

Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов

И.З.Бондаренко^{✉1}, М.Г.Бубнова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

[✉]iz_bondarenko@mail.ru

В представленном обзоре обсуждается современная тактика лечения больных сахарным диабетом типа 2. Обсуждаются результаты крупного международного плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME с применением эмпаглифлозин-селективного ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа. Данный препарат стал первым сахароснижающим препаратом, доказавшим не только явные преимущества по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему, но и значимое положительное кардиопротективное влияние у больных сахарным диабетом типа 2. Представлены показания к его назначению в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, эмпаглифлозин, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов. CardioСоматика. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30

New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists

I.Z.Bondarenko^{✉1}, M.G.Bubnova²

¹National Medical Research Center of Endocrinology. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11, k. 2;

²National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

[✉]iz_bondarenko@mail.ru

The presented review discusses the modern tactics of treating patients with sugar type 2 diabetes. The results of a large international placebo-controlled randomized clinical study EMPA-REG OUTCOME using empagliflozin selective inhibitor of sodium-dependent glucose transporter type 2. This drug was the first hypoglycemic drug that proved not only on the safety of cardiovascular effects, but also on the significant positive cardioprotective effect in patients with type 2 diabetes. Presented by indications for its purpose in clinical practice.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, empagliflozin, cardiovascular diseases.

For citation: Bondarenko I.Z., Bubnova M.G. New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30

Основными эпидемиологическими особенностями сахарного диабета (СД) являются продолжающийся рост темпов заболевания, дебют хронической гипергликемии со стертой клинической картиной в молодом возрасте, что затрудняет ее своевременную диагностику. Как правило, пациент с СД имеет полиморбидность, особенно за счет сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом. Среди факторов, достоверно увеличивающих риск развития и прогрессирования СД, лидирует ожирение – независимый фактор риска (ФР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Более 85% больных СД типа 2 имеют избыточную массу тела или ожирение [1].

Кардиологи уже несколько десятилетий бьют тревогу по поводу сохраняющейся высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции пациентов с СД. Практически во всех крупных международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), начиная с UKPDS, у пациентов с СД была доказана эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) таких клас-

сов лекарственных средств, как статины, β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антитромботические препараты [2]. Помимо «класс-эффекта» оцениваются и преимущества конкретных лекарственных препаратов. Так, в лечении тяжелых стадий хронической сердечной недостаточности (ХСН) рекомендованы такие β-АБ, как карведилол, бисопролол и метопролол, достоверно увеличивающие продолжительность жизни пациента с СД. Стремительно развиваются и высокотехнологичные эндоваскулярные методы лечения атеросклероза.

Более 10 лет назад безопасность сахароснижающей терапии оценивалась с позиции вероятности спровоцировать гипогликемию. Именно гипогликемия расценивалась как пусковой механизм для развития ишемии миокарда или нарушения мозгового кровообращения. Длительно в арсенале эндокринолога оставались метформин, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины, а также инсулинотерапия. Первые два препарата прошли путь от практического «запрета» у пациентов с ССЗ до полной реабилитации.

литации как редко вызывающие гипогликемические состояния. Однако тиазолидиндионы способны декомпенсировать тяжелую ХСН. Препараты сульфонилмочевины неоднородны по своей «классовой принадлежности»: относительно безопасными для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) являются только глимепирид и гликлазид, реже вызывающие гипогликемию в сравнении с глибенкламидом. Инсулинотерапия – это всегда риск опасного снижения уровня сахара в крови, но и здесь имеются так называемые беспиковые инсулины.

В последние 10 лет появились новые классы сахароснижающих препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Их механизм действия является глюкозозависимым, в отличие от секретагогов, стимулирующих секрецию инсулина независимо от уровня гликемии в крови пациента. На фоне приема этих препаратов происходит подавление синтеза глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что снижает инсулинорезистентность (ИР).

Безопасность комбинаций препаратов, влияющих на секрецию инкретинов с метформином, была продемонстрирована в масштабном Датском регистре с периодом наблюдения с 2007 по 2011 г. Участвовали 40 028 пациентов с СД, не имеющих ИБС, которые были рандомизированы на 3 группы и получали лечение: метформин + препараты сульфонилмочевины, метформин + ингибиторы ДПП-4 или агонисты ГПП-1, метформин + инсулинотерапия. Достоверных различий по возникновению сердечно-сосудистых событий между группами выявлено не было.

