

## Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1)

Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, Е. А. Полянская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

### Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,  
ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад.  
Е. А. Вагнера Минздрава России,  
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,  
Россия, 614000.  
Факс: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
04.08.16 и принята к печати 15.08.16.

### Резюме

В первой части обзора представлены особенности выбора традиционных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза. Особое внимание уделено больным с хронической сердечной недостаточностью. В тактике ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска отражено большое значение определения индивидуализированного выбора целевого уровня гликированного гемоглобина, который у данной категории больных более высокий. Проведен анализ безопасности выбора сахароснижающих препаратов из групп бигуанидов, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулина и сульфаниламочевина. Оценка рандомизированных клинических исследований, метаанализов опубликованных исследований по безопасности сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы показала, что препаратами первой линии в инициации лечения больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как в монотерапии, так и в комбинации, в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина, являются бигуаниды (метформин) — лекарственные средства, улучшающие прогноз, обеспечивающие снижение риска развития сердечно-сосудистых событий. Применение ряда препаратов инсулина ухудшает прогноз больных при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Безопасность в отношении кардиоваскулярных исходов доказана для инсулина гларгина. Препараты сульфаниламочевина (за исключением гликлазида), меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы не рекомендуются для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за наличия доказательств негативного влияния на прогноз, либо из-за отсутствия достаточных аргументов в пользу безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, либо результаты исследований противоречивы. Особенности выбора и назначения «новых» групп сахароснижающих препаратов будут представлены во второй части статьи.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, сахароснижающие препараты, кардиоваскулярная безопасность сахароснижающих препаратов

Для цитирования: Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А. Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска (часть 1). Артериальная гипертензия. 2016; 22(4):330–348. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-330-348.

## Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1)

N. A. Koziolova, A. I. Chernyavina, E. A. Polyanskaya

Perm State Medical University named after E. A. Wagner,  
Perm, Russia

### Corresponding author:

Natalya A. Koziolova,  
Perm State Medical University named  
after E. A. Wagner,  
26 Petropavlovskaya street, Perm,  
614000 Russia.  
Fax: +7(342)222-71-13.  
E-mail: nakoziolova@mail.ru

Received 4 August 2016;  
accepted 15 August 2016.

### Abstract

In the first part of review we present some issues regarding the choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular diseases. In particular, patients with chronic heart failure are discussed. In the management of high-risk patients with type 2 diabetes mellitus, the individualized choice of glycosylated hemoglobin target level (which is higher) is very important. We analyze the safety profile of biguanides, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, insulin, and sulfonylurea drugs. Evaluation of randomized clinical trials and meta-analyses regarding cardiovascular safety of antihyperglycemic agents showed, that in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus, biguanides (metformin) are the first line treatment (as monotherapy or combined, depending on baseline glycosylated hemoglobin level) due to their favorable prognostic profile. Few types of insulin lead to poorer prognosis in patients with cardiovascular diseases. Insulin glargine shows favorable cardiovascular safety profile. Sulfonylurea drugs (except for gliclazide), meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors are not recommended for high-risk patients with type 2 diabetes mellitus due to the proven negative prognostic impact, or lack of evidence regarding cardiovascular safety, or contradictory data. The choice and administration of “novel” antihyperglycemic agents will be discussed further, in the second part of the review.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihyperglycemic drugs, cardiovascular safety profile

*For citation:* Koziolova NA, Chernyavina AI, Polyanskaya EA. Selection of antihyperglycemic agents in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus (part 1). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(4):330–348. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-330-348.

### Актуальность

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в последние годы приобрела размеры неинфекционной эпидемии. Данные статистики указывают, что численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 года достигла 387 миллионов человек. В Российской Федерации по данным Государственного регистра больных СД на январь 2015 года по обращаемости в лечебные учреждения

насчитывалось около 4,1 миллиона человек: СД 1-го типа — 340 тысяч, СД 2-го типа — 3,7 миллиона [1].

Такой размах распространенности СД 2-го типа и неуклонный ее рост привели к тому, что в реальной клинической практике тактику и стратегию ведения таких больных в большинстве своем определяют и реализуют терапевты первичного звена при консультировании сложных и неясных случаев эндокринологом и кардиологом.

СД 2-го типа занимает одно из первых мест в структуре коморбидной патологии многих терапевтических заболеваний и, прежде всего, болезней системы кровообращения. Так, в ретроспективном когортном исследовании, в которое было включено 448736 пожилых больных СД 2-го типа, было выявлено, что у 90 % пациентов диагностировано хотя бы 1 сопутствующее заболевание [2]. Самой частой коморбидной патологией была артериальная гипертензия (АГ), которая составила 79,1 %, далее следовали ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие сердечно-сосудистые заболевания, артриты и тревожные расстройства.

В другом эпидемиологическом исследовании было найдено, что у 88,8 % больных СД 2-го типа старше 40 лет выявляется коморбидная патология, причем у 53,2 % пациентов регистрируется более 2 сопутствующих заболеваний [3]. Самой частой коморбидной патологией у больных СД 2-го типа была дислипидемия (71,97 %), далее АГ (58,19 %).

По данным Европейского регистра (Euro Heart Survey), в котором участвовал 4961 больной ИБС, частота недиагностированного СД 2-го типа составила 12 %, преддиабета по данным определения глюкозы плазмы через 2 часа после еды — 25 %, гипергликемии натощак — 3 % [4].

Согласно международным и российским рекомендациям, на основании анализа многочисленных проспективных и рандомизированных исследований, больной СД 2-го типа, даже при отсутствии факторов риска и поражения органов-мишеней, — это пациент высокого сердечно-сосудистого риска, а при сочетании СД с АГ и другими факторами риска, и/или поражениями органов-мишеней, и/или с заболеваниями атеросклеротического генеза — очень высокого риска [5–8].

Аргументами таких выводов могут быть результаты одного из последних международных регистров REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в который было включено 45227 больных высокого риска атеротромбоза, из них у 43,6 % пациентов был зарегистрирован СД 2-го типа [9]. Наблюдение в течение 4 лет показало, что риск общей смертности у больных СД 2-го типа был выше на 40 % (95 % доверительный интервал — ДИ 1,30–1,51) по сравнению с обследуемыми без СД, риск кардиоваскулярной смертности — на 38 % (95 % ДИ 1,26–1,52), риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) — на 27 % (95 % ДИ 1,19–1,35). СД 2-го типа был ассоциирован с увеличением риска госпитализаций из-за хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 33 % (95 % ДИ 1,18–1,50).

При наличии ХСН у больных СД 2-го типа риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается почти в 2,5 раза (относительный риск — ОР 2,45; 95 % ДИ 2,17–2,77;  $p < 0,001$ ), риск госпитализаций из-за ХСН — почти в 5 раз (ОР 4,72; 95 % ДИ 4,22–5,29;  $p < 0,001$ ).

В ряде других исследований также доказано, что главными причинами смертельных исходов при СД 2-го типа являются ИБС и ХСН, увеличивающие ОР смерти в 1,5 и 4 раза соответственно [10].

Данные J. Andesson и соавторов (2016) свидетельствуют, что СД 2-го типа увеличивает почти в 2 раза (95 % ДИ 1,30–2,59) риск внезапной сердечной смерти [11]. На фоне СД 2-го типа риск повторных инфарктов миокарда увеличивается на 67 % (95 % ДИ 0,06–2,74), как было показано в исследовании W. Li и соавторов (2016) [12], риск повторных инсультов — на 14 % (95 % ДИ 1,01–1,28), как представлено в исследовании J. Jing и соавторов (2016) [13].

По данным N. Sarwar и соавторов (2010) при СД 2-го типа риск ИБС в целом увеличен в 2 раза, коронарной смерти в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда на 82 %, ишемического инсульта в 2,27 раз, других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 73 % [14].

В Европейских рекомендациях «Диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания, второй пересмотр, 2014» выбор терапии ИБС, ХСН, реваскуляризации миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний на фоне СД 2-го типа хорошо представлен с указанием класса и уровня доказательности [15]. При этом алгоритм выбора сахароснижающих препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при наличии ХСН, не определен. За последние годы накопилось большое количество сведений как о негативных эффектах, так и о благоприятных последствиях влияния сахароснижающих препаратов на прогноз больных с патологией сердца и сосудов.

Поэтому требованиями сегодняшнего дня являются систематизация данных о кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов у лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска и разработка алгоритма их выбора у данной категории больных.

