



Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами

М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, О.В. Духарева

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть возможности терапии пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с использованием современных алгоритмов инициации и интенсификации лечения сахароснижающими препаратами.

Основные положения. Проблема СД в современном мире не теряет актуальности. Ежегодно обновляются рекомендации по инициации и интенсификации терапии пациентов с СД 2 типа. В данной статье представлены схемы назначения различных сахароснижающих препаратов.

Заключение. В настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на начальных этапах терапии СД 2 типа независимо от уровня гликированного гемоглобина при наличии у пациентов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности, хронической болезни почек или факторов риска АССЗ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, терапия неинсулиновыми сахароснижающими препаратами, алгоритм назначения сахароснижающих препаратов.

Вклад авторов: Анциферов М.Б. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Котешкова О.М. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Духарева О.В. — обработка и редактирование материалов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 30–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39



Modern Approaches to Non-Insulin Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

M.B. Antsiferov, O.M. Koteschkova, O.V. Dukhareva

Endocrinology Dispensary at Moscow Healthcare Department; 37 Prechistenka St., Moscow, Russian Federation 119034

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss possible therapies for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) using up-to-date initiation and therapy intensification algorithms with antihyperglycemic drugs.

Key Points. DM is still a burning issue all over the world. The recommendations for therapy initiation and intensification for DM2 patients are reviewed annually. This article describes various antihyperglycemic drug regimens.

Conclusion. Currently, the guideline is to use sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists at early stages of DM2 therapy, irrespective of glycated haemoglobin levels, if the patient has an atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), cardiac failure, chronic renal diseases or factors of ASCVD risk.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-insulin antihyperglycemic therapy, antihyperglycemic drug regimen.

Contributions: Antsiferov, M.B. — review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Koteschkova, O.M. — thematic publications reviewing; manuscript preparation; Dukhareva, O.V. — material processing and editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Dukhareva O.V. Modern Approaches to Non-Insulin Therapy of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(2): 30–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39

Распространенность СД во всем мире постоянно растет. По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 года достигла 463 млн. По прогнозам экспертов, к 2045 году СД будет у более 700 млн человек¹.

Анциферов Михаил Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 1035-4773. <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru

Котешкова Ольга Михайловна (автор для переписки) — к. м. н., заведующая отделением обучения и лечения диабета ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 6141-1224. <http://orcid.org/0000-0001-8428-4116>. E-mail: koala58@mail.ru

Духарева Ольга Викторовна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ». 119034, Россия, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37. eLIBRARY.RU SPIN: 5372-1537. <http://orcid.org/0000-0003-4619-988X>. E-mail: dukhareva@gmail.com

¹ The 9th edition of the IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: <https://diabetesatlas.org/en/resources/> (дата обращения — 30.02.2021).

По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2020 г. на диспансерном учете состояли 5,1 млн больных (3,1% населения), из них 4,7 млн (92%) — с СД 2 типа [1].

При СД 2 типа нарушения углеводного обмена вызываются преимущественно инсулинорезистентностью с относительной инсулиновой недостаточностью либо преимущественно нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Именно эти нарушения являются основными в патогенезе СД 2 типа.

В последние годы выявлены новые механизмы прогрессирования гипергликемии, такие как нарушение продукции инкретинов в ЖКТ, увеличение секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы, дисфункция нейротрансмиттеров, повышение реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах [2–4].

С учетом патогенетических механизмов, лежащих в основе развития заболевания, и его высокой распространенности следует уделять особое внимание вопросам эффективности терапии пациентов с СД 2 типа.

Цели лечения СД 2 типа: достижение хорошего метаболического контроля по показателям углеводного обмена, липидного спектра крови и АД, предупреждение острых ослож-

нений, таких как гипогликемия, гипергликемия; предупреждение или замедление развития поздних сердечно-сосудистых осложнений [5].

В исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 0,9% (с 7,9 до 7%) приводило к уменьшению частоты сосудистых осложнений. Дополнительный анализ результатов UKPDS выявил, что снижение содержания HbA1c на 1% приводит к уменьшению риска фатального и нефатального инфаркта миокарда на 14%, а фатального и нефатального инсульта — на 12% [6, 7].