К этому моменту уже были получены результаты исследований ACCORD, ADVANCE, ORIGIN [3–5], показавших, что активная интенсификация сахароснижающей терапии не приносит дополнительных преимуществ в отношении развития ССО у больных СД. Исследование ACCORD завершилось раньше запланированного срока, так как стратегия интенсивного снижения уровня гликемии привела к росту смертности в группе активного вмешательства [3].

В декабре 2008 г. Комитет по использованию пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) ужесточил требования по оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Компания-производитель в РКИ II–III фазы теперь должна была продемонстрировать, что гипогликемический препарат не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. В таких исследованиях должны участвовать пациенты, в том числе высокого риска, т.е. имеющие ИБС, хроническую болезнь почек (ХБП), пожилые. Длительность исследования должна превышать 2 года.

Практически одновременно начались 3 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности на фоне приема ингибиторов ДПП-4 в сравнении с плацебо: EXAMINE [6] – 5380, SAVOR-TIMI [7] – 5380, TECOS [8] – 14 724 пациента. Длительность РКИ составила от 7,5 до 10 лет. В отличие от Датского регистра, согласно требованиям FDA, в эти РКИ включались пациенты с подтвержденной ИБС, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и/или коронарную ангиопластику, имеющие гемодинамически значимые стенозы магистральных/сонных артерий. Первичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) были стандартными для РКИ, оценивающих эффективность кардиологических

Рис. 1. Дизайн исследования EMPA-REG OUTCOME.



препаратов, и поэтому представляют большой интерес для кардиологов. Вторичные конечные точки оценивали, в том числе, число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Стадия ХСН определялась по уровню натрийуретического пептида (proBNP). В исследовании SAVOR-TIMI наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение числа госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН: 1,27 (95% доверительный интервал – ДИ 1,07–1,51), $p=0,007$ [7]. Исследования EXAMINE и TECOS продемонстрировали свою эффективность в контроле гликемии и сердечно-сосудистую безопасность у пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска [6, 8]. Позитивные эффекты в основном объясняли компенсацией углеводного обмена и уменьшением ИР, а также достоверным снижением уровня артериального давления (АД) и улучшением показателей липидного спектра крови. Возможные причины в различиях влияния ингибиторов ДПП-4 на кардиальные исходы были связаны с неоднородным составом пациентов, включенных в исследование; разным дизайном исследований; фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями молекул ингибиторов ДПП-4.

Эмпаглифлозин, селективный ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), стал первым сахароснижающим препаратом, имеющим преимущество перед плацебо по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему. Принцип действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа основан на снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и последующему снижению уровня глюкозы в плазме крови. Данный механизм действия является инсулиннезависимым и, следовательно, обладает низким риском гипогликемии.

В сентябре 2015 г. в Стокгольме на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты международного многоцентрового РКИ EMPA-REG OUTCOME, посвященного оценке влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД типа 2 препарата эмпаглифлозин (Джардинс®, производитель «Берингер Ингельхайм/Лилли») в дозах 10 и 25 мг (n=4687) против плацебо (n=2333) [9]. В исследовании приняли участие 7020 пациентов с СД типа 2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий из 42 стран. В среднем длительность наблюдения составила 3,1 года. Цель работы – оценить эффективность препарата Джардинс® (10 или 25 мг 1 раз в день) по сравнению с эффективностью плацебо, принимаемых в дополнение к стандартной терапии.

В исследование включались пациенты с СД типа 2 в возрасте 18 лет и старше (средний возраст – 63 года), индексом массы тела 45 кг/м² и менее, гликированным гемоглобином 7–10%, расчетной скоростью

Рис. 2. Исследование EMPA-REG OUTCOME: первичная комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, ИМ без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода.