### **Выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа, которые должны применяться и в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, хоро-

шо известны [1]. Основа лечения больных СД 2-го типа — изменение образа жизни, включающее: диетические рекомендации и рекомендации по употреблению алкоголя, рекомендации по выбору физических нагрузок, отказ от курения, коррекцию ожирения, контроль артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Стратификация лечебной тактики больных СД 2-го типа зависит не только от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), выявленного при постановке диагноза СД 2-го типа, возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД, но и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, стадии хронической болезни почек (ХБП). Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии осуществляется по уровню HbA1c каждые 3 месяца. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (то есть при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 месяцев.

Выбор сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза представляет значительные трудности как для эндокринолога, так и для участкового терапевта. Практический опыт и данные эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований (РКИ) показывают, что некоторые группы сахароснижающих препаратов увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти. Поэтому еще в декабре 2008 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) регламентировало положение о том, что любая фармацевтическая компания-производитель, выпускающая на рынок новый сахароснижающий препарат, должна продемонстрировать, что данный препарат не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий в больших РКИ 2–3 фазы, с включением не менее

1000 пациентов высокого риска (ИБС, ХБП, пожилые и тому подобное), а продолжительность исследования должна быть не менее 2 лет [16].

В январе 2016 года Европейское медицинское агентство представило новые рекомендации по проведению РКИ, в которых было отмечено, что целевой группой для проведения исследований по сахароснижающим препаратам должны быть больные СД с коморбидной патологией, которая соответствует реальной клинической практике. Поэтому помимо оценки общей безопасности в руководстве указано, насколько важно оценить влияние препаратов и на макрососудистые события. Для этого необходимо проводить адекватный отбор больных в исследование с увеличением его продолжительности [17].

С другой стороны, на современном этапе проводится более активное изучение кардиоваскулярной безопасности уже зарегистрированных и применяемых в клинической практике сахароснижающих препаратов.

### Препараты сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Многочисленные метаанализы, изучающие влияние препаратов сульфонилмочевины, в том числе в комбинации с другими препаратами, на риск сердечно-сосудистых событий в сравнении с любыми другими пероральными сахароснижающими средствами, показали, что данная группа препаратов увеличивает риск кардиальной смерти почти в 3 раза [18–20]. В Датском национальном регистре, в который было включено 107806 больных СД 2-го типа, при девятилетнем наблюдении было выявлено, что у пациентов с ИБС, перенесших или не перенесших инфаркт миокарда (ИМ), назначение различных препаратов сульфонилмочевины увеличивало риск развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с метформином (табл. 1) [21].

Таблица 1

#### ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

| Препарат     | Общая смертность, ОР, % |        | Сердечно-сосудистая смертность, ОР, % |        | ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, ОР, % |        |
|--------------|-------------------------|--------|---------------------------------------|--------|------------------------------------------------|--------|
|              | ИМ                      | Без ИМ | ИМ                                    | Без ИМ | ИМ                                             | Без ИМ |
| Глимепирид   | ↑30*                    | ↑32*   | ↑32*                                  | ↑20*   | ↑29*                                           | ↑21*   |
| Гликлазид    | ↓10                     | ↑6     | ↓13                                   | ↑6     | ↓14                                            | ↑6     |
| Глибенкламид | ↑47*                    | ↑19*   | ↑48*                                  | ↑27*   | ↑29*                                           | ↑12*   |
| Глипизид     | ↑53*                    | ↑27*   | ↑63*                                  | ↑25*   | ↑46*                                           | ↑17*   |

Примечание: ОР — относительный риск; ИМ — инфаркт миокарда; \* — данные статистически значимы.

Аналогичные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании С. Н. Jørgensen и соавторов (2010) [22]. В анализ было включено 9876 больных СД 2-го типа, перенесших ИМ, средний возраст — 72,3 года, длительность наблюдения — 2,2 года. Было найдено, что назначение препаратов сульфонилмочевины, таких как глибенкламид, глимепирид, глипизид, ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и/или нефатального повторного ИМ в 1,31 (95 % ДИ 1,17–1,46), 1,19 (1,06–1,32), 1,25 (1,11–1,42) раза соответственно.

Среди препаратов сульфонилмочевины, как в Датском регистре, так и Голландском исследовании, только при использовании гликлазида не выявлено значимого увеличения риска сердечно-сосудистых событий, кардиальной и общей смерти.

Дополнительный метаанализ РКИ с использованием гликлазида показал, что частота сердечно-сосудистых событий, которая изучалась в 9 исследованиях, не увеличивалась (ОР 0,95, 95 % ДИ 0,57–1,61). А частота общей и сердечно-сосудистой смерти, которая изучалась в 32 исследованиях, даже имела тенденцию к снижению (ОР 0,81, 95 % ДИ 0,26–2,47) [23].

В одном из самых больших РКИ ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease — PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation), в которое были включены пациенты с СД 2-го типа и АГ, также не было выявлено увеличение риска макрососудистых осложнений (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при использовании гликлазида замедленного высвобождения в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [24]. Но характеристика больных, включенных в исследование ADVANCE, не полностью соответствует критериям пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, заявленным FDA, для оценки кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов. Лишь у 68 % больных СД 2-го типа в анамнезе была зарегистрирована АГ, и лишь 32 % больных перенесли в прошлом макрососудистые осложнения.

В другом когортном наблюдательном исследовании у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, применение гликлазида приводило к такому же высокому риску развития комбинированной конечной точки (общая смерть или новые случаи фибрилляции предсердий, инсульта, ХСН или ИМ) в течение 30 дней, как и использование глибурида: 30,2 против 28,1 % (95 % ДИ 0,78–1,05) [25].

Наибольший риск развития сердечно-сосудистых событий при использовании пре-

паратов сульфонилмочевины в лечении СД 2-го типа выявлен у женщин. Так, в проспективном когортном исследовании, в которое были включены 4902 женщины, средний возраст — 68 лет, средняя продолжительность СД 2-го типа — 11 лет, длительность СД — 10 лет, было продемонстрировано, что использование препаратов сульфонилмочевины в течение 1–5 лет увеличивает риск ИБС в 1,24 (95 % ДИ 0,85–1,81) раза, 6–10 лет — в 1,51 (95 % ДИ 0,94–2,42) раза, более 10 лет — в 2,15 (95 % ДИ 1,31–3,54) раза в сравнении с больными, которые не применяли данную группу препаратов. В сравнении с группой женщин, которые принимали метформин, риск развития ИБС при приеме препаратов сульфонилмочевины среди женщин увеличивался в 3,27 (1,31–8,17) раза [26].

Даже в комбинации с метформином, как было показано в одном из когортных популяционных исследований с включением 349476 больных СД 2-го типа, применение препаратов сульфонилмочевины приводило к увеличению риска ИБС в 1,20 (95 % ДИ 1,09–1,32) раза, ИМ — в 1,14 (95 % ДИ 1,04–1,91) раза, ишемического инсульта — в 1,51 (95 % ДИ 1,28–1,79) раза в сравнении с комбинацией метформина с другими сахароснижающими препаратами, такими как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) или пиоглитазоном [27]. Аналогичные данные были получены в национальном Шведском регистре, в который было включено 40736 больных, леченных метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, и 12024 пациента, которые получали терапию метформином и иДПП-4 [28]. Добавление к метформину препаратов сульфонилмочевины было ассоциировано не только с высоким риском тяжелых гипогликемий (ОР 2,07, 95 % ДИ 1,11–3,86), но и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,17, 95 % ДИ 1,01–1,37), общей смертности (ОР 1,25, 95 % ДИ 1,02–1,54). Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск неблагоприятных событий был зарегистрирован при использовании глибенкламида. Есть данные о том, что риск развития ХСН зависит от дозы препаратов сульфонилмочевины: чем выше доза, тем выше риск (ОР 1,38, 95 % ДИ 1,20–1,60) [29].

Имеются также сведения о том, что использование препаратов сульфонилмочевины ассоциировано с увеличением риска развития всех случаев рака (ОР 1,55, 95 % ДИ 1,48–1,63), в сравнении с применением метформина (ОР 0,70, 95 % ДИ 0,67–0,73), как было показано в метаанализе наблюдательных и РКИ, выполненном В. Thakkar с соавторами (2013) [30].