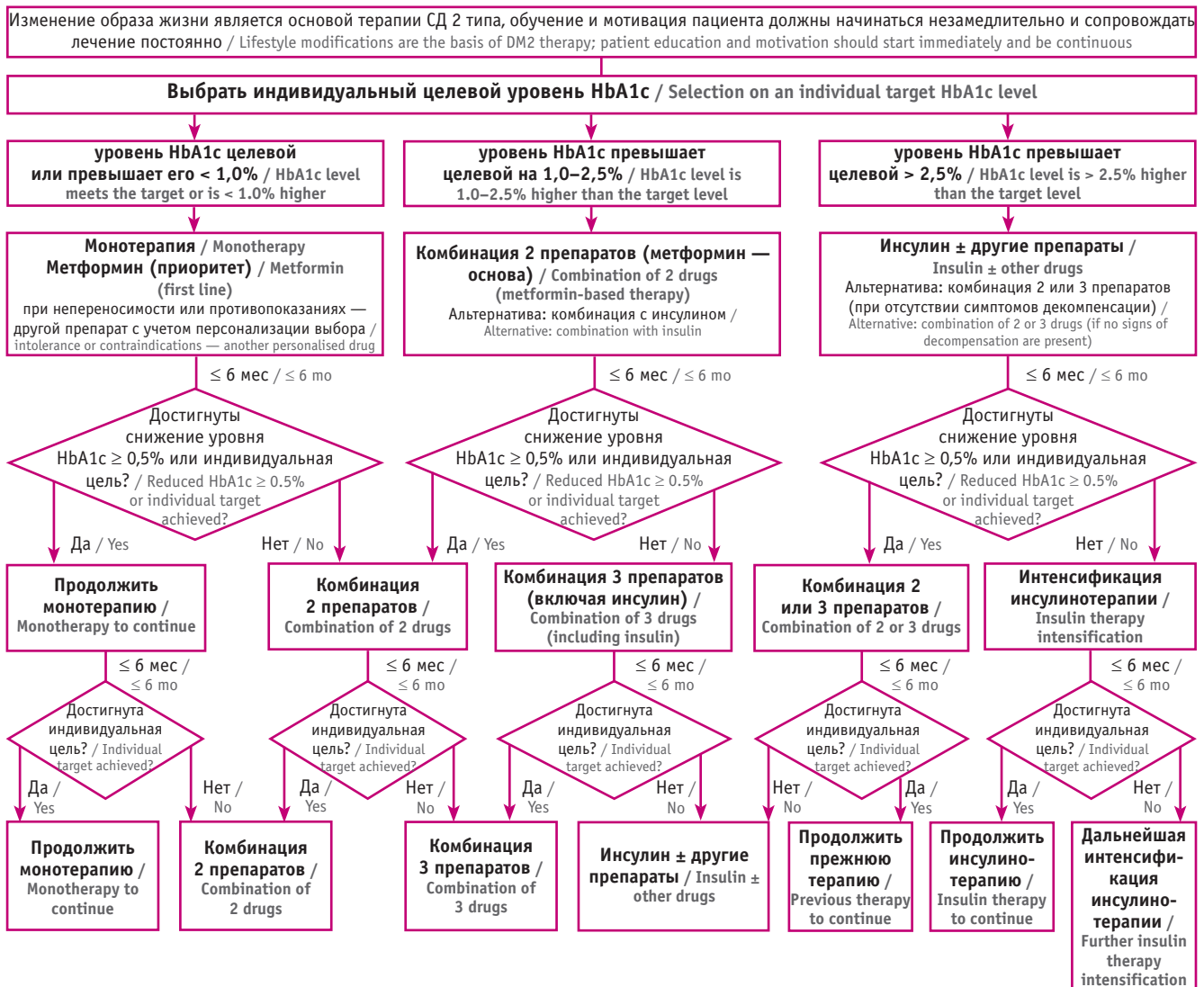
Уровень HbA1c применяется во всем мире в качестве критерия оценки адекватности сахароснижающей терапии. На основании данных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, таких как ACCORD, ADVANCE, VADT, для большинства пациентов с СД 2 типа рекомендовано достижение целевого уровня HbA1c < 7% [8, 9].

В настоящее время выработана общая стратегия лечения СД 2 типа [10] (рис. 1).

Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать

Рис. 1. Стратификация лечебной тактики в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в дебюте сахарного диабета (СД) 2 типа [10]

Fig. 1. Management classification depending on glycated haemoglobin (HbA1c) level at onset of type 2 diabetes mellitus (DM2) [10]



с монотерапии (препаратом первой линии является метформин при отсутствии противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему могут быть назначены другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих средств. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий. При непереносимости или противопоказаниях к ним возможно начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов, таких как производные сульфонилмочевины (ПСМ) или глиниды. Эффективным считается темп снижения уровня $HbA1c \geq 0,5\%$ за 6 месяцев наблюдения.

Если исходный показатель $HbA1c$ превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой комбинацию двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. Предпочтение следует отдавать средствам с низким риском гипогликемий. Эффективным признан темп снижения содержания $HbA1c \geq 1,0\%$ за 6 месяцев наблюдения.

Если исходный показатель $HbA1c$ превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, для уменьшения выраженной глюкозотоксичности необходимо начинать инсулинотерапию. Можно назначить комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) или монотерапию инсулином. В дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии.

Если в дебюте заболевания исходный уровень $HbA1c$ превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта: комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии следует принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов.

ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) уменьшают концентрацию глюкозы независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. Эффективным считается темп снижения уровня $HbA1c \geq 1,5\%$ за 6 месяцев наблюдения [10].

В январе 2021 года опубликован обновленный Консенсус Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes) по ведению больных СД 2 типа, в котором уточнены позиции в отношении назначения иНГЛТ-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) (рис. 2–4).

В основе представленного алгоритма по выбору лекарственных средств — пациент-ориентированный подход, который включает профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), снижение риска гипогликемии, отсутствие прибавки массы тела, уменьшение риска побочных эффектов и учет предпочтений больного. Интенсификация лечения пациентов с СД 2 типа, не достигающего своих целей, не должна откладываться. Режим приема препаратов сле-

дует анализировать каждые 3–6 месяцев и корректировать по мере необходимости.

В соответствии с алгоритмами выбора сахароснижающей терапии начинать предпочтительно с изменения образа жизни и назначения метформина, который необходимо принимать длительно [11].

В основу выбора препарата первой линии легли результаты британского проспективного исследования диабета UKPDS 1998 года [8]. В нем показано, что метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью и почками (преимущественно через глюконеогенез) и повышает чувствительность к инсулину периферических тканей. При приеме метформина уровень $HbA1c$ снижается на 1–2%, отмечаются низкий риск гипогликемий и незначительное влияние на постпрандиальную гипергликемию. Зафиксировано также улучшение показателей липидного профиля: уменьшение уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Продемонстрировано снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа.

Поскольку прием метформина ассоциирован со снижением/сохранением массы тела вследствие наличия у него анорексигенных эффектов на уровне регуляции экспрессии нейрпептида Y в гипоталамусе, препарат рассматривают в качестве первой линии терапии больных СД 2 типа с избыточной массой тела [12, 13]. Постоянно появляются новые данные о сахароснижающих и плейотропных эффектах метформина.

Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило выявить новый сахароснижающий механизм действия метформина. Он приводит к накоплению во внутрипросветном пространстве кишечника [^{18}F]-фтордезоксиглюкозы, неметаболизируемого производного глюкозы. Это позволило предположить, что терапия метформином способствует транспорту глюкозы из кровотока в каловые массы [14].

Последние популяционные исследования свидетельствуют о положительном влиянии метформина на лиц с депрессией [15].

