

# Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0002

© И. В. Сергиенко<sup>1</sup>, С. А. Бойцов<sup>1</sup>, П. К. Резинкина<sup>1</sup>, А. В. Концевая<sup>2</sup>, М. Б. Анциферов<sup>3</sup>, О. М. Котешкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»

*Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович, Бойцов Сергей Анатольевич, Резинкина Полина Константиновна, Концевая Анна Васильевна, Анциферов Михаил Борисович, Котешкова Ольга Михайловна. Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза в клинической практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):21–29. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0002*

## Абстракт

Открытие двух новых классов противодиабетических препаратов: арГПП-1 и иНГЛТ-2 произвело прорыв в медикаментозной терапии пациентов, имеющих не только сахарный диабет 2 типа, но и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклеротического генеза. В практике кардиолога комбинация этих двух патологий встречается достаточно часто, однако следует помнить, что даже при отсутствии диагноза сахарный диабет данные препараты имеют доказанную эффективность в отношении течения и исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая крайне высокий риск фатальных и нефатальных осложнений у данных пациентов, своевременное внедрение арГПП-1 и иНГЛТ-2 в рутинную практику кардиолога крайне важно. Однако осведомленность о необходимости и праве назначения данных препаратов врачом-кардиологом в РФ в настоящее время все еще недостаточно высока.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2.

**Application of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis in clinical practice**

I. V. Sergienko<sup>1</sup>, S. A. Boytsov<sup>1</sup>, P. K. Rezinkina<sup>1</sup>, A. V. Kontsevaya<sup>2</sup>, M. B. Antsiferov<sup>3</sup>, O. M. Koteschkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department

### Abstract

The discovery of two new classes of antidiabetic drugs: SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists has made a breakthrough in medication for patients with type 2 diabetes mellitus, but also for patients with cardiovascular diseases (including atherosclerosis). Combination of these two pathologies is often found in cardiological practice. However, we should mention that these drugs have proven efficacy in course and outcomes of cardiovascular diseases despite the diagnosis of diabetes mellitus. Patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases have extremely high risk of fatal and non-fatal cardiovascular complications, so it's quite important to introduce new pharmacotherapy treatment into the daily practice of cardiologist. However, the awareness of the necessity and right to appoint these drugs of cardiologists in Russian Federation is still not enough nowadays.

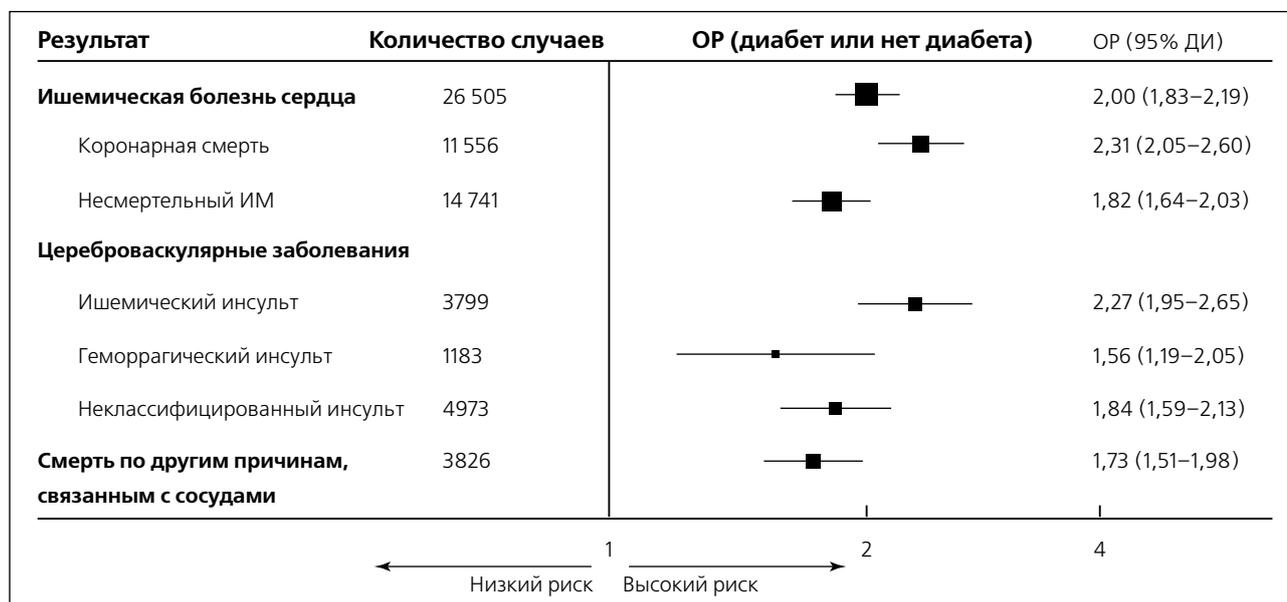
**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, atherosclerosis, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors.