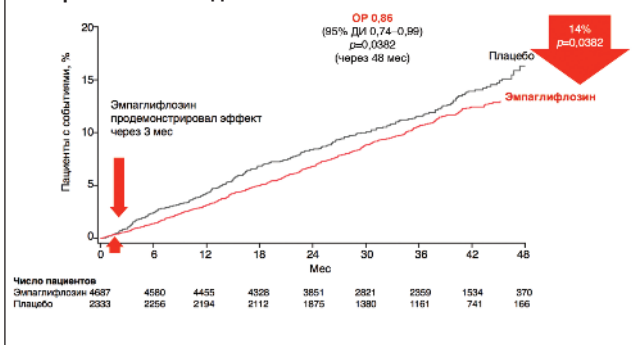


Рис. 4. Исследование EMPA-REG OUTCOME: общая смертность.

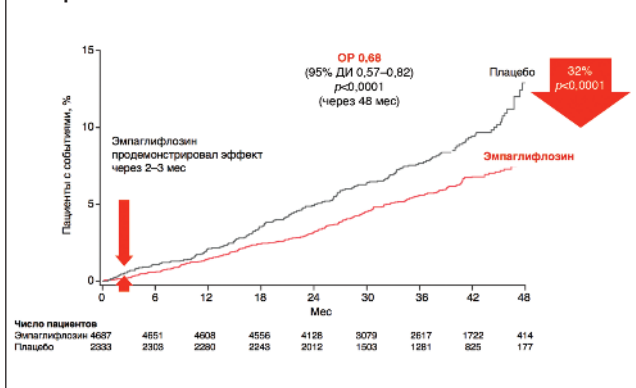


Рис. 3. Исследование EMPA-REG OUTCOME: сердечно-сосудистая смертность.

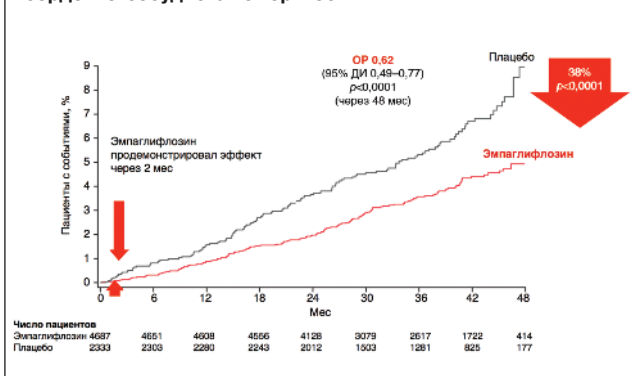
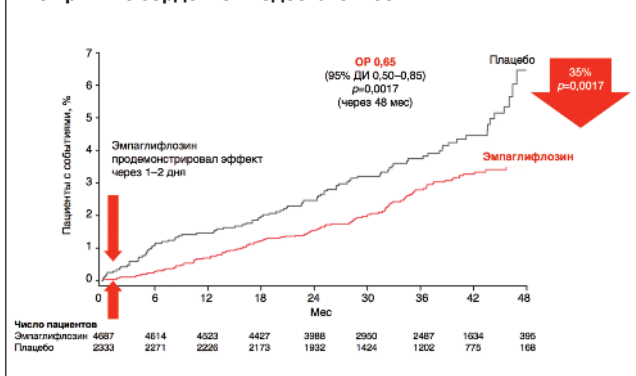


Рис. 5. Исследование EMPA-REG OUTCOME: госпитализация по причине сердечной недостаточности.



клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (согласно формуле MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Ключевым моментом исследования был факт наличия у пациентов подтвержденных ССЗ: 76% имели коронарную болезнь сердца, 21% – заболевания периферических артерий, 10% – ХСН, 46% пациентов перенесли ИМ, 25% – аортокоронарное шунтирование (АКШ) и 23% – инсульт. 57% пациентов страдали СД типа 2 более 10 лет. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациенты получали оптимальную стандартную сердечно-сосудистую терапию препаратами с доказанной в РКИ эффективностью: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 81% пациентов в объединенной группе эмпаглифлозина и 80,1% в группе плацебо, β -АБ – 65,3 и 64,2% соответственно, диуретики – 43,7 и 42,3%, антагонисты кальция – 32,6 и 33,8%, статины – 77,4 и 76%, фибраты – 9,2 и 8,5%, ацетилсалициловая кислота – 82,7 и 82,6%, клопидогрел – 10,5 и 10,7%.