В настоящее время нет доказательств, ограничивающих применения метформина у больных LADA диабетом. У большинства пациентов с LADA диабетом клинически диагностируют СД 2 типа и инициируют терапию метформином, прежде чем будет установлен правильный диагноз. У больных LADA диабетом метформин может повысить чувствительность к инсулину, снизить массу тела, уровень холестерина ЛПНП и риск прогрессирования атеросклероза. Назначение метформина возможно при наличии антител к GAD и уровне С-пептида $> 0,7$ нмоль/л. Обычно длительность терапии — не более 6 месяцев. Продолжаются клинические исследования, изучающие влияние метформина у пациентов с LADA диабетом на уровень метаболического контроля, функцию β -клеток и его переносимость при длительном лечении [16].

В 2016 году были внесены изменения в инструкцию к препарату. Отмечено, что метформин противопоказан при тяжелом поражении почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²). Одним из наиболее тяжелых побочных эффектов на фоне терапии метформином является лактоацидоз. В 2020 году опубликованы результаты исследования связи использования метформина или ПСМ с госпитализацией по поводу лактоацидоза среди пациентов с СД 2 типа со снижением функции почек (от легкой до умеренной степени).

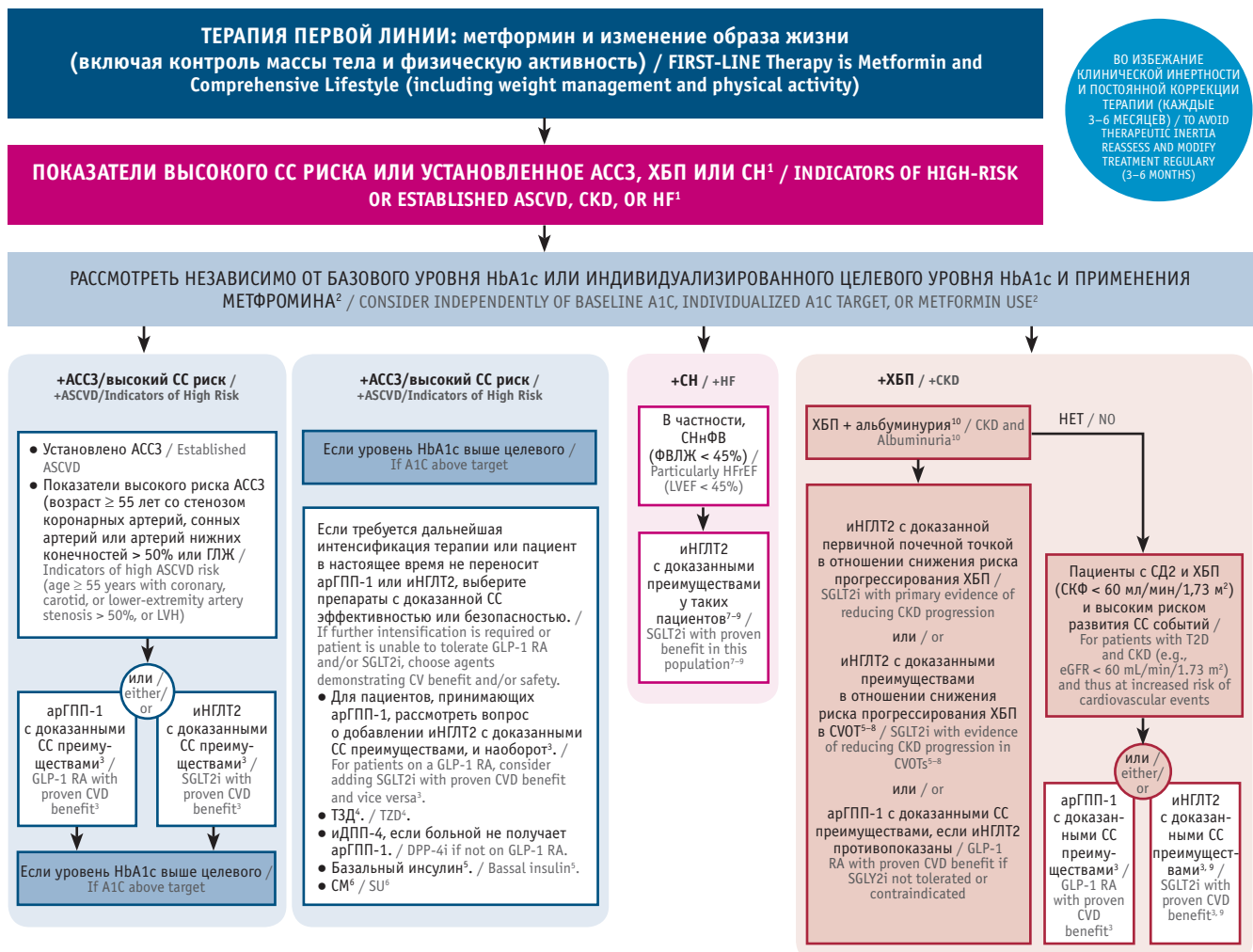
Госпитализации по поводу лактоацидоза случались крайне редко, а их частота была сопоставима с таковой у больных, принимавших метформин или ПСМ. Кумулятивная

Рис. 2. Обновленный Консенсус American Diabetes Association и European Association for the Study of Diabetes 2021 по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11].

Примечание. Здесь и в рис. 3: аргПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМ — сульфонилмочевина, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СС — сердечно-сосудистый, ТЗД — тиазолидинионы, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, CVOT — Cardiovascular Outcome Trial (клинические исследования по оценке СС безопасности), HbA1c — гликированный гемоглобин

Fig. 2. Updated Consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes 2021 for Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) [11].