### Введение

Как известно, за последние годы распространённость сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в мировой популяции приобрела характер пандемии. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации составляет 577 на 100 000 пациентов в год, то есть 803 600 человек. 69% больных СД имеют дислипидемию, 80% — артериальную гипертензию, 50–75% — диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, 12–22% — хроническую сердечную недостаточность [1]. Известно, что сахарный диабет 2 типа (СД 2) является важнейшим фактором риска развития атеросклероза. К примеру,

данные о том, что нормализация уровня глюкозы при СД 2 снижает сердечно-сосудистый риск (ССР), доказало исследование UKPDS [2]. Тем не менее достижение целевых уровней глюкозы плазмы крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) все еще не приводит к достаточному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов. По данным Bergenstal et al., у пациентов как с впервые выявленным, так и с известным СД 2 типа в группе интенсивного контроля уровня глюкозы (достигнут уровень HbA1c 6,4–7,0%) при сравнении с плацебо не было продемонстрировано устойчивого снижения смертности [3, 4]. Сахарный диабет 2 типа по меньшей мере удваивает риск развития сердечно-сосудистых событий (рис. 1) [5]. Это позволяет предположить, что еще

**Рисунок 1.** Увеличение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [5]



до появления клинических критериев диабета наличие нарушений углеводного обмена даёт толчок к развитию атеросклероза и, следовательно, началу макрососудистых осложнений. Всё большую долю среди факторов риска у больных с наличием атеросклероза занимает инсулинорезистентность, поэтому в настоящее время значительный интерес представляет изучение СД и ожирения как основных фенотипических вариантов течения атеросклероза.

## Эпидемиология

С 2000 г. численность пациентов с сахарным диабетом в РФ выросла в 2,2 раза – с 2,043 млн до 4,58 млн человек. Как и во многих странах мира, в РФ продолжается рост зарегистрированной заболеваемости СД, преимущественно 2 типа, с ежегодным увеличением не менее чем на 250–300 тыс. пациентов. В течение 2018 г. выявлено 10 805 новых случаев СД 1 и 298 628 – СД 2. Общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в том числе: СД 1 (сахарный диабет 1 типа) – 5,6%

(256,2 тыс.), СД 2 – 92,4% (4,24 млн), другие типы СД – 2% (89,9 тыс.).

В настоящее время зарегистрированная заболеваемость СД 1 составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД 2 – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения, выделяются регионы с более высокими показателями. Согласно данным Российского регистра пациентов с сахарным диабетом, по состоянию на ноябрь 2020 г. на учёте состоит около 5 млн больных с СД (табл. 1) [6].

Однако и эти цифры недооценивают истинные масштабы «неинфекционной эпидемии». По данным национального эпидемиологического исследования NATION, включавшего более 26 тыс. человек в 63 субъектах РФ, доля невыявленного СД 2 в РФ в среднем составляет 54%. Таким образом, распространённость СД 2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина почти в 2 раза выше зарегистрированной заболеваемости и может достигать 8-9 млн человек. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость принятия мер, направленных на разработку программ активного выявления СД в группах риска [7].

**Таблица 1.** Количество больных с сахарным диабетом, состоящих на учёте в регистре по состоянию на ноябрь 2020 г.

	Количество пациентов, находящихся на учёте	Количество новых выявленных пациентов за год
СД 1 типа	265 662	11 281
СД 2 типа	4 529 490	274 370
Другие типы СД	103 024	17 554
<b>Всего</b>	<b>4 898 176</b>	<b>303 205</b>

Примечание: СД – сахарный диабет.