Эмпаглифлозин пациенты получали дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии, которая включала в себя все имеющиеся группы гипогликемических препаратов: метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и инсулин. Исследование продолжалось до развития по крайней мере у 691 пациента событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки определению первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивалась и вторичная комбинированная конечная точка,

включавшая составляющие первичной конечной точки, а также госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, прогрессирование ХСН, госпитализацию для проведения реваскуляризации миокарда. Кроме того, оценивались частота развития гипогликемических состояний, нежелательных явлений (НЯ), включая развитие инфекции мочевых путей, динамика азотовыделительной функции почек, переломов костей, диабетического кетоацидоза и тромбоземболических событий.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME

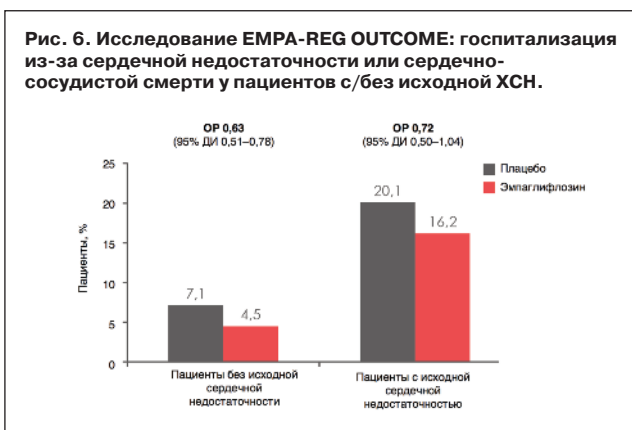
По результатам исследования любые серьезные НЯ и НЯ со смертельным исходом в объединенной группе эмпаглифлозина встречались реже, чем в группе плацебо (соответственно 38,2% против 42,3%, $p < 0,001$; 3,8% против 5,1%, $p < 0,01$), так же как и НЯ, приведшие к отмене препарата (17,3% против 19,4%, $p < 0,01$). При этом подтвержденные гипогликемические НЯ [глюкоза в крови менее 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) или эпизод, потребовавший посторонней помощи] развивались в одинаковой степени во всех группах: на эмпаглифлозине 10 мг – 28% и на 25 мг – 27,6%, на плацебо – 27,9%.

Отмечались положительные метаболические сдвиги: снижение массы тела, АД, улучшение параметров липидного профиля, по-видимому, за счет снижения выраженности ИР на фоне глюкозурии и натрийуреза.

Получены убедительные данные о дополнительных преимуществах для пациентов с СД типа 2 и высоким риском ССО на фоне лечения эмпаглифлозином в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к проводимой сахароснижающей терапии в сравнении с группой пациентов на плацебо [9].

Основные результаты исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER		
Показатели	EMPA REG OUTCOME	LEADER
Первичная конечная точка – 3 основных сердечно-сосудистых события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт	-14% ($p=0,0382$)	-13% ($p<0,01$)
ИМ	-13% ($p=НД$)	-12% ($p=НД$)
Инсульт	+24% ($p=НД$)	-11% ($p=НД$)
Сердечно-сосудистая смерть	-38% ($p<0,0001$)	-22% ($p=0,007$)
Общая смертность	-32% ($p<0,0001$)	-15% ($p=0,02$)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	-35% ($p<0,002$)	-13% ($p=НД$)
Новые случаи или ухудшение нефропатии	-39% ($p<0,001$)	Нет данных
Прогрессирование МА	-38% ($p<0,001$)	-26% ($p<0,05$)
Удвоение креатинина крови	-44% ($p<0,001$)	-14% ($p=НД$)
Показание к трансплантации почек	-55% ($p<0,001$)	-13% ($p=НД$)
Удвоение креатинина в крови, показание к трансплантации или смерть по почечным причинам	-46% ($p<0,001$)	Нет данных
Примечание. НД – недостоверно.		

Рис. 6. Исследование EMPA-REG OUTCOME: госпитализация из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с/без исходной ХСН.