Note. GLP-1 receptor agonists: glucagon-like peptide-1 receptor agonists; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; LVH: left ventricular hypertrophy; DPP-4 inhibitors: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; SGLT2 inhibitors: sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors; GFR: glomerular filtration rate; SU: sulphonylurea; CF: cardiac failure; CFwLVEF: cardiac failure with low ejection fraction; CV: cardiovascular; TZD: thiazolidinediones; LVEF: left ventricular ejection fraction; CKD: chronic kidney disease; CVOT: Cardiovascular Outcome Trial; HbA1c: glycated hemoglobin



¹ Следует корректировать лечение всякий раз, когда выявляются новые клинические состояния, независимо от фоновой сахароснижающей терапии. / Acted whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

² Большинство пациентов, включенных в соответствующие исследования, исходно получали метформин. / Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

³ Доказанные СС преимущества означают, что они отражены в инструкции. / Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.

⁴ Низкие дозы могут лучше переноситься, но менее изучено их влияние на СС исходы. / Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.

⁵ Инсулин деглудек и инсулин гларгин U100 продемонстрировали безопасность в отношении СС исходов. / Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety.

⁶ Безопасность глимеперада и иДПП-4 сопоставима. / Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimeperide has shown similar CV safety to DPP-4i.

⁷ Уровни ограничения по СКФ в инструкциях по применению иНГЛТ2 различаются. / Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.

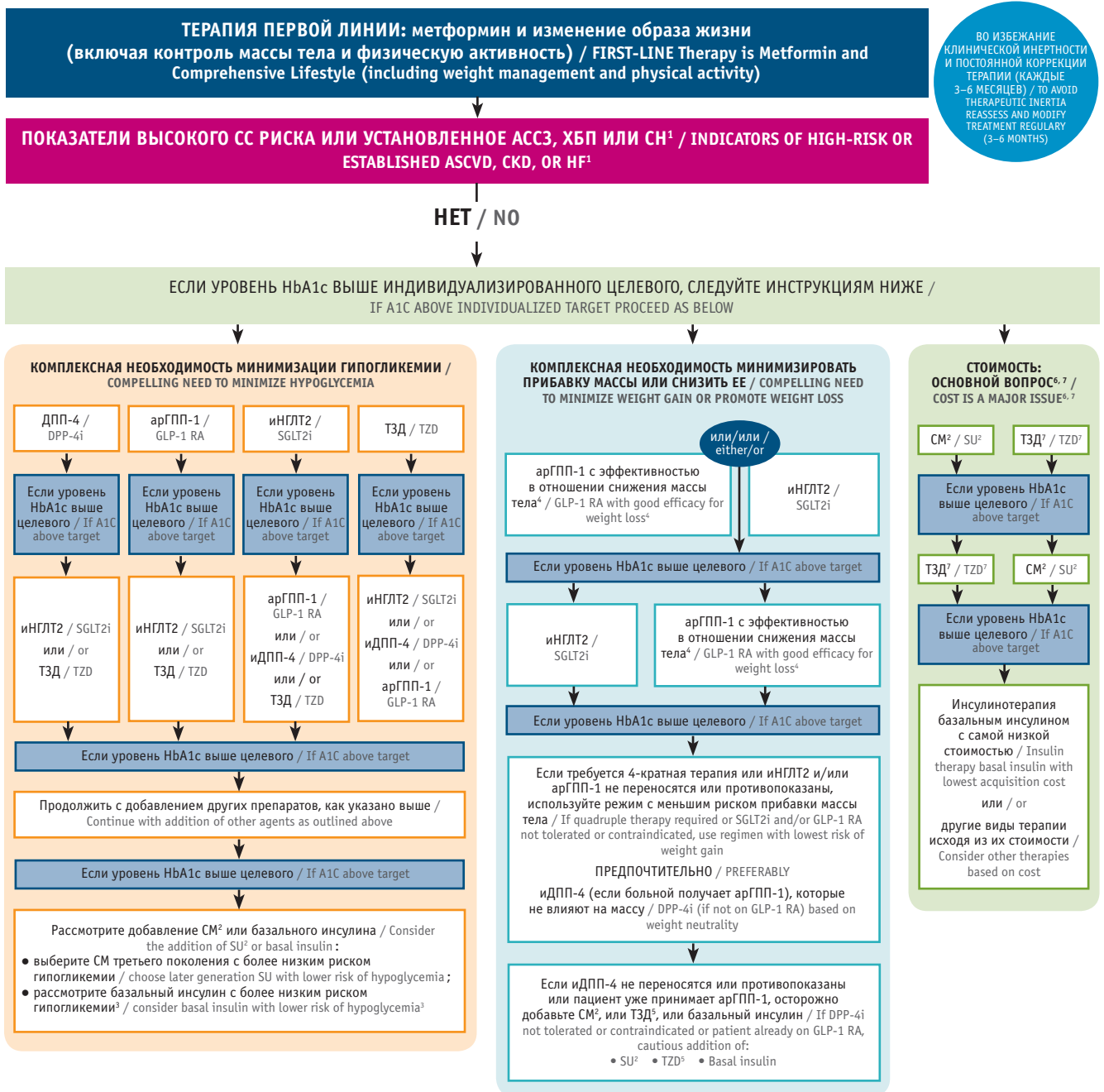
⁸ Эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин способствовали снижению риска госпитализации по поводу СН и прогрессирования ХБП в CVOT. Для канаглифлозина и дапаглифлозина есть данные о первичных почечных исходах, для дапаглифлозина и эмпаглифлозина — о первичных конечных точках в отношении риска госпитализации по поводу СН. / Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

⁹ Доказанные преимущества означают наличие указаний на снижение риска развития СН для данной популяции. / Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population.

¹⁰ См. раздел 11 «Микрососудистые осложнения и уход за стопами». / Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care.

Рис. 3. Обновленный Консенсус American Diabetes Association и European Association for the Study of Diabetes 2021 по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11]

Fig. 3. Updated Consensus of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes 2021 for Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) [11]



¹ Следует корректировать лечение всякий раз, когда выявляются новые клинические состояния, независимо от фоновой сахароснижающей терапии. / Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.

² Безопасность глимеперада и иДПП-4 сопоставима. / Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimeperide has shown similar CV safety to DPP-4i.

³ Деглудек/гларгин U-300 < гларгин U-100/детемир < инсулин нейтральный протамин Хагедорна (приоритет в плане риска развития гипогликемии). / Degludec/glargin U-300 < glargin U-100/detemir < NPH insulin.