В то же время лидирующую позицию в структуре причин смертности от ССЗ в РФ по-прежнему занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), причиной которой в подавляющем большинстве случаев является атеросклеротическое поражение коронарных артерий (около 95%, включая также функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микрососудистую дисфункцию). При этом только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение, тогда как у 50–60% оно остается нераспознанным [8].

Согласно анализу регистров РЕВАЗА и РЕГИОН (22957 человек, включая 4370 с СД 2 типа) в 6 регионах РФ (Москва, Рязань, Курск, Московская область, Тула, Ярославль), в реальной клинической практике доля пациентов с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (n = 4370), в т.ч. в госпитальных регистрах – 19,03% (16,1–25,3%). Это практически совпадает с данными исследования, проведенного в четырех других странах (Дания,

Великобритания, Грузия, Новая Зеландия) – 19,1%, но несколько меньше, чем в исследовании, выполненном в США (29,6%), и существенно ниже, чем в регистре REACH (43,6%) и в многоцентровом регистровом исследовании в Бразилии (56,5%). Данные подгруппы пациентов имеют как наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, так и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия на ССЗ и на СД [9].

С 2015 г. в кардиологическую практику активно внедряются две группы антидиабетических препаратов: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (арГПП-1) (табл. 2). Успех внедрения данных лекарственных средств прежде всего связан с их выраженным влиянием на риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых (СС) событий. Появление этих препаратов перевернуло представление о том,

**Таблица 2.** Основные представители групп инГЛТ-2 и агГПП-1, зарегистрированные в РФ

Группа	Действующее вещество	Исследование, доказывающее клиническую эффективность
Ингибиторы НГЛТ-2	Эмпаглифлозин	EMPA-REG OUTCOME [10]
	Дапаглифлозин	DECLARE-TIMI 58 [11]
	Канаглифлозин	CANTOS [12]
	Ипраглифлозин	IMPRESSION [13]
	Эртуглифлозин	VERTIS CV [14]
Агонисты рецепторов ГПП-1	Лираглутид	LEADER [15]
	Семаглутид	SUSTAIN 6 [16], PIONEER 6 (исследование пероральных форм) [17]
	Ликсенатид	ELIXA [18]
	Эксенатид	EXSCEL [19]
	Альбиглутид	Harmony Outcomes [20]
	Дулаглутид	REWIND [21]

кто (эндокринолог или кардиолог) имеет право коррекции гипогликемической терапии у пациента с наличием СД 2 и атеросклеротического поражения.

### Ингибиторы НГЛТ-2

У больных с СД 2 типа и ССЗ атеросклеротического генеза ингибиторы НГЛТ-2 достоверно снижают риск общей смертности (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,78–0,91) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,76–0,93); а также число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,64–0,74), риск развития инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,84–0,99) и риск неблагоприятных почечных исходов (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,56–0,70). На риск инсульта ингибиторы НГЛТ-2 значимого влияния не оказывают (ОР 0,98; 95% ДИ: 0,86–1,11) [22].

В плане безопасности ингибиторы НГЛТ-2 не повышали риск гипогликемии (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,84–1,01) или ампутаций (ОР 1,25; 95% ДИ: 0,97–1,62). Всего выявлено 64 случая диабетического кетоацидоза при приеме ингибиторов НГЛТ-2 против 18 на плацебо (ОР 2,86; 95% ДИ: 1,39–5,86). Таким образом, у больных с кардиометаболическими заболеваниями и заболеваниями почек ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают риск сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов вне зависимости от функции почек [22].

