Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *American Heart Journal*. 2007;154:271-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.001.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 23(32): 2999-3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
- O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An Invasive or Conservative Strategy in Patients With Diabetes Mellitus and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC*. 2012;2(60):106-11. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.059.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98. doi:10.1007/s00125-009-1470-0.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- Gotto AM, Bailey K, Gohdes D, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2008;358:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
- Chalmers J, MacMahon S, Patel A, et al. The ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2008;358:2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2009;360:129-39. doi:10.1056/NEJMoa0808431.
- Riddle MC, Ambrosius WT, Brill DJ, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33:983-90. doi:10.2337/dc09-1278.
- Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
- Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*. 2008;1(155):26-32.
- Gerstein H, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The N Engl J Med*. 2012;367:319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) — DEVOTE 1. *Am Heart J*. 2016;179:175-83. doi:10.1016/j.ahj.2016.06.004.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71. doi:10.1056/NEJMoa072761.
- Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MacCurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411-8. doi:10.1001/jama.2010.920.
- Lincoff AM, Woski K, Nichols SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia*. 2010;53:1180-8. doi:10.1007/s00125-010-1180-8.
- Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013;166(5):823-30. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.012.
- Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013;166(2):217-23. doi:10.1016/j.ahj.2013.05.007.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) — TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018;200(2):83-9. doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012.
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(5):1102-10. doi:10.1111/dom.13217.
- Urazgildeeva SA, Malygina OF. Features of treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy sovet*. 2016;3:48-53. (In Russ.) Уразгильдеева СА, Малыгина ОФ. Особенности лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2016;3:48-53.
- Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu P-H. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American Journal of Cardiology*. 1977;39:452-8.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *The Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1867-72.
- Butrova SA. From the obesity epidemic to the epidemic of diabetes. *Consilium medicum*. 2003;5(9):524-8. (In Russ.) Бутрова СА. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Consilium medicum*. 2003;5(9):524-8.
- ESC/EOA clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia 2016. *Russian journal of cardiology*. 2017;22(5):7-77. (In Russ.) Клинические рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):7-77. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Treatment of morbid obesity in adults. *Ozhireniye i metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов ИИ, Мельниченко ГА,

- Шестакова МВ, и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
46. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. AACE/ACE Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medicare Care of Patients with Obesity. Endocrine Practice. 2016;22(3):1-203. doi:10.4158/EP161365.GL.
47. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(2):159-69. doi:10.1111/dom.12189.
48. Sawicki PT, Heise T, Berger M. Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence? Diabetologia. 1997;40(2):134-7. doi:10.1007/s001250051429.
49. Sundström J, Sheikhi R, Östgren CJ, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. Journal of Hypertension. 2013;31(8):1603-10. doi:10.1097/HJH.0b013e32836123aa.
50. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375:895-905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
51. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321(7258):412-9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412.
52. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 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). Journal of Hypertension. 2013;31(7):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
53. ESH/ ESC clinical guidelines for the treatment of arterial hypertension. Russian journal of cardiology. 2014;19(1):5-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ ESC, 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):5-94.
54. Van Liefde I, Vauquelin G, Sartan — AT1 receptor interactions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009;302(2):237-57.
55. Kishyak OA, Myshlyayeva TO, Malysheva NV, et al. Type 2 diabetes, hypertension and the risk of cardiovascular complications. Diabetes Mellitus. 2008;1:45-9. (In Russ.) Кисляк ОА, Мышляева ТО, Малышева НВ, и др. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008;1:45-9.
56. Weber M, Mansfield T, T'joen C, et al. Dapagliflozin for reduction of blood pressure in diabetic patients inadequately controlled with combination antihypertensive regimen. American Heart Association. 2013;74(18):2191-209.
57. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
58. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2013;159(4):262-74. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
59. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.
60. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;25(106):3143-421.
61. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2007;115(1):114-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294.
62. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, 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):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
63. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology. 2000;3(20):830-5.
64. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;9607(371):117-25. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
65. Catapano AL, Graham I, De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The European Heart Journal. 2016;39(37):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
66. Yezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2017;3:5-22. (In Russ) Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
67. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. 8th edition. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):1-112. (In Russ) Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1):1-112. doi:10.14341/DM20171S8.
68. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). The American Journal of Cardiology. 2003;92:152-60. doi:10.1185/030079903125002405.
69. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. The American Journal of Cardiology. 2016;117(9):1444-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.02.011.
70. Hardy E, Ptaszynska A, de Bruin TWA, et al. Changes in lipid profiles of patients with type 2 diabetes mellitus on dapagliflozin therapy. Diabetologia. 2013;56(1):p-379.
71. Mkrtumyan AM, Davydov AL, Podachina SV, Shchukina VN. Effect of postprandial glycemia on cardiovascular morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus and its correction. Consilium medicum. 2004;6(9):640-5. (In Russ) Мкртумян АМ, Давыдов АЛ, Подачина СВ, Щукина ВН. Влияние постприандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом типа 2 и ее коррекция. Consilium medicum. 2004;6(9):640-5.
72. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, et al. Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects. 18-year follow-up of the Oslo Study. Stroke. 1995;26:774-7.
73. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006;91:813-9. doi:10.1210/jc.2005-1005.
74. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona diabetes study. Diabetologia. 1995;38:672-9.
75. Feng-fei Li, Gu Gao, Qian Li, et al. Influence of Dapagliflozin on Glycemic Variations in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Research. 2016;5347262. doi:10.1155/2016/5347262.
76. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, et al. A Study of Dapagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Receiving High Doses of Insulin Plus Insulin Sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. Diabetes Care. 2009;32(9):1656-62. doi:10.2337/dc09-0517.
77. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine. 2003;348(5):383-93. doi:10.1056/NEJMoa021778.
78. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2010;33(10):2217-24. doi:10.2337/dc10-0612.
79. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;9733(375):2223-33. doi:10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
80. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2012;156(6):405-15. doi:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.
81. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care. 2011;34(9):2015-22. doi:10.2337/dc11-0606.
82. Salsali A, Rohwedder K, Mansfield TA, et al. Durability of dapagliflozin treatment response in patients with T2DM: 2-year results. 72nd Annual Meeting of the American Diabetes Association. 2012:p-1030.
83. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Medicine. 2013;11(1):p-43. doi:10.1186/1741-7015-11-43.
84. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over LONG-TERM DAPAGLIFLOZIN EFFICACY AND SAFETY 16952 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(2):159-69. doi:10.1111/dom.12189.
85. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2016;15 (1):37p. doi:10.1186/s12933-016-0356-y.