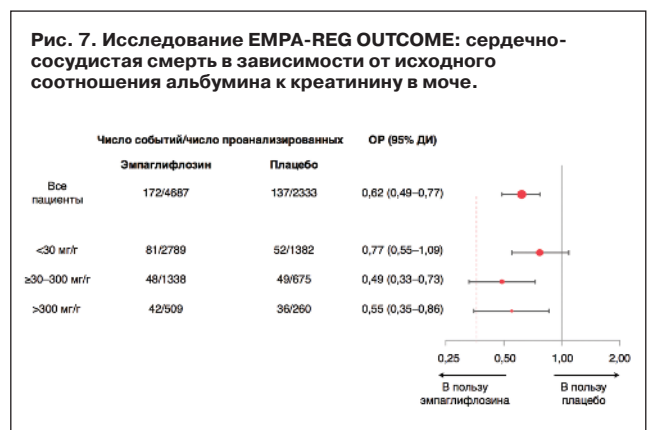


У больных, получающих эмпаглифлозин, через 3 года лечения отмечалось 14% снижение первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных ИМ и мозгового инсульта); рис. 2, 38% снижение смертности от ССЗ по сравнению с плацебо (рис. 3), 32% снижение общей смертности (рис. 4), 35% уменьшение числа госпитализаций по поводу ХСН (рис. 5). Интересно, что расхождение кривых достоверности у пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо начиналось в первые месяцы и даже дни (госпитализация по причине сердечной недостаточности), что говорит о его причастности к позитивным кардиоваскулярным эффектам. По развитию ИМ и мозгового инсульта группы вмешательства и плацебо достоверно не различались.

Увеличение частоты госпитализации по поводу декомпенсации ХСН является важнейшим маркером плохого сердечно-сосудистого прогноза. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что число госпитализаций достоверно снизилось как в группе пациентов, исходное имеющих ХСН, так и у пациентов без ХСН (рис. 6). В силу того, что сам факт хронической гипергликемии существенно повышает вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка как основу развития недостаточности кровообращения, полученные данные могут существенно повлиять на стратегию как первичной, так и вторичной профилактики ХСН.

Подобные данные получены впервые в мировой практике. Обе дозы эмпаглифлозина (10 и 25 мг) имели сходный характер по влиянию на показатели сердечно-сосудистых исходов. Данное исследование по своей

Рис. 7. Исследование EMPA-REG OUTCOME: сердечно-сосудистая смерть в зависимости от исходного соотношения альбумина к креатинину в моче.



масштабности сравнимо с многоцентровыми клиническими исследованиями по изучению кардиопротективных эффектов статинов, блокаторов РААС и β -АБ.

Еще одним важным аспектом сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД является наличие диабетической нефропатии. Хорошо известно, что микроальбуминурия (МА) является ФР развития ИБС, протеинурия – ФР острого коронарного синдрома и внезапной смерти в популяции СД. Ожидалось, что препараты ингибиторов SGLT2 могут оказать негативное действие на почечную функцию и ухудшать клинические проявления мочевой инфекции, так как реализуют свою функцию через глюкозурию и натрийурез [10].

Однако исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение развития нарушения функции почек: чем ниже СКФ, тем более активно проявляются нефропротективные свойства эмпаглифлозина (рис. 7). Эмпаглифлозин уменьшал на 38% (95% ДИ 0,54–0,70, $p<0,001$) прогрессирование МА, на 44% (95% ДИ 0,39–0,79, $p<0,001$) – риск удвоения уровня сывороточного креатинина, на 55% (95% ДИ 0,21–0,97, $p=0,04$) – вероятность начала заместительной почечной терапии и на 46% (95% ДИ 0,40–0,75, $p<0,001$) – вероятность наступления комбинированной «почечной точки» (удвоения концентрации креатинина, либо начала заместительной почечной терапии, либо смерти от почечной патологии). Очевидно, нефропротективное действие эмпаглифлозина обусловлено не только снижением гликемии, но и внутрипочечными эффектами: исчезновением феномена клубочковой гиперfiltrации, увеличением экскреции натрия и мочевой кислоты, а

также торможением синтеза воспалительных медиаторов и фиброгенеза [11–13].

Необходимо отметить, что помимо исследования EMPA-REG OUTCOME в завершеном через 1 год двойным слепом плацебо-контролируемом исследовании LEADER также оценивалась сердечно-сосудистая безопасность агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида и было продемонстрировано положительное влияние лираглутида на основные факторы сердечно-сосудистого риска – гликемию, массу тела, липидный спектр и уровень АД. Кроме того, LEADER, как и EMPA-REG OUTCOME, показало не только сердечно-сосудистую безопасность, но и сердечно-сосудистую эффективность: достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 22% и общей смертности – на 15%, но в меньшей степени, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME. На частоту госпитализации по причине декомпенсации ХСН лираглутид существенно не повлиял (см. таблицу).