В 2020 г. был построен прогноз вероятного сокращения потенциального числа предотвращенных смертей на фоне терапии дапаглифлозином от всех причин среди пациентов с СД и некоторыми ССЗ за 4 года в РФ. Так, у пациентов с СД и ХСН со сниженной

фракцией выброса (ФВ) число потенциально предотвращенных смертей от всех причин на фоне приема дапаглифлозина составит 4543, смертей от СС-причин – 1995, число госпитализаций по поводу ССЗ – 7072. Среди пациентов с СД и ИМ число потенциально предотвращенных СС-смертей составит 39 124, а госпитализаций по поводу ССЗ – 37440 [9]. Дапаглифлозин показал в исследовании снижение смертности от СС-причин, хотя разница не была статистически значимой [11].

Ингибиторы НГЛТ-2 обладают класс-эффектом в отношении сердечной недостаточности (значительно улучшают), инфаркта миокарда (мало влияют, отмечаются различия по сумме всех исследований, но не по каждому), инсульта (не влияют), гипогликемии (не влияют), генитальных инфекций (несколько увеличивают риск развития). Не обладают класс-эффектом в отношении: общей смертности (снижают: эмпаглифлозин – у всех больных [10] и дапаглифлозин – у больных с недостаточностью кровообращения [11]), сердечно-сосудистой смертности (снижают: эмпаглифлозин – у всех больных [10] и дапаглифлозин – у больных с недостаточностью кровообращения [11]), улучшения почечных исходов (улучшают: эмпаглифлозин [10], канаглифлозин [23] и дапаглифлозин [11, 24]).

### Агонисты рецепторов ГПП-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 появились как новый класс противодиабетических препаратов с множественными метаболическими эффектами (помимо контроля гликемии), и не так давно было продемонстрировано их положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

Использование аргПП-1 было связано со значительным снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [25]. Семаглутид и лираглутид продемонстрировали снижение сердечно-сосудистых событий с аналогичными показателями сердечно-сосудистой смертности. Эксенатид и лираглутид продемонстрировали снижение показателей артериального давления, веса и улучшение показателей липидного профиля. Лираглутид как *in vivo*, так и *in vitro* улучшал кровообращение микроциркуляторного русла посредством повышения уровня оксида азота (NO), ингибирования фактора адгезии тромбоцитов и, кроме того, продемонстрировал положительное влияние на ремоделирование миокарда после перенесенного ИМ. Рекомендуется использовать аргПП-1 в качестве терапии первой линии у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, а также у пациентов с непереносимостью метформина. На сегодняшний день было проведено семь исследований влияния аргПП-1 на сердечно-сосудистые события, в которых была показана эффективность всех препаратов группы. Особенно выделяют лираглутид, семаглутид (форма для подкожного введения), альбиглутид и дулаглутид, показавшие более значительное снижение комбинированных сердечно-сосудистых исходов [26].

Агонисты рецепторов ГПП-1 снижают МАСЕ (нефатальные ИМ и инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 12% (ОР 0,8; 95% ДИ: 0,82–0,94;  $p < 0,0001$ ). Относительный риск составил 0,88 (95% ДИ: 0,81–0,96;  $p = 0,003$ ) для смерти от сердечно-сосудистых причин, 0,84 (95% ДИ:

0,76–0,93;  $p < 0,0001$ ) – для фатального/нефатального инсульта и 0,91 (95% ДИ: 0,84–1,00;  $p = 0,043$ ) – для фатального/нефатального ИМ. Терапия аргПП-1 снизила общую смертность на 12% (0,88 95% ДИ: 0,83–0,95;  $p = 0,001$ ); число госпитализаций по поводу СН – на 9% (0,91; 95% ДИ: 0,083–0,99;  $p = 0,028$ ); почечный исход (развитие новой макроальбинурии, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или повышение уровня креатинина, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек) – на 17% (0,83; 95% ДИ: 0,78–0,89;  $p < 0,0001$ ) преимущественно за счет снижения экскреции альбумина с мочой. При этом не было увеличения риска тяжелой гипогликемии, панкреатита или рака поджелудочной железы [27].

### Ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 в клинических рекомендациях

Данные группы препаратов вошли во все зарубежные и отечественные рекомендации по лечению СД 2 типа в сочетании с факторами риска атеросклероза/сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. В качестве примера можно привести алгоритм лечения таких больных, который опубликован в рекомендациях РФ по нарушениям липидного обмена (табл. 3) [28], и на примере 9-го выпуска Российских рекомендаций по СД (табл. 4) [29]. Тактика лечения пациентов при сочетании СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза также

**Таблица 3.** Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа для контроля сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс доказательности	Уровень доказательности
Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ высокого и очень высокого ССР	I	A
Эмпаглифлозин рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска смерти	I	B
Лираглутид, семаглутид и дулаглутид рекомендуются для снижения риска новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и ССЗ, имеющих высокий и очень высокий ССР	I	A
Лираглутид рекомендуется у пациентов с СД 2 типа и ССЗ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти	I	B
Метформин рекомендуется назначать пациентам с СД 2 типа без ССЗ, относящихся к категории низкого и умеренного ССР	Ila	C

Примечания: СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск

**Таблица 4.** Выбор антидиабетической терапии в зависимости от клинической ситуации

Проблема	Рекомендованные группы препаратов (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Акарбоза</li> </ul>	Инсулин
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1</li> <li>• Метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Акарбоза</li> <li>• Инсулин</li> </ul>	ПСМ (глибенкламид)
ХБП С1-С3а (СКФ $\geq$ 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1 (лираглутид, семаглутид)</li> <li>• ПСМ (гликлазид МВ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1</li> <li>• Метформин</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Акарбоза</li> <li>• Инсулин</li> </ul>	ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
ХБП С3б-С5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		<ul style="list-style-type: none"> <li>• арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4)</li> <li>• Метформин (до ХБП С3б)</li> <li>• ПСМ (до ХБП С4)</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• Инсулин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1 (при СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• Метформин (при СКФ &lt; 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</li> <li>• ПСМ</li> <li>• иДПП-4 (гозоглиптин)</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Акарбоза</li> </ul>
Ожирение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• Метформин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• иДПП-4</li> <li>• Акарбоза</li> </ul>	Вызывают прибавку массы тела: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Инсулин</li> </ul>
Гипогликемии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инГЛТ-2</li> <li>• арГПП-1</li> <li>• Метформин</li> <li>• иДПП-4</li> <li>• ТЗД</li> <li>• Акарбоза</li> </ul>		Препараты с высоким риском: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ПСМ/глиниды</li> <li>• Инсулин</li> </ul>

Примечания: ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ТЗД – тиазолидиндионы.

отражена в таблице 4 [29].

### **Ингибиторы НГЛТ-2 у пациентов с недостаточностью кровообращения без сахарного диабета**

Завершены исследования по влиянию ингибиторов НГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у больных с недостаточностью кровообращения (НК) без СД, в которых была доказана эффективность дапаглифлозина (исследование DAPA-HF [30]) и эмпаглифлозина (исследование EMPERIOR REDUCED [31]), однако в настоящее время только у дапаглифлозина официально зарегистрировано показание к использованию у таких пациентов. Поскольку данное показание зарегистрировано сравнительно недавно (2-3 месяца назад), данных о фармакоэкономической эффективности ингибиторов НГЛТ-2 у этих больных в настоящее время нет.

### **Использование ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 в реальной клинической практике**

К сожалению, внедрение данных групп противодиабетических препаратов в реальную клиническую практику крайне низкое как в РФ, так и в других странах. По данным зарубежных коллег, при анализе базы данных по претензиям в сфере медицинского обслуживания Optum за 2014–2018 гг. был выявлен более чем двукратный рост числа претензий по лечению СД 2 типа (с 222 423 до 514 548), а также повсеместная клиническая инертность в отношении применения иНГЛТ-2/арГПП-1 в лечении пациентов из группы высокого риска развития СД 2 типа, несмотря на доказанные кардиопротективность и нефропротективность [32]. В 2018 г. доля пациентов с СД 2 типа и диагностированными ССЗ, которым были назначены иНГЛТ-2/арГПП-1, составила менее 20%. В 2017 г. ингибиторы НГЛТ-2 использовались реже, чем препараты любых других классов, находящих применение при СД 2 типа [33]. В 2019 г. примерно 20% пациентов с СД 2 типа и ССЗ при уровне HbA1c  $\geq$  8% был впервые назначен препарат одной из групп.