Таблица 2

**ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРИ НАЛИЧИИ ТЯЖЕЛЫХ ГИПОГЛИКЕМИЙ**

| Показатель                     | ОР с поправками (95 % ДИ) | р     |
|--------------------------------|---------------------------|-------|
| Сердечно-сосудистая смертность | 6,34 (2,02–19,87)         | 0,002 |
| Общая смертность               | 2,64 (1,39–5,02)          | 0,003 |

**Примечание:** ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

**Каковы патогенетические механизмы неблагоприятного влияния препаратов сульфонилмочевины на риск сердечно-сосудистых событий?**

Предполагается, что препараты сульфонилмочевины способны подавлять феномен «ишемического preconditionирования» во время метаболического стресса или ишемии, блокируя ток ионов калия в  $K^+$ -АТФ-зависимых каналах кардиомиоцитов [31, 32]. Этот негативный механизм кардиотоксичности препаратов сульфонилмочевины обсуждается после открытия гетерогенности рецепторов к препаратам сульфонилмочевины: рецептор SUR1 обеспечивает работу  $K^+$ -АТФ-зависимых каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, рецепторы SUR2A и SUR2B, которые располагаются в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов, при взаимодействии с препаратами сульфонилмочевины блокируют ток ионов калия в соответствующих клетках этих бассейнов. Для сравнения препаратов сульфонилмочевины в отношении риска развития кардио- и вазотоксичности имеет значение неоднородность их взаимодействия с рецепторами SUR2A и SUR2B в сердце и сосудах. Теоретически предполагается, что глибенкламид, имея в своей химической структуре бензамидную группу, которая обеспечивает связывание с рецептором SUR 2A, обладает максимальным негативным влиянием на кардиомиоциты. А препарат гликлазид, по-видимому, являясь селективным препаратом, обеспечивает преимущественно блокаду рецепторов SUR 1  $\beta$ -клеток и демонстрирует минимальную кардиотоксичность. Неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты препаратов сульфонилмочевины могут быть обусловлены и такими эффектами этого класса, как увеличение массы тела, лекарственными взаимодействиями. Так, например, аспирин или неселективный бета-адреноблокатор карведилол в комбинации с гликлазидом увеличивают риск гипогликемий, а диуретики, используемые как для лечения АГ, так и в терапии ХСН, могут подавлять сахароснижающий эффект препарата [33].

Кроме того, высокий риск гипогликемий, зарегистрированный при использовании препаратов сульфонилмочевины, особенно при назначении глибенкламида, является независимым фактором риска развития кардиальной смерти, аритмий

и других сердечно-сосудистых событий, как было определено по результатам ряда субанализов больших рандомизированных и эпидемиологических исследований [34, 35].

Оценка частоты развития тяжелых гипогликемий и взаимосвязь их с риском развития кардиоваскулярной и общей смертности также были проведены по данным одного из национальных регистров реальной клинической практики, в который было включено 1260 больных СД 2-го типа в течение 10,4 года наблюдения [36]. Было подтверждено, что тяжелая гипогликемия с поправкой на пол, возраст, длительность СД 2-го типа, наличие АГ и диабетической нефропатии, средний уровень HbA1c, липидный профиль и использование инсулина увеличивают риск общей смертности более чем в 2,5 раза, а сердечно-сосудистой смерти — более чем в 6 раз (табл. 2).

Одним из важнейших патогенетических механизмов взаимосвязи гипогликемии и смертельных исходов является активация симпатoadренальной системы, высвобождение катехоламинов, которые увеличивают сократимость миокарда, преднагрузку на сердце и сердечный выброс, что потенциально может стать триггером ишемии миокарда, особенно у лиц с ИБС. Гипогликемия также ассоциирована со значительным удлинением скорректированного интервала QT на электрокардиограмме, что обуславливает высокий риск развития желудочковой тахикардии и внезапной смерти [37]. Увеличение секреции катехоламинов во время гипогликемии может приводить к гипокалиемии, что способствует нарушению процессов реполяризации в миокарде [38]. Концентрация некоторых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли альфа, эндотелин-1 увеличивается в крови и тканях при гипогликемии, что потенциально может быть причиной эндотелиальной дисфункции, нарушений системы гемостаза, гиперагрегации тромбоцитов и увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [39].

Определенное негативное влияние на риск развития безболевой ишемии миокарда как предиктора внезапной смерти может быть обусловлено диабетической автономной нейропатией [40].

Вопрос частоты развития гипогликемий при использовании препаратов сульфонилмочевины в зависимости от выбора лекарственного средства этой группы до сих пор остается дискуссионным. В одном из последних наблюдательных исследований, выполненном с использованием большой базы данных общей практики Великобритании, в которое было включено 120803 больных СД 2-го типа, не принимавших ранее антидиабетических препаратов, было найдено, что риск развития гипогликемий был значительно выше при приеме препаратов сульфонилмочевины, чем метформина (ОР 2,50, 95% ДИ 2,23–2,82), и зависел от дозы [41]. Высокие дозы препаратов сульфонилмочевины увеличивали риск гипогликемий более чем в 3 раза. Среди препаратов сульфонилмочевины максимальный риск гипогликемий был зарегистрирован при приеме глибенкламида по сравнению с метформином (ОР 7,48, 95% ДИ 4,89–11,44). Гликлазид продемонстрировал одинаковый риск развития гипогликемий по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины (кроме глибенкламида).

В большом метаанализе 27 РКИ была изучена частота гипогликемий у 16260 больных СД 2-го типа при назначении различных средств из группы препаратов сульфонилмочевины дополнительно к метформину [42]. Риск гипогликемий при применении гликлазида был значительно ниже, чем при использовании глипизида, на 78% (95% ДИ 0,05–0,96), но значимо не отличался от глимепирида (95% ДИ 0,13–1,27) и глибенкламида (95% ДИ 0,03–1,48).

Следовательно, данные выполненных метаанализов наблюдательных исследований и РКИ указывают, что применение препаратов сульфонилмочевины у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска не рекомендуется. Возможно применение гликлазида при наличии противопоказаний или развитии побочных эффектов при приеме препаратов с доказанной кардиоваскулярной безопасностью как препарата сульфонилмочевины с меньшим риском развития сердечно-сосудистых событий среди других средств этого класса.

### **Метформин у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

В литературе часто цитируются результаты известного крупного проспективного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), а также его последующей десятилетней наблюдательной фазы, в которых было отмечено, что использование метформина у больных СД 2-го типа, особенно с ожирением, в большей степени обеспечивало снижение риска развития всех конечных точек, связанных

с СД ( $p = 0,0034$ ), общей смертностью ( $p = 0,021$ ) и инсультом ( $p = 0,032$ ), чем применение хлорпропамида, глибенкламида или инсулина [43, 44]. Однако результаты этого исследования нельзя интерполировать на больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, так как в исследование не включались пациенты с уровнем сывороточного креатинина более 175 мкмоль/л, ИМ, развившимся в течение года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ. По длительности СД 2-го типа были включены лица с вновь выявленным СД.

В многоцентровом РКИ, в которое было включено 304 больных СД 2-го типа и ИБС (длительность лечения 3 года), было установлено, что метформин, по сравнению с препаратом сульфонилмочевины глипизидом, приводил к снижению риска комбинированной конечной точки (повторные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смертность, общая смертность, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризации) на 46% (95% ДИ 0,30–0,90;  $p = 0,026$ ) [45].

В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 6185 больных СД 2-го типа и ХСН (длительность наблюдения 2 года), было продемонстрировано, что среди амбулаторных пациентов, получающих метформин, смертельные исходы были ниже на 24% (95% ДИ 0,63–0,92;  $p < 0,01$ ) по сравнению с теми, кто не использовал данный препарат [46].

Метаанализ 9 когортных нерандомизированных исследований, в который было включено 34000 больных СД 2-го типа и ХСН, показал, что применение метформина у данной категории больных обеспечивает снижение общей смертности на 20% (95% ДИ 0,74–0,87;  $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами, получающими преимущественно препараты сульфонилмочевины [47]. У лиц с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, а также у пациентов с ХБП метформин не увеличивал риск смерти: (ОР 0,91, 95% ДИ 0,72–1,14;  $p = 0,34$ ) и (ОР 0,81, 95% ДИ 0,64–1,02;  $p = 0,08$ ) соответственно. Применение метформина было ассоциировано также со значимым снижением риска всех госпитализаций на 7% (95% ДИ 0,89–0,98;  $p = 0,01$ ) без увеличения риска лактацидоза.

Накопленные данные о благоприятном кардиоваскулярном прогнозе при использовании метформина у больных СД 2-го типа при наличии ИБС и ХСН были учтены в 2014 году в Стандартах ведения больных СД Американской диабетологической ассоциации [48]. Метформин может быть назначен пациентам с СД 2-го типа и стабильной ХСН, как указано в документе, при нормальной функции по-

чек, и противопоказан при нестабильной сердечной недостаточности или у госпитализированных больных с данной патологией (класс I, уровень B).