⁴ Семаглутид > лираглутид > дулаглутид > эксенатид > ликсисенатид (приоритет в плане безопасности). / Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid.

⁵ Низкие дозы могут лучше переноситься, но менее изучено их влияние на СС исходы. / Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.

⁶ Если нет конкретных сопутствующих заболеваний (т. е. нет установленных СС заболеваний, сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением; низкий риск гипогликемии и нет необходимости корректировать массу тела). / If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)

⁷ Рассмотрите стоимость лечения в зависимости от страны и региона. В некоторых странах ТЗД стоят относительно дороже, а иДПП-4 — относительно дешевле. / Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

вероятность лактоацидоза у пациентов, продолжавших принимать метформин через 5 лет, составила 0,74% против 0,71% у больных, получавших ПСМ. По мнению авторов, эта разница рисков в 0,03% за 5 лет означает одну дополни-

тельную госпитализацию с лактоацидозом на 3300 больных, получавших метформин в течение 5 лет.

При этом показано, что лечение метформином в течение 1 года в отличие от терапии ПСМ в той же группе пациентов с СД

Рис. 4. Факторы, которые следует учитывать при выборе сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [11].

Примечание: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа, ДКА — диабетический кетоацидоз, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4 типа, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, СКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, CVOT — Cardiovascular Outcome Trial (клинические исследования по оценке СС безопасности).

* Одобрено Food and Drug Administration (FDA) для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

** Одобрено FDA для лечения СН.

*** Одобрено FDA для лечения хронических заболеваний почек

Fig. 4. Factors to be taken into account when selecting antihyperglycemic therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) [11].

Note. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; GLP-1: glucagon-like peptide-1; DKA: diabetic ketoacidosis; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; LDL: low-density lipoproteins; SGLT2: sodium-glucose linked transporter-2; GFR: glomerular filtration rate; CF: cardiac failure; CKD: chronic kidney disease, CVOT: Cardiovascular Outcome Trial.

* Approved by the Food and Drug Administration (FDA) to reduce the cardiovascular risks.

** Approved by FDA for CF management.

*** Approved by FDA for chronic kidney disease therapy

	Сердечно-сосудистые события / CV events		Влияние на почки / Implications for kidneys		Дополнительные замечания / Additional notes
	АССЗ / ASCVD	СН / CF	Прогрессирование ХБП / CKD progression	Дозирование/использование / Dose/ use	
Ингибиторы НГЛТ2 / SGLT2 inhibitors	Преимущество: эмпаглифлозин*, канаглифлозин / Advantage: Empagliflozin*, Canagliflozin	Преимущество: эмпаглифлозин*, канаглифлозин, дапаглифлозин** / Advantage: Empagliflozin*, Canagliflozin, Dapagliflozin**	Преимущество: канаглифлозин***, эмпаглифлозин, дапаглифлозин / Advantage: Canagliflozin***, Empagliflozin, Dapagliflozin	Требуется корректировка дозы в зависимости от СКФ (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин) / Dose correction is required depending on GFR (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin)	<ul style="list-style-type: none"> • Следует прекратить прием перед любой плановой операцией, чтобы избежать потенциального риска развития ДКА / Drug should be suspended prior to any surgery to prevent any potential DKA risks • Риск ДКА (редко при СД2) / DKA risk (rare in DM2) • Риск переломов костей (канаглифлозин) / Risk of bone fractures (Canagliflozin) • Инфекции мочеполовой системы / Urogenital infections • Риск гиповолемий, гипотензии / Risk of hypovolaemia, hypotension • ↑ Холестерин ЛПНП / ↑ LDL cholesterol • Риск развития гангрены Фурнье / Risk of Fournier's disease
Агонисты рецепторов ГПП-1 / GLP-1 receptor agonists	Нейтрально: эксенатид раз в неделю, ликсисенатид / Neutral: Exenatide once weekly, Lixisenatide Преимущество: дулаглутид*, лираглутид*, семаглутид* / Advantage: Dulaglutide*, Liraglutide*, Semaglutide*	Нейтрально / Neutral	Преимущество по почечным конечным точкам в CVOT за счет снижения альбуминурии: лираглутид, семаглутид, дулаглутид / Advantage for renal end points in CVOT due to albuminuria reduction: Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide	<ul style="list-style-type: none"> • Эксенатид, ликсисенатид имеют ограничения по СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² / Exenatide, Lixisenatide have limitations of GFR < 30 mL/min/1.73 m² • Дулаглутид, лираглутид, семаглутид противопоказаны при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² / Exenatide, Lixisenatide have limitations of GFR < 15 mL/min/1.73 m² • Осторожно при назначении или увеличении дозы из-за потенциального риска тошноты, рвоты, диареи или обезвоживания. Контролируйте функцию почек у пациентов, сообщающих о серьезных реакциях при начале лечения или увеличении дозы / Take care when prescribing or escalating the dose because of the potential risk of nausea, vomiting, diarrhoea, or dehydration. Monitor renal function in patients complaining of severe reactions upon initiation or dose escalation 	<ul style="list-style-type: none"> • Предупреждение FDA («черная рамка»): риск опухолей С-клеток щитовидной железы (лираглутид, албиглутид, дулаглутид, эксенатид, семаглутид) / Black-box warning by FDA: risk of thyroid C-cell tumours (Liraglutide, Albiglutide, Dulaglutide, Exenatide, Semaglutide) • Распространены желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота, диарея) / GI side effects are common (nausea, vomiting, diarrhoea) • Реакции в месте инъекции / Reactions on site of injection • В ходе клинических исследований сообщалось о панкреатите, но причинно-следственная связь не установлена. Прекратите прием при подозрении на панкреатит / Clinical study results demonstrated pancreatitis, but no cause-and-effect relationship was found. Discontinue if pancreatitis is suspected
Ингибиторы ДПП-4 / DPP-4 inhibitors	Нейтрально / Neutral	Потенциальный риск: саксаглиптин / Potential risk: Saxagliptin	Нейтрально / Neutral	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется корректировка дозы в зависимости от функции почек (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин), могут использоваться при почечной недостаточности / Dose adjustment is required depending on renal function (Sitagliptin, Saxagliptin, Alogliptin), can be used in renal insufficiency • Коррекция дозы не требуется для линаглиптина / No dose adjustment for Linaagliptin is required 	<ul style="list-style-type: none"> • В ходе клинических исследований сообщалось о панкреатите, но причинно-следственная связь не установлена. Прекратите прием при подозрении на панкреатит / Clinical study results demonstrated pancreatitis, but no cause-and-effect relationship was found. Discontinue if pancreatitis is suspected • Боль в суставах / Arthralgia