В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, опубликованных в 2016 г., в разделе «Сахарный диабет» впервые упомянут ингибитор SGLT2 и единственный представитель этого класса – эмпаглифлозин для раннего применения у пациентов с СД типа 2 и ССЗ (класс рекомендаций IIa и уровень доказательности B) [14].

В мае 2018 г. опубликованы результаты *post hoc analysis* РКИ EMPA-REG OUTCOME у больных СД типа 2, перенесших АКШ [15]. Исходно перенесли АКШ в группе эмпаглифлозина 25% пациентов и в группе плацебо – 24%. У данной категории пациентов прием эмпаглифлозина против плацебо был связан со снижением на 48% риска сердечно-сосудистой смерти (95% ДИ 0,32–0,84), на 43% – риска общей смерти (95% ДИ 0,39–0,83), на 50% – риска госпитализации из-за сердечной недостаточности (95% ДИ 0,50–0,84) и на 35% – риска появления или ухудшения нефропатии (95% ДИ 0,50–0,84). Эти данные имеют важное значение во вторичной профилактике ССО после АКШ у пациентов СД типа 2 и дают дополнительную информацию о выборе сахароснижающих препаратов.

Данные EMPA-REG OUTCOME повлияли на пересмотр принципов лечения пациента с СД и в России: они становятся все более персонализированными в зависимости от доминирующей клинической проблемы. Один раз в 2 года происходит обновление Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД [16], которые включают в себя самые современные тенденции и научно обоснованные рекомендации в области диагностики и терапии СД.

Позиция эмпаглифлозина в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2017 г. [16]. Для ингибиторов SGLT2 произошло выделение эмпаглифлозина в качестве единственного представителя этого класса с доказанным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ. Указывается на целесообразность раннего назначения эмпаглифлозина, особенно при сопутствующей сердечной недостаточности, так как у больных СД типа 2 этот препарат предотвращает развитие и уменьшает тяжесть ХСН, а главное, увеличивает выживаемость. Эмпаглифлозин допускается к применению при ХБП I–IIIa стадии (СКФ > 45 мл/мин на 1,73 м²).

Эмпаглифлозин (Джардинс®) внесен в официальные рекомендации к применению у пациентов с СД типа 2 в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, у пациентов, которым назначение метформина невозможно ввиду его непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля.

Эмпаглифлозин показан пациентам с СД типа 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний – ИБС (ИМ в анамнезе, АКШ, поражение атеросклерозом одной коронарной артерии или нескольких), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий с симптоматикой или без] в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения общей смертности за счет сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, сегодня эмпаглифлозин – первый и пока единственный сахароснижающий препарат с доказанной способностью замедлять рост альбуминурии и препятствовать снижению функции почек у больных СД.

Очевидно, что выбор эмпаглифлозина (согласно показаниям) позволит существенно улучшить клиническую практику ведения больных СД типа 2 как в отношении коррекции гликемии, так и в снижении рисков развития ССО.

Литература/References

1. *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care* 2015; 38 (Suppl. 1). DOI: 10.2337/dc15-S001
2. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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.
3. *ACCORD Study Group et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 21i–33i.
4. *Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease. J Hum Hypertens* 2005; 19 (Suppl. 1): S27–32.
5. *Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
6. *White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
7. *Scirica BM, Bhatt DL et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
8. *Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–42.
9. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
10. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med* 2016; 375 (4): 323–34.
11. *Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation* 2014; 129 (5): 587–97.

12. Skrtic M, Cberney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (1): 96–103.
13. Lytyn Y, Skrtic M, Yang GK et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (2): F77–83.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure* 2016; 18 (8): 891–975.
15. Verma S, Mazer D, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOMER randomised trial. *Diabetologia* 2018; doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 8-й вым. М.: УП ПРИНТ, 2017. DOI: 10.14341/DM20171S8 / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetesom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, AIu. Maiorova. 8-i vyp. M.: UP PRINT, 2017. DOI: 10.14341/DM20171S8 [in Russian]*

Сведения об авторах

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: mbubnova@gnicrpt.ru