В последние годы появляются данные о том, что использование метформина в лечении пациентов с СД 2-го типа и острой сердечной недостаточности обладает благоприятными эффектами, снижая риск смертельных исходов на 67% ( $p < 0,001$ ), как показано в исследовании L. Facila и соавторов (2016) [49].

Благоприятные плеiotропные эффекты метформина на сердечно-сосудистую систему связывают с основным механизмом его действия: подавление глюконеогенеза в печени и увеличения чувствительности скелетных мышц к инсулину за счет активации аденозинмонофосфаткиназы, которая играет ключевую роль в энергетическом балансе клеток, в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Именно активация аденозинмонофосфаткиназы при использовании метформина обеспечивает регресс гипертрофии кардиомиоцитов, подавление апоптоза клеток [50], профилактику фиброза миокарда [51], стимуляцию синтеза оксида азота. В экспериментальных исследованиях лечение метформином сопровождалось улучшением функционального состояния сердца и торможением прогрессирования сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии [52, 53].

Значительно затрудняет возможность назначения метформина больным СД 2-го типа в сочетании с ИБС или ХСН в терапевтической практике инструкция к оригинальному препарату метформина, в которой указано, что противопоказаниями к его использованию являются «клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе сердечная или дыхательная недостаточность, острый ИМ)» [54].

Таким образом, проведенные метаанализы РКИ по оценке влияния метформина на риск сердечно-сосудистых событий и кардиальной смерти у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска аргументировали положение о том, что метформин следует считать препаратом первой линии не только для контроля углеводного обмена, а также с позиций профилактики кардиальных и ишемических событий у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у лиц с ХСН.

#### **Меглитиниды у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

В ряде обзоров было представлено, что меглитиниды имеют аналогичный препаратам сульфанил-

мочевины механизм действия, и, соответственно, данная группа препаратов может негативно влиять на прогноз больных СД 2-го типа и ИБС или ХСН [55, 56]. Однако данные по этому вопросу крайне ограничены. Имеются единичные исследования, в которых определялось влияние репаглинида и натеглинида на риск сердечно-сосудистых событий в лечении больных СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, еще меньше данных об использовании этих препаратов в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В одном из последних больших продольных исследований с включением 123050 больных СД 2-го типа с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и без таковых было проведено сравнение влияния различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития кардиальных и ишемических событий [55]. Было определено, что меглитиниды, наряду с инсулинотерапией, в сравнении с иДПП-4, увеличивают риск сердечно-сосудистых событий на 30% (95% ДИ 0,20–1,43), в том числе инсульта, ИМ, ХСН и гипогликемий, независимо от наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

В одном из обзоров указано, что применение репаглинида у пожилых больных СД 2-го типа также было связано с высоким риском гипогликемий, которые в настоящее время рассматриваются как независимые предикторы развития неблагоприятного прогноза [57]. Так, распространенность гипогликемий у пожилых пациентов с СД 2-го типа и множественной коморбидной патологией составила 20% на фоне приема глибенкламида или глипизида и 16% при использовании репаглинида.

В одном из когортных исследований, которое цитировалось ранее, применение репаглинида у больных СД 2-го типа, госпитализированных по поводу ИБС, в сравнении с гликлазидом, не обеспечило значимого снижения риска смерти в течение 30 дней после выписки из стационара (ОР 0,80, 95% ДИ 0,63–1,03) [58].

В проспективное наблюдательное двухлетнее исследование было включено 960 пациентов с СД 2-го типа и систолической дисфункцией левого желудочка. Предикторами развития общей смертности или госпитализаций, связанных с любыми причинами, у данной категории больных были указаны не только пожилой возраст, патологические показатели липидного спектра, высокий HbA1c, перемежающаяся хромота, но и терапия репаглинидом [56].

Натеглинид, как типичный представитель меглитинидов, изучался в большей степени у больных с нарушением толерантности к глюкозе, а не при

СД 2-го типа. Так, в большом РКИ NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research), в которое было включено 9600 больных высокого сердечно-сосудистого риска с нарушением толерантности к глюкозе, в течение 5 лет лечения, натеглинид в сравнении с плацебо не привел ни к снижению риска развития СД, ни к снижению риска первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации вследствие сердечной недостаточности) при значительном увеличении риска гипогликемий [59].

В то же время в некоторых исследованиях с участием пациентов с СД 2-го типа и ИБС натеглинид по данным внутрисосудистого коронарного ультразвукового исследования тормозил прогрессирование атеромы уже в течение года терапии при условии хорошего контроля углеводного обмена и улучшал эндотелиальную дисфункцию [60, 61].

Следовательно, данных для решения вопроса о кардиоваскулярной безопасности меглитинидов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска недостаточно. Результаты проведенных исследований предоставляют больше сведений о негативном влиянии меглитинидов на частоту сердечно-сосудистых событий и гипогликемий как при СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Потенциальным негативным патогенетическим механизмом меглитинидов, в большей степени репаглинида, в отношении риска развития кардиальных событий, может быть аналогичное препаратам сульфонилмочевины подавление тока ионов калия в АТФ-зависимых калиевых каналах за счет их блокады при связывании с рецепторами кардиомиоцитов [62].

Соответственно, данный класс препаратов не может быть рекомендован для лечения больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза.

### **Ингибиторы альфа-глюкозидазы у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Ингибиторы альфа-глюкозидазы — это класс сахароснижающих препаратов, который изучался с позиций кардиоваскулярной безопасности преимущественно у больных с нарушением толерантности к глюкозе.

В международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) было включено 1429 больных

с нарушением толерантности к глюкозе, которые в течение 3,3 года принимали ингибитор альфа-глюкозидазы — акарбозу в сравнении с плацебо [63]. Результаты исследования показали, что снижение постпрандиального уровня гипергликемии сопровождалось существенным снижением риска сердечно-сосудистых событий (ИБС, сердечно-сосудистая смерть, ХСН, cerebrovasкулярные события, ишемические события, связанные с периферическим атеросклерозом) на 53 % ( $p = 0,02$ ), ИМ — на 91 % ( $p = 0,02$ ), новых случаев АГ — на 38 % ( $p = 0,004$ ).

В одном из исследований, выполненных в последнее время, было оценено влияние акарбозы на долгосрочный прогноз 135 больных острым коронарным синдромом (ОКС) с нарушением толерантности к глюкозе [64]. Длительность наблюдения составила 2,3 года. Прием акарбозы обеспечил значимое снижение больших сердечно-сосудистых событий в сравнении с группой контроля (лица, не принимающие акарбозу): 26,67 против 46,88 % ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, на фоне применения акарбозы было отмечено существенное уменьшение толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) сонных артерий.

Аналогичные данные влияния акарбозы на ТКИМ сонных артерий были получены в проспективном рандомизированном открытом исследовании, в которое были включены больные ИБС с нарушением толерантности к глюкозе и вновь выявленным нетяжелым СД 2-го типа [65].

В одном из больших когортных исследований, в которое было включено 644792 больных с вновь выявленным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, 109139 пациентов получали акарбозу с целью коррекции углеводного обмена [66]. При семилетнем наблюдении за этими больными обнаружилось, что у 4,7 % больных развились атеросклеротические сердечно-сосудистые события. За первый год наблюдения применение акарбозы привело к увеличению риска сердечно-сосудистых событий на 19 % в сравнении с группой контроля, в последующий год было отмечено их снижение на 30 %, при дальнейшем наблюдении снижение составило 62 % в сравнении с группой контроля (сахароснижающие препараты и/или диета). Кроме этого, была выявлена зависимость риска развития кардиальных событий от дозы акарбозы: средняя доза 54,751 мг и более обеспечивала снижение риска сердечно-сосудистых катастроф. У лиц, перенесших первое неблагоприятное событие и продолжающих прием акарбозы, ее влияние на прогноз было расценено как нейтральное.

