

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.035.1:616.379-008.64:616.1

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

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

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

Контактная информация:

Козиолова Наталья Андреевна,
ФГБОУ ВПО 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
14.08.16 и принята к печати 20.08.16.*

Резюме

Во второй части обзора у больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска представлены особенности выбора и назначения сахароснижающей терапии из групп тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, агонистов рецепторов и аналогов глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Оценка клинических исследований, метаанализов опубликованных исследований по кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов показала, что наряду с метформином, препаратами первой линии в лечении больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как в монотерапии, так и в комбинации, являются селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин) и аналоги ГПП 1-го типа (лираглутид) как лекарственные средства, которые снижают риск развития сердечно-сосудистых событий. Кардиоваскулярная безопасность доказана для агонистов рецепторов ГПП 1-го типа (ликсисенатид), иДПП-4 (алоглиптин). При использовании саксаглиптина и ситаглиптина, по данным метаанализов, выявлено увеличение риска сердечной недостаточности. Препараты тиазолидиндионы не рекомендуются для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков хронической сердечной недостаточности или высокого риска ее развития. С учетом данных первой части статьи в обзоре представлен проект алгоритма выбора иницилирующей сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск, сахароснижающие препараты, выбор сахароснижающей терапии

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 2). Артериальная гипертензия. 2016;22(5):441–455. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-441-455.

The choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk (part 2)

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

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

Corresponding author:

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

Received 14 August 2016;
accepted 20 August 2016.

Abstract

The second part of review discusses the choice of antihyperglycemic agents, including thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, selective inhibitors of the sodium glucose co-transporter-2, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus. Randomized clinical studies, meta-analyses considering cardiovascular safety of antihyperglycemic agents showed that in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus selective inhibitors of the sodium glucose co-transporter-2 (empagliflozin), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (liraglutide) are the first line treatment (monotherapy or combined, depending on baseline glycosilated hemoglobin level) due to their ability to decrease cardiovascular risk. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (lixisenatide), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (alogliptin) were shown to have favourable safety profile. Meta-analyses demonstrated a higher risk of heart failure in patients treated by saxagliptin and sitagliptin. In addition, we present an algorithm for the choice of the initiation antihyperglycemic treatment in patients with diabetes mellitus type 2 and very high cardiovascular risk depending on baseline glycosilated hemoglobin level.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk, antihyperglycemic drugs, choice of antihyperglycemic drugs

For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI, Polyanskaya EA. The choice of antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus and very high cardiovascular risk (part 2). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):441-455. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-441-455.

Введение

В первой части обзора было отмечено, что сахарный диабет (СД) 2-го типа принимает характер неинфекционной эпидемии [1], в том числе в Российской Федерации [2].

Сочетание СД 2-го типа с болезнями системы кровообращения является частой терапевтической патологией [3, 4].

Согласно международным и российским рекомендациям, пациент с СД 2-го типа всегда относится к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, как представлено по данным

многочисленных проспективных и рандомизированных исследований [5–8].

Несмотря на накопленное за последние годы большое количество сведений о влиянии сахароснижающих препаратов на прогноз больных сердечно-сосудистой патологией, систематизация данных об их кардиоваскулярной безопасности и разработка алгоритма выбора сахароснижающих препаратов у данной категории больных являются актуальной нерешенной проблемой.

В первой части обзора было отмечено, что целевой уровень гликированного гемоглобина

(НbA1c) при инициации терапии зависит не только от возраста больного, длительности СД 2-го типа, микрососудистых осложнений, но и от наличия сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Также был представлен выбор традиционных сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2-го типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, при этом большое внимание уделено хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проведена оценка данных клинических исследований и различных метаанализов в отношении кардиоваскулярной безопасности сахароснижающих препаратов из групп бигуанидов, инсулина, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы и сульфонилмочевины, продемонстрированы особенности их влияния на макрососудистые события.

Во второй части обзора представлена характеристика кардиоваскулярной безопасности «новых» сахароснижающих препаратов из групп тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов и аналогов глюкагонподобного пептида (ГПП) 1-го типа, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Тиазолидиндионы у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

История изучения кардиоваскулярной безопасности тиазолидиндионов достаточно драматична.

Еще в 2003 году на основании ряда преимущественно наблюдательных исследований Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация диабета представили Консенсус о месте тиазолидиндионов при ХСН [10]. В документе было сказано, что, несмотря на положительные плейотропные эффекты пиоглитазона и розиглитазона, такие как улучшение липидного профиля, фибринолитического статуса, коррекция дисфункции эндотелия, снижение артериального давления (АД), подавление активности маркеров воспаления [11], прием этих препаратов может вызывать задержку жидкости в организме и периферические отеки [12]. Частота отеков нижних конечностей при использовании монотерапии тиазолидиндионов варьирует от 3 до 5% и увеличивается при их комбинации с другими сахароснижающими препаратами в 5 раз и более [13]. Причины задержки жидкости при приеме глитазонов полностью не ясны, и предполагается, что несколько факторов могут включаться в этот патологический процесс. Увеличение объема плазмы, связанное с этими препаратами, обеспечивает снижение почечной экскреции натрия и воды, что приведет к отечному синдрому. Тиазолидиндионы