2 типа и сниженной функцией почек предотвратило 167 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

У пациентов с СД 2 типа и ухудшением функции почек связь госпитализации по поводу лактоацидоза с приемом метформина незначительна. Достаточно часто случаи лактоацидоза возникали в контексте других заболеваний или состояний, которые были более вероятной его причиной [17]. Распространенность метформин-ассоциированного лактоацидоза оценивалась в ~3–10 случаев на 100 000 человеко-лет и существенно не отличалась от таковой в общей популяции пациентов, получавших ПССП других классов.

Отмечена связь терапии метформином с риском развития анемии средней тяжести у пациентов с СД 2 типа. Механизм раннего снижения содержания гемоглобина неясен и, вероятно, связан не только с дефицитом витамина В₁₂. Однако это не является поводом для прекращения терапии. Периодически необходимо оценивать уровень витамина В₁₂ [18]. Рекомендуется начинать лечение метформином с 500 мг перорально 1 раз в сутки с последующей титрацией дозы каждую неделю по 500 мг; максимальная доза — 3000 мг в сутки.

Алгоритмы инициации и интенсификации сахароснижающей терапии ежегодно претерпевают изменения в связи с появлением новых данных, основанных на выводах, полученных в многоцентровых клинических исследованиях. В клинических исследованиях оценивают не только эффективность и безопасность новых препаратов, но и их влияние на сердечно-сосудистые исходы. Основная задача лечения СД 2 типа — продление жизни больного, поэтому вопросы сердечно-сосудистых исходов являются приоритетными.

Особый интерес представляют данные по препаратам группы иНГЛТ-2, показавшие преимущества в воздействии на сердечно-сосудистую и почечную систему: EMPAREG OUTCOME (эмпаглифлозин), CANVAS (канаглифлозин), DECLARE TIMI-58 (дапаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и VERTIS (эртуглифлозин). Некоторые препараты класса иНГЛТ-2 уменьшают риск МАСЕ (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, смерти от ССЗ). Использование иНГЛТ-2 сопровождалось класс-эффектом в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [19–22].

В 2019 году в рекомендации American College of Cardiology/American Heart Association по первичной профилактике ССЗ были внесены следующие изменения: возможно использование определенных препаратов для первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 типа, HbA_{1c} ≥ 7% и наличием факторов риска ССЗ. Европейские и американские рекомендации по лечению СН и СД 2 типа тоже обновили свои позиции в отношении применения иНГЛТ-2 в терапии больных СД 2 типа.

В августе 2019 года Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes) выпустило новые рекомендации по лечению и профилактике ССЗ у пациентов с СД и предиабетом. Были даны рекомендации по использованию иНГЛТ-2 как препарата первой линии у больных СД 2 типа с высоким и очень высоким риском и наличием ССЗ.

Данные рекомендации основывались на результатах исследования DECLARE TIMI-58. В этом исследовании показано преимущество раннего назначения дапаглифлозина

с целью замедления прогрессирования и развития диабетической нефропатии, снижения риска СН, ССЗ и смертности пациентов с СД 2 типа (независимо от наличия у них ССЗ в анамнезе) или имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска. Среди побочных эффектов — риски дегидратации, гиповолемии, генитальной инфекции, кетоацидоза, ампутации пальцев стоп, гангрены Фурнье.

Схемы назначения препаратов группы иНГЛТ-2:

- эмпаглифлозин: 10 мг перорально 1 раз/сут, повышение дозы в соответствии с эффектом, максимальная доза — 25 мг/сут;
- канаглифлозин: исходно 100 мг перорально 1 раз/сут, постепенно увеличивать дозу с учетом эффекта, максимально — 300 мг/сут;
- дапаглифлозин: инициация терапии с 10 мг/сут;
- эртуглифлозин: иницировать терапию с 5 мг перорально 1 раз/сут, повышать дозу при необходимости, максимальная доза — 15 мг/сут.

В настоящее время препараты группы иНГЛТ-2 рекомендуют пациентам с СКФ от 30 мл/мин 1,73 м² и выше (табл. 1) [23–27].

Результаты исследований препаратов из группы арГПП-1 также послужили поводом для внесения изменений в алгоритмы терапии пациентов с СД 2 типа.

Данные исследований LEADER (лираглутид), SUSTAIN-6 (семаглутид), REWIND (дулаглутид), HARMONY (альбиглутид) показали преимущество арГПП-1 перед плацебо по сердечно-сосудистой безопасности. В исследовании REWIND дулаглутид снижал частоту сердечно-сосудистых событий на 12%, лираглутид в исследовании LEADER уменьшал риск ССЗ на 13%, семаглутид (в инъекциях) в исследовании SUSTAIN-6 — на 26%, семаглутид (пероральная форма) в PIONEER-6 — на 21% (табл. 2) [23].

Более того, арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) замедляли прогрессирование альбуминурии. Таким образом, вновь выявленным пациентам с СД 2 типа и ССЗ, а также больным с очень высоким риском ССЗ рекомендуется препарат из группы иНГЛТ-2 или арГПП-1 или его добавление к терапии метформином [23].