В другом когортном наблюдательном исследовании было проведено сравнение влияния акарбозы и метформина на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа с наличием кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе и без них как первой линии лечения [67]. В исследование было включено 17366 больных, которые для коррекции углеводного обмена получали акарбозу, и 230023 пациента, принимающие метформин. Результаты исследования показали, что применение акарбозы ассоциировано с более высоким риском любого кардиоваскулярного события (ОР 1,05, 95 % ДИ 1,01–1,09), сердечной недостаточности (ОР 1,08, 95 % ДИ 1,00–1,16), ишемического инсульта (ОР 1,05, 95 % ДИ 1,00–1,10) в сравнении с приемом метформина. Анализ по подгруппам больных, имеющих в анамнезе АГ, ИБС или цереброваскулярные заболевания, выявил аналогичные различия между группами. Авторы предполагают, что кардиоваскулярный неблагоприятный прогноз при использовании акарбозы больными СД 2-го типа связан с тем, что ингибитор альфа-глюкозидазы демонстрирует значительно меньшее влияние на снижение веса пациентов, уровень общего холестерина, триглицеридов, на увеличение адипонектина, чем метформин, как было найдено и в других исследованиях [68]. Кроме этого, имеются данные о том, что акарбоза, особенно у пожилых лиц, может вызывать постпрандиальную гипотензию с рефлекторной тахикардией, что аргументирует возможное отрицательное значение для прогноза больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [69]. Лекарственные взаимодействия акарбозы с дигоксидом снижают эффективность последнего, что может играть важную роль в лечении больных сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий [70]. С другой стороны, препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, значительно снижают активность акарбозы, что может потенциально негативно влиять на контроль углеводного обмена у больных СД 2-го типа [71].

Ряд исследователей не выявили негативного влияния акарбозы на кардиоваскулярные исходы у больных СД 2-го типа. Так, Y. C. Chang и соавторы (2015) в когортном наблюдательном исследовании оценили влияние различных сахароснижающих препаратов, в том числе акарбозы, назначенных дополнительно к метформину, как второй линии лечения больных СД 2-го типа различного сердечно-сосудистого риска [72]. 36118 больных СД 2-го типа было включено в исследование. Статистический анализ исследования не выявил каких-либо

различий по частоте любых сердечно-сосудистых событий между группами больных, получающих различные классы сахароснижающих препаратов (препараты сульфонилмочевины, меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, пиоглитазон, иДПП-4) дополнительно к метформину. Но статистически значимый более низкий риск развития ИМ был показан при комбинации метформина с меглитинидами (ОР после поправки 0,39, 95 % ДИ 0,20–0,75) и ингибиторами альфа-глюкозидазы (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,31–0,95). Не было найдено также различий по риску развития ХСН или ишемического инсульта между группами больных, получающих метформин с различными классами антидиабетических препаратов.

Неожиданные данные были получены в популяционном исследовании С.С. Ке и соавторов (2016). Оказалось, что у больных СД 2-го типа и ИБС в сочетании с микрососудистыми осложнениями, получающих тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидазы и инсулинотерапию, значительно выше риск развития Herpes Zoster, чем при использовании других групп сахароснижающих препаратов [73].

Таким образом, оценка влияния ингибиторов альфа-глюкозидазы на риск сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в больших РКИ не проводилась, метаанализы ни наблюдательных, ни малых РКИ не выполнялись. Все это не позволяет определить место данной группы сахароснижающих препаратов в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска. В то же время результаты больших РКИ, выполненных в популяции больных с нарушением толерантности к глюкозе, продемонстрировали кардиопротективный эффект акарбозы.

### **Инсулинотерапия у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Согласно российским и международным рекомендациям у больных СД 2-го типа при отсутствии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний инсулинотерапия может быть использована в составе двух- или трехкомпонентной сахароснижающей терапии независимо от исходного уровня HbA<sub>1c</sub>, а при его уровне более 9% — в качестве инициирующей монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [1, 74–76].

Тактика инициации инсулинотерапии у больных СД 2-го типа при наличии сердечно-сосудистых заболеваний значительно отличается. В настоящее время имеется большое количество убедительных данных по результатам РКИ, их субанализов, ме-

таанализов, обсервационных исследований о том, что инсулинотерапия как самостоятельное лечение значительно ухудшает прогноз больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при ХСН, риск кардиальных событий сохраняется высоким даже при комбинации его с метформином и другими классами сахароснижающих препаратов, обладающих кардиоваскулярной безопасностью [77–79].

Определяя тактику ведения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска и рассматривая возможность назначения инсулинотерапии, нельзя интерполировать результаты большого проспективного исследования UKPDS на данную категорию пациентов [80]. В исследовании оценивался эффект интенсивной сахароснижающей терапии — препараты сульфонилмочевины или инсулин, на риск микро- и макрососудистых событий у больных с вновь выявленным СД 2-го типа, и не включались пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, а именно, с ХБП 3-й стадии и выше, ИМ, развившимся в течение предшествующего года, с симптомами стенокардии и ХСН, более чем одним сосудистым событием в анамнезе, тяжелой АГ и другим. При этом риск гипогликемий при использовании инсулинотерапии был максимальным в сравнении с другими препаратами.

В большом РКИ ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) и его продленной фазе ORIGINALE (ORIGIN and Legacy Effects) оценивалось влияние определенного типа инсулина — инсулин гларгин на риск сердечно-сосудистых событий у больных с кардиоваскулярными факторами риска [81, 82]. Лечение в течение 6,2 года показало, что инсулин гларгин в сравнении со стандартной терапией не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть, операции реваскуляризации, госпитализации вследствие ХСН. При этом частота тяжелых гипогликемий и увеличения веса при использовании инсулина гларгин была в 3 раза выше, чем при приеме стандартной терапии. В РКИ, в котором оценивалась новая форма инсулина гларгин 300 ед/мл, сохранялся высокий риск гипогликемий: у 86 % больных зарегистрирован 1 и более эпизодов подтвержденной или тяжелой гипогликемии в течение года [83].

Значительными ограничениями для внедрения результатов исследования ORIGIN в практику, которые отражают кардиоваскулярную безопасность инсулина гларгина, является популяция включенных в исследование больных. Согласно критериям включения в исследование были рандомизированы не только больные СД 2-го типа, но более 10 %

больных с гипергликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, в исследовании не все больные были очень высокого сердечно-сосудистого риска: лишь у 58 % пациентов в анамнезе было зарегистрировано сердечно-сосудистое событие, только у 89 % была диагностирована АГ, у всех больных средний уровень клиренса креатинина был 78 мл/мин, в группе стандартной терапии больные в 2 раза чаще получали препараты сульфонилмочевины, чем в группе инсулина гларгина, что могло повлиять на результаты исследования.

Метаанализ исследований по препарату инсулина деглюдек и деглюдек/аспарт, выполненный FDA, показал увеличение риска больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 67 % [77].

Большое РКИ DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) продолжается, в нем сравнивается риск сердечно-сосудистых событий при использовании инсулина деглюдек и инсулина гларгин в лечении 7500 пациентов с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ( $\geq 50$  лет с историей сердечно-сосудистых заболеваний или диабетическая нефропатия, или в возрасте  $\geq 60$  лет с сердечно-сосудистыми факторами риска). Результаты этого исследования, как ожидается, будут доступны в 2018 году. Однако предполагается, что FDA приняла повторное решение о регистрации инсулина деглюдек на основе промежуточного анализа данных исследования DEVOTE [84].

В крупном РКИ ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которое был включен 10251 больной СД 2-го типа, 73 % участников тоже получали инсулинотерапию. В липидной ветви этого исследования было установлено, что при интенсивном контроле углеводного обмена (в том числе на инсулинотерапии) через 3,5 года лечения частота смертельных исходов (95 % ДИ 1,02–1,74) увеличивается на 33 % по сравнению со стандартной терапией [78]. При этом в исследование было включено лишь 35,2 % больных высокого сердечно-сосудистого риска, в анамнезе у которых был эпизод какого-либо сердечно-сосудистого события, а средний уровень АД и креатинина были в пределах нормальных значений.

По результатам исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), которое характеризовалось как многоцентровое открытое рандомизированное исследование, с включением 1791 больного СД 2-го типа, продолжительностью 5,6 года, с одной сторо-

ны, интенсивный контроль глюкозы (52 % пациентов получали инсулинотерапию) не привел к снижению частоты сердечно-сосудистых событий в сравнении со стандартной терапией, с другой стороны, выявлена тенденция увеличения риска внезапных смертей ( $p = 0,08$ ), одышки ( $p = 0,006$ ), числа больных как минимум с одним тяжелым серьезным побочным эффектом ( $p = 0,05$ ) и тяжелой гипогликемией ( $p < 0,001$ ) [79]. Включенные в исследование больные позиционировались как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, однако только у 39,8 % в анамнезе зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, лишь у 72 % — АГ с нормальными значениями АД в дебюте. В исследование не включались пациенты с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой стенокардией и уровнем сывороточного креатинина более 141 мкмоль/л.

Продленная фаза исследования VADT длительностью 11,8 года показала, что интенсивный контроль углеводного обмена снижает риск первичной конечной точки (эпизоды ОКС, инсульт, новые случаи или ухудшение ХСН, ампутации, сердечно-сосудистая смерть) на 30 % ( $p = 0,04$ ), но не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность [85].