В РФ за 2019 год было продано 1 404 373 упаковки ингибиторов НГЛТ-2 (ориентировочно для лечения 117 031 пациентов в течение 12 месяцев) и 153 760 упаковок агонистов ГПП-1 (ориентировочно для лечения 12 813 пациентов в течение 12 месяцев). Из расчёта на 4 529 490 официально зарегистрированных больных с СД 2 типа [6] это крайне мало. Низкие показатели, по всей вероятности, связаны с высокой стоимостью данных групп препаратов, а также с недостаточной осведомленностью о необходимости их назначения в когорте пациентов с СД и ССЗ как кардиологами,

так и эндокринологами в стационарном и (преимущественно) амбулаторном звене.

Интересный факт – в ряде европейских стран арГПП-1 назначаются чаще, чем ингибиторы НГЛТ-2 или ингибиторы ДПП-4, несмотря на более чем двукратную разницу в стоимости препаратов [34]. В РФ, в отличие от Европы, упаковок ингибиторов НГЛТ-2 продано больше, чем агонистов ГПП-1 (в 9 раз).

### **Заключение**

Главной целью при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в т.ч. атеросклеротического генеза) является не достижение целевого уровня глюкозы/гликированного гемоглобина, а снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В данной когорте пациентов этого можно достичь внедрением в терапию ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1, имеющих доказанную эффективность в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, кардиопротекции и нефропротекции. При добавлении к терапии ингибиторов НГЛТ-2 сердечно-сосудистая смертность снижается на 35%.

В связи с вышеизложенным возможно внесение корректив по ведению пациентов с СД 2 типа и ССЗ (в т.ч. атеросклеротического генеза) с позиции кардиолога:

- пациентам с СД 2 типа и ССЗ постепенно заменить антидиабетические препараты других групп на иНГЛТ-2/арГПП-1;
- пациентам с СД 2 типа и ССЗ атеросклеротического генеза или высоким риском их развития к терапии добавить иНГЛТ-2 или арГПП-1;
- пациентам с сердечной недостаточностью и СД 2 типа, особенно с ФВ < 45% к терапии добавить иНГЛТ-2;
- пациентам с СД 2 типа или ССЗ при уровне СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> к терапии добавить иНГЛТ-2;
- вопрос о назначении иНГЛТ-2 пациентам с сердечной недостаточностью без СД будет решён по результатам рандомизированных клинических исследований, инициированных специально для решения данного вопроса (с высокой вероятностью – положительно).

### **Конфликт интересов**

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Ametov AS, Kurochkin IO, Zubkov AA. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Russ Med J.* 2014;13:1-954. Russian (Аметов АС, Курочкин ИО, Зубков АА. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2014;13:1-954).
2. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(5):643-648. Doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.
3. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med.* 2010;123(4):374.e9-18. Doi:10.1016/j.amjmed.2009.07.017
4. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Babn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV, VADT Investigators. *New Eng J Med.* 2015;372:2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
6. Federal Register of Patients with Diabetes Mellitus. Russian (Федеральный регистр больных с сахарным диабетом). Accessed 2020 November 14. <http://sd.diaregistry.ru>.
7. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4-13. Russian (Шестакова МВ, Видулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Дедов ИИ. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease. 2020;9-12. Russian (Министерство Здравоохранения РФ. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020;9-12).
9. Loukianov MM, Kontsevaya AV, Myrzamatova AO, Khudyakov MB, Oksbina EY, Kudryashov EV. Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):59-68. Russian (Лукьянов ММ, Концевая АВ, Мырзаматова АО, Худяков МБ, Оксишина ЕЮ, Кудряшов ЕВ. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):59-68.) DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03.
10. (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01131676. Other Study ID Numbers: 1245.25/2009-016178-33.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01131676>.
11. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 *ClinicalTrials.gov number, NCT01730534.* <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>
12. Cardiovascular Risk Reduction Study (Reduction in Recurrent Major CV Disease Events) (CANTOS) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01327846. Other Study ID Numbers: CACZ885M2301, 2010-022970-14 (EudraCT Number)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327846>.
13. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin (IMPRESSION) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02794792* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02794792>.
14. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01986881* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.
15. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER®) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01179048 Other Study ID Numbers: EX2211-3748 2009-012201-19 (EudraCT Number) U1111-1113-7090 (Other Identifier: WHO) CTR20130003 (Other Identifier: CFDA)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01179048>.
16. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01720446 Other Study ID Numbers: NN9535-3744. 2012-002839-28 (EudraCT Number) U1111-1131-7227 (Other Identifier: WHO)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01720446>
17. A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 6) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02692716. Other Study ID Numbers: NN9924-4221. 2015-003563-10 (EudraCT Number) U1111-1173-0750 (Other Identifier: WHO) NL56580.091.16 (Other Identifier: CCMO).*
18. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010 (Lixisenatide) (ELIXA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01147250. Other Study ID Numbers: EFC11319. 2009-012852-26 (EudraCT Number) U1111-1116-5558 (Other Identifier: UTN)* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147250>.
19. Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01144338 Other Study ID Numbers: D5551C00003. MB001-002 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) BCB109 ( Other Identifier: Bristol-Myers Squibb )* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338>.