Схема назначения препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа

1. Ликсисенатид: 10 мкг подкожно 1 раз/сут в течение 14 сут, а затем увеличить дозу до 20 мкг 1 раз /сут.
2. Эксенатид: исходно 5 мкг подкожно 2 раза/сут, затем доза увеличивается до 10 мкг 2 раза/сут через месяц или назначается пролонгированная форма 2 мг 1 раз в неделю.
3. Дулаглутид: исходно 0,75 мг подкожно 1 раз в неделю, затем 1,5 мг 1 раз в неделю.
4. Лираглутид: инициация терапии с дозы 0,6 мг подкожно 1 раз/сут, через неделю доза повышается до 1,2 мг/сут, при необходимости — увеличение дозы на 0,6 мг/сут 1 раз в неделю, максимальная доза — 1,8 мг/сут (для препаратов Виктоза, Саксенда), максимальная доза — 3,0 мг/сут.
5. Семаглутид: исходно 0,25 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем увеличивают дозу до 0,5 мг 1 раз в неделю в течение не менее 4 недель. Можно повысить дозу до 1 мг 1 раз в неделю, если не достигнута цель лечения. Пероральная форма семаглутида: исходно 3 мг в день в течение 30 дней, затем увеличивают дозу до 7 мг 1 раз/сут в течение 30 дней, затем можно повысить дозу до 14 мг 1 раз/сут [28–33].

Среди побочных эффектов могут быть тошнота, рвота (крайне редко), которые проходят в течение нескольких

Таблица 1 / Table 1

Клинические исходы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, относительный риск (95%-ный доверительный интервал) [23]

Clinical outcomes in randomised placebo-controlled trials of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, relative risk (95% confidence interval) [23]

Исходы / Outcomes	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS/CANVAS-R	DECLARE-TIMI-58	CREDESCENCE	VERTIS
Первичная конечная точка / Primary end point	0,86 (0,74–0,99)	0,86 (0,75–0,97)	0,93 (0,84–1,03)	0,80 (0,67–0,95)	0,97 (0,85–1,11)
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiac death	0,62 (0,49–0,77)	0,87 (0,72–1,06)	0,98 (0,82–1,17)	0,78 (0,61–1,00)	0,92 (0,77–1,11)
Нефатальный инфаркт миокарда / Nonfatal myocardial infarction	0,87 (0,70–1,09)	0,85 (0,69–1,05)	0,89 (0,77–1,01)	–	1,00 (0,86–1,27)
Нефатальный инсульт / Nonfatal stroke	1,24 (0,92–1,67)	0,90 (0,71–1,09)	1,01 (0,84–1,15)	–	1,00 (0,76–1,32)
Все случаи смерти / All deaths	0,68 (0,57–0,82)	0,87 (0,74–1,01)	0,93 (0,82–1,04)	0,83 (0,68–1,02)	–
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности / Hospitalisation for cardiac failure	0,65 (0,50–0,85)	0,67 (0,52–0,87)	0,73 (0,61–0,88)	0,61 (0,47–0,80)	0,70 (0,54–0,90)
Прогрессирование альбуминурии / Albuminuria progression	0,62 (0,54–0,72)	0,73 (0,67–0,79)	0,73 (0,67–0,79)	–	–
Комбинированная почечная точка (терминальная почечная недостаточность, удвоение показателей креатинина в крови, почечная смерть) / Combined renal end point (end-stage kidney failure, doubled blood creatinine level, renal death)	0,54 (0,40–0,75)	0,60 (0,47–0,77)	0,53 (0,43–0,66)	0,70 (0,59–0,82)	0,81 (0,63–1,04)

Таблица 2 / Table 2

Клинические исходы в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, относительный риск (95%-ный доверительный интервал)

Clinical outcomes in randomised placebo-controlled trials of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, relative risk (95% confidence interval)

Исходы / Outcomes	LEADER	SUSTAIN-6	HARMONY	PIONER-6	REWIND
Первичная конечная точка / Primary end point	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,78 (0,68–0,90)	0,79 (0,57–1,11)	0,88 (0,79–0,99)
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiac death	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,93 (0,73–1,19)	0,49 (0,27–0,92)	0,91 (0,78–1,06)
Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда / Fatal and nonfatal myocardial infarction	0,86 (0,73–1,00)	0,81 (0,57–1,16)	0,75 (0,61–0,90)	1,04 (0,66–1,66)	0,96 (0,79–1,15)
Фатальный и нефатальный инсульт / Fatal and nonfatal stroke	0,86 (0,71–1,06)	0,65 (0,41–1,03)	0,86 (0,66–1,14)	0,76 (0,37–1,56)	0,76 (0,62–0,94)
Удвоение уровня креатинина или снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 40\%$ от исходного / Doubled creatinine level or reduced glomerular filtration rate $\geq 40\%$ of initial level	0,89 (0,67–1,19)	1,28 (0,64–2,58)	–	–	0,70 (0,57–0,85)
Все случаи смерти / All deaths	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,95 (0,79–1,16)	0,51 (0,31–0,84)	0,90 (0,80–1,01)
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности / Hospitalisation for cardiac failure	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,71 (0,53–0,94)	0,86 (0,48–1,55)	0,93 (0,77–1,12)

дней/недель после назначения. К противопоказаниям относятся наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе, панкреатит, гастропарез и уменьшение СКФ менее 15 мл/мин 1,73 м².

У пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (менее 45%) инГЛТ-2 обладают более выраженным преимуществом по сравнению с арГПП-1. Для больных с диабетической болезнью почек, представленной в основном

альбинурии, основными препаратами являются ИНГЛТ-2, которые тормозят снижение СКФ, улучшают почечные исходы и сердечно-сосудистый прогноз. При противопоказаниях к назначению ИНГЛТ-2 возможна терапия препаратом из группы арГПП-1 с доказанным нефро- и кардиопротекторным эффектом [34]. Для пациентов с ХБП стадии С3б и выше предпочтительны арГПП-1. Для больных СД 2 типа, относящихся к группе высокого риска из-за сочетания ХБП и ССЗ, основными средствами терапии будут арГПП-1 и/или ИНГЛТ-2 (при СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²) с доказанным преимуществом в отношении влияния на ССЗ. Препараты могут быть рекомендованы независимо от концентрации НbA1с и с учетом специфических для пациента факторов.