Метаанализы РКИ по оценке влияния интенсивного контроля глюкозы с включением инсулинотерапии на частоту сердечно-сосудистых событий продемонстрировали преимущественно нейтральные или негативные результаты, особенно в отношении риска развития или прогрессирования ХСН.

Метаанализ 5 РКИ, в который было включено 33040 больных СД 2-го типа без указания сердечно-сосудистого риска, показал, что интенсивный гликемический контроль снижает риск ИМ на 17 % (95 % ДИ 0,75–0,93), коронарных событий — на 15 % (95 % ДИ 0,77–0,93), но не влияет на частоту инсультов и общей смертности [86].

Метаанализ 13 РКИ Кохрановской базы данных, в который было включено 34533 больных СД 2-го типа без стратификации сердечно-сосудистого риска, продемонстрировал, что интенсивный контроль глюкозы по сравнению со стандартной терапией не влияет на общую и сердечно-сосудистую смертность, на 15 % (95 % ДИ 0,74–0,96,  $p < 0,001$ ) снижает риск нефатального ИМ, но на 47 % ( $p < 0,001$ ) увеличивает риск развития застойной сердечной недостаточности, и более чем в 2 раза повышает риск тяжелых гипогликемий [87]. Аналогичные данные были получены в метаанализе, в который было включено 28 РКИ, с включением 34912 больных СД 2-го типа без указания группы сердечно-сосудистого риска [88].

В небольшом метаанализе РКИ, в который было включено всего 3 трайла, 7649 больных получали инсулинотерапию, а 8322 пациента — пероральные сахароснижающие препараты, был получен нейтральный результат. Инсулинотерапия в сравнении с пероральными антидиабетическими препаратами как в первичной, так и во вторичной профилактике не увеличивала риск сердечно-сосудистых событий [89].

Данные реальной клинической практики при оценке влияния инсулинотерапии на риск сердечно-сосудистых событий как у больных СД 2-го типа без указаний в анамнезе атеросклеротических заболеваний, так и у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, при наличии перенесенного ИМ, после коронарного шунтирования или чрескожных коронарных вмешательств, ХСН, в большинстве своем указывают на рост числа неблагоприятных событий при введении инсулина, в том числе при комбинации его с другими сахароснижающими препаратами.

Так, при изучении частоты побочных эффектов, связанных с применением различных антидиабетических препаратов, в анализе базы данных Великобритании (UK General Practice Research Database) с 2000 по 2010 год, было найдено, что применение инсулинотерапии у 84622 больных СД 2-го типа в амбулаторной практике значительно ухудшает выживаемость больных, связанную как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с раком [90]. Комбинация инсулинотерапии с метформином снижает смертность больных по сравнению с инсулинотерапией в качестве самостоятельного лечения. Кроме этого, инсулинотерапия увеличивала риск ИМ (ОР 1,954, 95 % ДИ 1,479–2,583), больших атеросклеротических событий (ОР 1,736, 95 % ДИ 1,441–2,092), инсульта (ОР 1,432, 95 % ДИ 1,159–1,771) и других микрососудистых событий в сравнении с метформином.

В другом анализе базы данных реальной клинической практики Великобритании (UK Clinical Practice Research Datalink), в который было включено 6484 больных СД 2-го типа, получающих инсулинотерапию как самостоятельное лечение, длительностью в среднем 3,3 года, было рассчитано, что повышение дозы инсулина на 1 единицу сопровождается увеличением риска общей смертности на 54 % (95 % ДИ 1,32–1,78), больших атеросклеротических событий — на 37 % (95 % ДИ 1,05–1,81), рака — на 35 % (95 % ДИ 1,04–1,75) [91].

Частота сердечно-сосудистых событий и общей смертности изучалась в условиях реальной клинической базы данных (The Health Improvement Network database) в сравнении инсулинотерапии с «новыми»

сахароснижающими препаратами — агонистами глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа у больных СД 2-го типа, получающих метформин и препараты сульфонилмочевины и не достигших целевого уровня HbA1c в течение 5 лет наблюдения [92]. Дополнение инсулинотерапии в сравнении с агонистами ГПП 1-го типа увеличивало риск больших атеросклеротических событий более чем в 6 раз ( $p < 0,0001$ ). Также инсулинотерапия была взаимосвязана с двукратным увеличением массы тела при идентичном снижении HbA1c.

Анализ баз клинической практики (Veterans Health Administration, Medicare, National Death Index), в который был включен 178341 больной СД 2-го типа, получающий метформин, дополнительное назначение инсулинотерапии даже в сравнении с препаратами сульфонилмочевины приводило в течение короткого периода наблюдения (14 месяцев) к увеличению риска нефатальных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,30, 95 % ДИ 1,07–1,58;  $p = 0,009$ ) и общей смертности (ОР 1,44, 95 % ДИ 1,15–1,79;  $p = 0,001$ ) [93].

В другом анализе нескольких баз данных клинической практики (British Columbia, the Calgary Health Region), с 1995 по 2002 годы, в который было включено 22499 пожилых больных, перенесших ИМ, из них 5158 пациентов страдали СД 2-го типа, были получены данные о том, что риск развития повторного ИМ и ХСН был максимальный у лиц, получающих инсулинотерапию, и составил 65 % (95 % ДИ 1,48; 1,84) в сравнении с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ОР 1,43, 95 % ДИ 1,31–1,56) [94].

Аналогичные результаты были представлены при анализе длительного проспективного исследования, в котором наблюдалось 936 больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование, 23 % которых страдали СД 2-го типа [95]. Длительность наблюдения составила 33 месяца. Общая смертность была значительно выше у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с группой пациентов, принимающих пероральные препараты, и с группой лиц без СД ( $p = 0,003$ ).

Систематический обзор и метаанализ Р.К. Bundhun и соавторов (2015) продемонстрировал сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, в зависимости от выбора сахароснижающей терапии и длительности ее применения [96]. В анализ вошло 21 исследование, 21759 больных СД 2-го типа (6250 больных на инсулинотерапии). Краткосрочный прогноз (длительность лечения менее 1 года) был значительно хуже у больных, получающих инсулинотерапию, в сравнении с пациентами, ко-

торые принимали пероральные сахароснижающие препараты: ОР смертельных исходов был выше на 69 % (95 % ДИ 1,40–2,04,  $p < 0,00001$ ), ИМ — на 40 % (95 % ДИ 1,16–1,70,  $p = 0,0005$ ), потребность в реваскуляризации — на 37 % (95 % ДИ 1,06–1,76,  $p = 0,02$ ), больших атеросклеротических событий — на 46 % (95 % ДИ 1,22–1,76,  $p < 0,0001$ ), тромбозов стента — на 66 % (95 % ДИ 1,16–2,38,  $p = 0,005$ ). Долгосрочный неблагоприятный прогноз также был ассоциирован с применением инсулинотерапии после чрескожных коронарных вмешательств.

В реальной клинической практике до сих пор при поступлении пациента с СД 2-го типа в стационар, например, с ИМ (пациенты нерезанимационного профиля), его переводят с пероральных сахароснижающих препаратов на базальный инсулин независимо от уровня глюкозы крови. Хотя в рекомендациях Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации клинических эндокринологов, на основании ряда проведенных исследований, инсулинотерапию как предпочтительный метод коррекции углеводного обмена у госпитализированных больных следует применять только при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л независимо от времени ее определения [74, 97, 98]. Целевой уровень глюкозы плазмы у госпитализированных больных рекомендуется поддерживать в пределах от 7,8 до 10 ммоль/л независимо от тяжести заболевания. Тем не менее уровень глюкозы плазмы от 6,1 до 7,8 ммоль/л может быть целесообразным для некоторых категорий госпитализированных пациентов, таких как больные кардиохирургического профиля, с ОКС или острыми цереброваскулярными событиями, при отсутствии гипогликемических состояний [99, 100]. И наоборот, более высокие уровни глюкозы могут быть приемлемыми в некоторых популяциях пациентов, например, у неизлечимо больных.