20. Hernandez AF, Green JB, Jannobamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydün L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chong N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
22. Salab HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Stephen Greene J, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular and Kidney Outcomes – Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Brief Title: SGLT2i. Cardiovascular and Kidney Outcomes. *Am Heart J*. 2020;233:86-91. Dec 29; 233:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.064>.
23. Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDENCE) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02065791*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>.
24. A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (Dapa-CKD) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036150*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150>.
25. Iorga RA, Bacalbasa N, Carsote M, Bratu OG, Stanescu AMA, Bungau S, Pantis C, Diaconu CC. Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2396-2400. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8714>.
26. Sheehan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J*. 2020;96:156-161. doi:10.1136/postgradmedj-2019-1371.
27. Kristensen SL, Rurth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kuber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
28. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, Gurevich VS, Kachkovsky MA, Konovalov GA, Konstantinov VO, Malyshev PP, Pokrovsky SN, Sokolov AA, Sumarokov AB, Gornyakova NB, Obrezan AG, Shaposhnik II, Antsiferov MB, Ansheles AA, Aronov DM, Akhmedzhanov NM, Barbarash OL, Boytsov SA, Voevoda MI, Galstyan GR, Galyavich AS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Eregin SY, Karpov RS, Karpov Yu.A, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Oleinikov VE, Ragino YUI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Filippov AE, Khalimov YuSh, Chazova IE, Shestakova MV, Yakushin SS. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision, 2020. Russian (Кухарчук ВВ, Езов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балакбонова ТВ, Гуревич ВС, Качковский МА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Мальшев ПП, Покровский СН, Соколов АА, Сумароков АБ, Обрезаев ОЛ, Бойцов СА, Воевода МИ, Галстян ГР, Галывич АС, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолова НА, Космачёва ЕД, Небиеридзе ДВ, Недогода СВ, Олейников ВЭ, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Филиппов АЕ, Халимов ЮШ, Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Якушин СС. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020).
29. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed, 2019. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019). DOI: 10.14341/DM221S1.
30. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03036124*. Other Study ID Numbers: D1699C00001. 2016-003897-41 (EudraCT Number) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>
31. EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic bearT Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced). <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/08/28/16/12/emperor-reduced>
32. Scherntzhaner G, Shebadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrabimi F, Fasching P, Jane A, Kempler P, Konrāde I, Lali NM, Mankovsky B, Martinka E, Rabeli D, Serafinceanu C, krba J, Tankova T, Visockienė Z. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:185.
33. Rattelman CR, Ciemins EL, Cuddeback JK. Update: Adoption of new therapies and guidelines in the management of patients with T2DM and CVD. 2019. <https://www.amga.org/AMGA/media/PDFs/About%20AMGA%20Family/Family/Foundation/CCR/Past%20Meetings/20191113.pdf>. Accessed 07 Oct 2020.
34. Bang C, Mortensen MB, Lauridsen KG, Bruun JM. Trends in antidiabetic drug utilization and expenditure in Denmark: A 22-year nationwide study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):167-172. DOI: 10.1111/dom.13877.