Если в приоритете снижение массы тела и не достигнут целевой уровень НbA1с, необходимо к метформину добавить препарат из класса ИНГЛТ-2 или арГПП-1. При противопоказаниях к терапии арГПП-1 возможно назначение препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа. Инсулин и препараты 2-й генерации сульфонилмочевины применяют только тогда, когда ранее использованная терапия не достигла своей цели.

Некоторым пациентам можно сразу назначать комбинированное лечение, чтобы продлить время до наступления неблагоприятного исхода [35, 36].

Если у больного имеются признаки катаболизма (потеря массы), при наличии симптомов гипергликемии, при уровне НbA1с >10%, глюкозы в крови — 16,7 ммоль/л и более необходимо инициировать инсулинотерапию [37].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа на начальных этапах терапии СД 2 типа независимо от уровня гликированного гемоглобина при наличии у пациентов атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), сердечной недостаточности, хронической болезни почек или факторов риска АССЗ.

Современная стратегия инициации и интенсификации сахароснижающей терапии направлена на эффективное управление сердечно-сосудистыми рисками не только через гликемический контроль, но и через усиление кардиоренотекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22(25): 4–61. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of Diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus*. 2019; 22(25): 4–61. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12208
2. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58(4): 773–95. DOI: 10.2337/db09-9028
3. Ferrannini E., De Fronzo R. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur. Heart J*. 2015; 36(34): 2288–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv239
4. Abdul-Ghani M.A., Norton L., DeFronzo R.A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr. Rev*. 2011; 32(4): 515–31. DOI: 10.1210/er.2010-0029
5. Shah A.D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(2): 105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00177-7
6. Holman R., Paul S., Bethel M. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359(15): 1577–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 854–65.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358(24): 2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
9. The ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358(24): 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. 212 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care*. 9th Edition (suppl.). M.; 2019. 212 p. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM22151
11. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021; 44(suppl.1): S73–84. DOI: 10.2337/dc21-S006
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012; 35(4): 731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
13. Roumie C.L., Hung A.M., Greevy R.A. et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann. Intern. Med*. 2012; 157(9): 601–10. DOI: 10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00003
14. Morita Y., Nogami M., Sakaguchi K. Okada Y. et al. Enhanced release of glucose into the intraluminal space of the intestine associated with metformin treatment as revealed by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose PET-MRI. *Diabetes Care*. 2020; 43(8): 1796–802. DOI: 10.2337/dc20-0093
15. Kessing L.V., Rytgaard H.C., Ekstrøm C. T. et al. Antidiabetes agents and incident depression: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2020; 43(12): 3050–60. DOI: 10.2337/dc20-1561
16. Buzzetti R., Tuomi T., Mauricio D. et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020; 69(10): 2037–47. DOI: 10.2337/dbi20-0017
17. Flory J.H., Hennessy S., Bailey C.J. et al. Reports of lactic acidosis attributed to metformin, 2015–2018. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 244–6. DOI: 10.2337/dc19-0923
18. Donnelly L.A., Dennis J.M., Coleman R. L. et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(10): 2493–9. DOI: 10.2337/dc20-1104
19. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1108–14. DOI: 10.2337/dcl16-0330
20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2017; 19(7): 926–35. DOI: 10.1111/dom.12924
21. Shahady E., Leahy J.L. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor protection against adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Clinical Diabetes*. 2019; 37(3): 211–20. DOI: 10.2337/cd18-0064
22. Shestakova M.V. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes Mellitus*. 2020; 22(6): 592–601 DOI: 10.14341/DM10289
23. Rangaswami J., Bhalla V., de Boer I.H. et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142(17): e265–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000920
24. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377(7): 644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

25. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике. Медицинский совет. 2017; 3: 22–30. [Khalimov Yu.S., Agafonov P.V., Kuzmich V.G. Role and place of dapagliflozin in the management of 2nd type diabetes: from theory to practice. Medical Council. 2017; 3: 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-22-30
26. Kluger A.Y., Tecson K.M., Lee A.Y. et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18(1): 99. DOI: 10.1186/s12933-019-0903-4
27. Berg D.D., Wiviott S.D., Scirica B.M. et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019; 140(19): 1569–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042685
28. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л. и др. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26(2): 77–82. [Mosikyan A.A., Zhao W., Galankin T.L. et al. Analysis of EMPA-REG OUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6 trials: probable cardiovascular risk reduction mechanisms of novel antihyperglycemic drugs. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017; 26(2): 77–82. (in Russian)]
29. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S. et al. 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): 1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
30. Doupis J. One-weekly dulaglutide and major cardiovascular events—results of the REWIND trial. *US Endocrinology.* 2019; 15(2): 65–7. DOI: 10.17925/USE.2019.15.2.65
31. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(13): 1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
32. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(4): 311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
33. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19): 1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
34. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1: безграничный потенциал применения. *Доктор.Ру.* 2020; 19(2): 6–12. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: limitless potential. *Doctor.Ru.* 2020; 19(2): 6–12. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-6-12
35. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. *Рус. мед. журн. Медицинское обозрение.* 2020; 4(6): 334–9. [Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. *Russian Medical Inquiry.* 2020; 4(6): 334–9. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339
36. Демидов Н.А., Анциферов М.Б., Зилов А.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в реальной клинической практике в России (исследование МАСТЕР). *Сахарный диабет.* 2020; 23(6): 514–22. [Demidov N.A., Antsiferov M.B., Zilov A.V. Results of a clinical trial of the efficacy and safety of vildagliptin and metformin fixed combination in real clinical practice in Russia (MASTER study). *Diabetes Mellitus.* 2020; 23(6): 514–22. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12508
37. Introduction: Standards of medical care in diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(suppl.1): S1–2. DOI: 10.2337/dc20-Sint 

Поступила / Received: 18.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2021