Одна из самых уязвимых групп больных СД 2-го типа по риску развития смертельных исходов — это лица с ХСН. Есть сведения о том, что низкий HbA1c у госпитализированных больных по поводу декомпенсации ХСН связан с высоким риском общей смерти. В клиническом проспективном исследовании, в которое было включено 835 больных острой сердечной недостаточностью на фоне СД 2-го типа и средним уровнем HbA1c 7,2 %, было выявлено, что снижение HbA1c на 1 % с помощью инсулинотерапии ассоциировано с увеличением риска повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара на 45 % (95 % ДИ 1,13–1,86;  $p = 0,003$ ), так же как при его комбинации с препаратами сульфонилмочевины и меглитинидами (ОР 1,44, 95 % ДИ 1,16–1,80;  $p = 0,001$ ) [101]. Риск

повторных госпитализаций был значительно ниже, если в лечение СД 2-го типа не были включены инсулин, препараты сульфонилмочевины и меглитиниды (ОР 1,12, 95 % ДИ, 1,03–1,22;  $p = 0,011$ ).

В литературе описаны многоплановые патогенетические механизмы экзогенного инсулина, которые могут увеличивать частоту кардиоваскулярных событий и онкологических заболеваний [102]. Кроме известных негативных клинических симптомов инсулина, таких как высокий риск тяжелых гипогликемий, в плане неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, значительное нарастание массы тела при инсулинотерапии рассматривается как дополнительный фактор риска. Есть данные о том, что при снижении HbA1c на 1 % на фоне инсулинотерапии масса тела увеличивается на 2 кг. Инсулин, также являясь антагонистом гормона роста, проявляет атеросклеротические эффекты, что увеличивает риск развития ИБС и клинических проявлений атеросклероза других локализаций [103]. Известны некоторые гемодинамические эффекты инсулина [104]. В частности, инсулин обеспечивает вазодилатацию сосудов за счет стимуляции синтеза оксида азота. Эти изменения приводят к увеличению пульсового АД, снижению индекса пульсовой волны, обеспечивая повышение жесткости артерий, нарушение микроциркуляции на уровне органов-мишеней [105]. Кроме того, большие дозы инсулина могут привести к чрезмерной продукции оксида азота, что, в свою очередь, увеличивает риск развития тяжелого окислительного стресса [106].

В одной из работ представлен механизм инсулинотерапии с позиций возможного развития на фоне ее применения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [107]. В исследование было включено 18 больных СД 2-го типа, 10 из которых была назначена инсулинотерапия при неадекватном контроле углеводного обмена комбинацией сахароснижающими препаратами, 8 пациентов инсулин не получали. Всем больным через 10 дней была выполнена магниторезонансная спектроскопия, которая показала, что уже за такой короткий период лечения интрамиокардиальное отложение липидов выросло на 80 % ( $p = 0,008$ ), масса миокарда — на 13 % ( $p = 0,004$ ), толщина стенок в диастолу — на 13 % ( $p = 0,030$ ), индекс концентрического ремоделирования сердца — на 28 % ( $p = 0,026$ ). Эти процессы в миокарде запускают, в свою очередь, коллагенообразование и фиброз, что является субстратом сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая нередко регистрируется у больных СД 2-го типа.

Следовательно, на основании метаанализов РКИ и данных реальной клинической практики инсулинотерапия у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска может быть только терапией резерва и назначаться после консультации эндокринолога при неэффективности двух- или трехкомпонентной пероральной сахароснижающей терапии преимущественно в комбинации с метформином или антидиабетическими препаратами, обладающими доказанной кардиоваскулярной безопасностью, или даже улучшающими прогноз. Препаратом выбора среди инсулинов может быть инсулин гларгин.

### Заключение

СД 2-го типа в терапевтической практике — частая коморбидная патология многих заболеваний. Риск сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности значительно увеличивается при развитии и прогрессировании СД 2-го типа. Рост числа больных СД 2-го типа создает ситуацию необходимости контроля уровня глюкозы участковыми терапевтами и врачами общей практики. Пациенты с СД 2-го типа без факторов риска, без поражения органов-мишеней, без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска, а при наличии выше представленных составляющих — к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска. При диспансеризации и выборе тактики ведения больного терапевтического профиля с впервые выявленным СД 2-го типа необходимо определить индивидуальный целевой уровень HbA1c в зависимости от его исходного уровня, возраста больного, ожидаемой продолжительности жизни, наличия осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний и соблюдать общие принципы наблюдения больного. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ХСН, выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска определяется, в первую очередь, данными больших длительных РКИ и/или метаанализов РКИ, в которых доказано улучшение кардиоваскулярного прогноза или, по крайней мере, отсутствие негативного влияния на прогноз. Препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, который улучшает кардиоваскулярный прогноз, является метформин. Ряд препаратов инсулина ухудшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная безопасность доказана для инсулина гларгина. Препараты сульфонилмочевины (за исключением гликлазида), меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы не рекомендуются

для лечения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за наличия доказательств негативного влияния на прогноз, либо из-за отсутствия достаточных аргументов кардиоваскулярной безопасности препаратов, либо результаты исследований противоречивы.

# **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## **Список литературы / References**

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р., Григорян О. Р., Есаян М. Р., Калашников В. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2015;18(1S):1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan MR, Kalashnikov VY et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Eds. II Dedov, MV Shestakova. Saharniy Diabet = Diabetes Mellitus. 2015;18(1S):1–112. In Russian].
2. Gruneir A, Markle-Reid M, Fisher K, Reimer H, Ma X, Ploeg J et al. Comorbidity burden and health services use in community-living older adults with diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):35–42. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.09.002
3. Gao N, Yuan Z, Tang X, Zhou X, Zhao M, Liu L et al. Prevalence of CHD-related metabolic comorbidity of diabetes mellitus in Northern Chinese adults: the REACTION study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):199–205. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.018
4. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880–90. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.027
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46. PMID:21882396.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:4–53. [Diagnosis and correction of lipid metabolism, with a view to the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. (V) revision. Ateroskleroz i dislipidemiya = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2012;4:4–53. In Russian].
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889–934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
9. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
10. McDonald CG, Majumdar SR, Mahon JL, Johnson JA. The effectiveness of beta-blockers after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Dia Care*. 2005;28(9):2113–17. PMID:16123475
11. Andersson J, Wennberg P, Lundblad D, Escher SA, Jansson JH. Diabetes mellitus, high BMI and low education level predict sudden cardiac death within 24 hours of incident myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2016. pii: 2047487316659574. doi:10.1177/2047487316659574.
12. Li W, Li M, Gao C, Wang X, Qi D, Liu J, Jin Q. Impact of type 2 diabetes mellitus on recurrent myocardial infarction in China. *Diab Vasc Dis Res*. 2016. pii:1479164116653606. doi: 10.1177/1479164116653606
13. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Li H. Prognosis of ischemic stroke with newly diagnosed diabetes mellitus according to hemoglobin A1c criteria in Chinese population. *Stroke*. 2016;47(8):2038–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013606
14. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60484–9.
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD — summary. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–73. doi: 10.1177/1479164114525548
16. Transcript for FDA's Media Briefing: Guidance Document — diabetes mellitus, evaluating cardiovascular risk and new anti-diabetic therapies to treat type II diabetes. Moderator: Karen Riley. December 17, 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/MediaTranscripts/ucm121231.pdf>
17. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf). Accessed 12 Jan 2016.
18. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):302–14. doi: 10.1177/1479164112465442
19. Hung YC, Lin CC, Wang TY, Chang MP, Sung FC, Chen CC. Oral hypoglycaemic agents and the development of non-fatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(8):673–9. doi: 10.1002/dmrr.2444
20. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):803–9. doi: 10.1111/j.1463–1326.2012.01604.x
21. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML et al. Mortality and cardiovascular risk

associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1900–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehr077

22. Jørgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoj O, Charlott M, Schramm TK et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long-term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:54. doi: 10.1186/1475–2840–9–54

23. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2014;9(2):e82880. doi: 10.1371/journal.pone.0082880

24. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Woodward M, Billot L, Harrap S et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829–40. doi: 10.1016/S0140–6736(07)61303–8

25. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications.* 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012

26. Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care.* 2014. pii: DC\_141306. doi: 10.2337/dc14–1306

27. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5): e0124287. doi: 10.1371/journal.pone.0124287

28. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.055

29. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(7):703–8. doi:10.1016/j.ejheart.2008.05.013

30. Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism.* 2013;62(7):922–34. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.014

31. Видулова О. К., Шестакова М. В. Терапия глибенкламидом: за или против? Сахарный диабет. 2011;3:92–6. [Vikulova OK, Shestakova MV. Glibenclamide therapy: for or against? *Sacharniiy Diabet = Diabetes Mellitus.* 2011;3:92–6. In Russian].

32. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(4):453–62. doi: 10.1111/aas.12278

33. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/468>

34. ORIGIN Trial Investigators. Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A

report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J.* 2013;34(40):3137–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehz332

35. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Br Med J.* 2010;340: b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909

36. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J.* 2016;40(3):202–10. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.202

37. Jin Q, Lou Y, Chen H, Li T, Bao X, Liu Q, He X. Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(12):1454–61. doi: 10.1111/ijcp.12481

38. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care.* 2014;37(2):516–20. doi: 10.2337/dc13–0600

39. Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MW et al. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3301–8. doi: 10.2337/dc14–0908

40. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes.* 2009;58(2):360–6. doi: 10.2337/db08–1153

41. van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *Br Med J.* 2016;354: i3625. doi: 10.1136/bmj.i3625

42. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med.* 2015;32(12):1530–40. doi: 10.1111/dme.12837

43. UKPDS Group. 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. PMID:9742977

44. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 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

45. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304–11. doi: 10.2337/dc12–0719

46. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):53–8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556

47. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395–402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162

48. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1: S5–13. doi: 10.2337/dc14-S005

49. Fácila L, Fabregat-Andrés Ó, Bertomeu V, Navarro JP, Miñana G, García-Blas S et al. Metformin and risk of long-term

mortality following and admission for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016. doi: 10.2459/JCM.0000000000000420

50. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes*. 2011;60(6):1770–8. doi: 10.2337/db10-0351

51. Xiao H, Ma X, Feng W, Fu Y, Lu Z, Xu M et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87:504–13. doi: 10.1093/cvr/cvq066

52. Yin M, van der Horst IC, van Melle JP, Qian C, van Gilst WH, Silljé HH et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(2): H459–68. doi: 10.1152/ajpheart.00054.2011

53. Cittadini A, Napoli R, Monti MG, Rea D, Longobardi S, Netti PA et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes*. 2012;61(4):944–53. doi: 10.2337/db11-1132

54. URL: [http://www.vidal.ru/drugs/glucophage\\_long\\_24143](http://www.vidal.ru/drugs/glucophage_long_24143)

55. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nationwide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:41. doi: 10.1186/s12933-016-0350-4

56. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Maggioni AP, Manicardi V, Travaglini A et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(2):236–42. doi: 10.1016/j.diabres.2013.05.010

57. Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. *Clin Ther*. 2011;33(12):1868–82. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.10.020

58. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012

59. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463–76. doi: 10.1056/NEJMoa1001122

60. Kataoka Y, Yasuda S, Miyamoto Y, Sase K, Kosuge M, Kimura K et al. Effects of voglibose and nateglinide on glycemic status and coronary atherosclerosis in early-stage diabetic patients. *Circ J*. 2012;76(3):712–20. PMID: 22240597

61. Sawada T, Shiotani H, Terashita D, Nagasawa Y, Kim SS, Koide M et al. Comparison of effects of  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors and glinide drugs on endothelial dysfunction in diabetic patients with coronary artery disease. *Circ J*. 2014;78(1):248–55. PMID: 24225338

62. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, Qiu W, Simpson SH. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):196–202. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012

63. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486–94. doi: 10.1001/jama.290.4.486

64. Yun P, Du AM, Chen XJ, Liu JC, Xiao H. Effect of Acarbose on Long-Term Prognosis in Acute Coronary Syndromes Patients with Newly Diagnosed Impaired Glucose Tolerance. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1602083. doi: 10.1155/2016/1602083

65. Koyasu M, Ishii H, Watarai M, Takemoto K, Inden Y, Takeshita K et al. Impact of acarbose on carotid intima-media

thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: a one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. *Clin Ther*. 2010;32(9):1610–7. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.015

66. Chen JM, Chang CW, Lin YC, Horng JT, Sheu WH. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients: a nationwide seven-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2014;2014:812628. doi: 10.1155/2014/812628

67. Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1121–9. doi: 10.1210/jc.2014-2443

68. Wang H, Ni Y, Yang S, Li H, Li X, Feng B. The effects of gliclazide, metformin, and acarbose on body composition in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2013;75:88–92. doi: 10.1016/j.curtheres.2013.10.002

69. Gentilecore D, Vanis L, Wishart JM, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. The  $\alpha$  ( $\alpha$ )-glucosidase inhibitor, acarbose, attenuates the blood pressure and splanchnic blood flow responses to intraduodenal sucrose in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(8):917–24. doi:10.1093/gerona/glr086

70. Digoxin: serious drug interactions. *Prescrire Int*. 2010;19(106):68–70. PMID:20568489

71. URL: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/2>

72. Chang YC, Chuang LM, Lin JW, Chen ST, Lai MS, Chang CH. Cardiovascular risks associated with second-line oral antidiabetic agents added to metformin in patients with Type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabet Med*. 2015;32(11):1460–9. doi: 10.1111/dme.12800

73. Ke CC, Lai HC, Lin CH, Hung CJ, Chen DY, Sheu WH et al. Increased risk of Herpes Zoster in diabetic patients comorbid with coronary artery disease and microvascular disorders: a population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(1): e0146750. doi: 10.1371/journal.pone.0146750

74. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–31. doi: 10.2337/dc09-9029

75. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1: S14–80. doi: 10.2337/dc14-S014

76. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542–52. doi: 0.7326/M15-3016

77. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM330923.pdf> last accessed 27.05.2013

78. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721–8. doi: 10.2337/dc13-2334

79. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431

80. 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–53. PMID: 9742976

81. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858

82. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care*. 2016;39(5):709–16. doi: 10.2337/dc15-1676

83. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):835–42. doi: 10.1111/dom.12472

84. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529?term=DEVOTE&rank=1>

85. Hayward RA, Reaven PD, Witala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266

86. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8

87. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2011;343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169

88. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11): CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3

89. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F et al. Effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes by comparing insulin with oral hypoglycemic agent therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2016;38(2):372–386.e6. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.12.006

90. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):668–77. doi: 10.1210/jc.2012-3042

91. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Scherthaner G, Currie CJ. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):350–62. doi: 10.1111/dom.12412

92. Anyanwagu U, Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes. *Heart*. 2016;102(19):1581–1587. pii: heartjnl-2015-309164. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309164

93. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, Hung AM, Liu X, Murff HJ et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *J Am Med Assoc*. 2014;311(22):2288–96. doi: 10.1001/jama.2014.4312

94. Nijjar AP, Wang H, Quan H, Khan NA. Antihyperglycemic therapy and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes. *Can J Diabetes*. 2014;38(6):396–400. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.03.004

95. Wit MA, de Mulder M, Jansen EK, Umans VA. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):123–8. doi: 10.1007/s00592-010-0223-3

96. Bundhun PK, Li N, Chen MH. Adverse cardiovascular outcomes between insulin-treated and non-insulin treated diabetic patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:135. doi: 10.1186/s12933-015-0300-6

97. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320

98. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

99. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67. doi: 10.1056/NEJMoa011300

100. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625

101. Núñez J, Bonanad C, Navarro JP, Bondanza L, Artero A, Ventura S et al. Differential effect of glycosylated hemoglobin value and antidiabetic treatment on the risk of 30-day readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(10):852–60. doi: 10.1016/j.rec.2014.10.019

102. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766–77. doi: 10.1007/s00125-009-1440-6

103. Defronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atheroscler Suppl*. 2006;7(4):11–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.002

104. Nkondi Mbadi AN, Longo-Mbenza B, Mvitu Muaka M, Mbungu FS, Lemogoum D. Relationship between pulse pressure, visual impairment and severity of diabetic retinopathy in sub-Saharan Africa. *Mali Med*. 2009;24(3):17–21. PMID:20093220

105. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):839–46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469

106. Ramakrishna V, Jaikhani R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. *Acta Diabetologica*. 2008;45(1):41–6. doi: 10.1007/s00592-007-0018-3

107. Jankovic D, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Wohlschläger-Krenn E, Anderwald CH, Wolf P et al. Effects of insulin therapy on myocardial lipid content and cardiac geometry in patients with type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(12): e50077. doi: 10.1371/journal.pone.0050077

**Информация об авторах**

Козиолова Наталья Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru);

Чернявина Анна Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru);

Полянская Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, e-mail: [epolyanskaya@gmail.com](mailto:epolyanskaya@gmail.com).

**Author information**

Natalya A. Koziolova, Doctor of Science, Professor, Head, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru);

Anna I. Chernyavina, PhD, Senior Lecturer, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [anna\\_chernyavina@list.ru](mailto:anna_chernyavina@list.ru);

Elena A. Polyanskaya, PhD, Senior Lecturer, Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, e-mail: [epolyanskaya@gmail.com](mailto:epolyanskaya@gmail.com).