могут взаимодействовать синергически с инсулином, вызывать артериальную вазодилатацию, что приводит к реабсорбции натрия с последующим увеличением объема внеклеточной жидкости и отеку. Повышение активности симпатической нервной системы, изменение интерстициального транспорта ионов и эндотелиальной проницаемости пролифераторами пероксисом-активирующих рецепторов γ , к которым относятся тиазолидиндионы, опосредованно выражается в росте сосудистой проницаемости и, соответственно, в задержке жидкости в тканях [14].

Синдром задержки жидкости на фоне приема тиазолидиндионов, с одной стороны, может маскировать развитие или прогрессирование ХСН, с другой стороны, частота возникновения данной патологии может увеличиваться на фоне применения этих препаратов по данным реальной клинической практики [15]. Данные наблюдательных исследований позволили выделить факторы риска развития ХСН при использовании тиазолидиндионов (табл. 1).

Таблица 1

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

1. ХСН в анамнезе
2. ИБС, в том числе перенесенный ИМ
3. АГ
4. ГЛЖ
5. Выраженные стенозы аортального и митрального клапанов
6. Возраст старше 70 лет
7. Длительность СД 2-го типа более 10 лет
8. Периферические отеки в анамнезе или лечение в настоящее время петлевыми диуретиками
9. Развитие периферического отека или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами
10. Дополнительное назначение инсулинотерапии
11. ХБП (сывороточный креатинин более 200 мкмоль/л)

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек.

Что касается тяжелой сердечной недостаточности, то в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в которых изучались тиазолидиндионы, больные с признаками недостаточности кровообращения III–IV функционального класса (ФК) не включались. Вследствие этого тяжелая ХСН, как было представлено в Консенсусе, является противопоказанием для назначения глитазонов.

У больных СД 2-го типа и ХСН I и II ФК тиазолидиндионы могут быть использованы с инициацией в низких дозах (розиглитазон 2 мг/сутки, пиоглитазон 15 мг/сутки) и последующим их увеличением с учетом контроля массы тела, появления отеков или декомпенсации ХСН.

Больным СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих один и более факторов риска развития ХСН, следует использовать ту же стратегию, как и при ХСН I–II ФК, но иницирующая доза розиглитазона может быть увеличена до 4 мг/сутки.

В случаях, когда симптомы и признаки ХСН отсутствуют, но при эхокардиографическом исследовании зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, тиазолидиндионы могут быть использованы в низких дозах. Увеличение дозы глитазонов может быть произведено только через несколько месяцев для оптимизации углеводного обмена под контролем появления отеков, симптомов и признаков ХСН.

Более аргументированные рекомендации, как указано в консенсусе, могут быть даны только после завершения больших РКИ.

В 2005 году завершилось большое РКИ PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), в котором проводилась оценка влияния пиоглитазона, назначенного дополнительно к неэффективной пероральной сахароснижающей терапии, в сравнении с плацебо на частоту макроваскулярных осложнений у 5238 больных СД 2-го типа, перенесших в анамнезе какое-либо сердечно-сосудистое событие [16]. Первичная комбинированная конечная точка в исследовании включала частоту общей смертности, нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), инсульта, острого коронарного синдрома, эндоваскулярных и хирургических коронарных вмешательств, ампутаций. Средняя длительность наблюдения составила 34,5 месяца. Частота первичной комбинированной конечной точки между группами не отличалась, но тенденция меньшего количества событий была зафиксирована при приеме пиоглитазона ($p = 0,095$). Частота вторичной конечной точки, включающей частоту общей смертности, нефатальных ИМ и инсульта, была ниже на 16% в группе больных, получающих пиоглитазон, в сравнении с группой плацебо ($p = 0,0270$). В дальнейшем при ретроспективной оценке оказалось, что частота госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН, при использовании пиоглитазона не отличалась от группы плацебо.

Положительные результаты были получены в большом РКИ IRIS (Insulin Resistance Intervention

after Stroke), в котором также изучалась эффективность пиоглитазона в сравнении с плацебо у больных с инсулинорезистентностью без СД, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку [17]. В исследование было включено 3876 больных, длительность лечения составила в среднем 4,8 года. Пиоглитазон продемонстрировал положительный эффект, как с позиций профилактики СД, так и с позиций профилактики больших кардиоваскулярных событий.

Метаанализ РКИ, посвященный проблеме кардиоваскулярной безопасности пиоглитазона в сравнении с плацебо или группой контроля, показал неоднозначный эффект препарата в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий [18]. В метаанализ было включено 19 исследований и 16390 больных СД 2-го типа. Длительность лечения составила от 4 месяцев до 3,5 лет. На фоне приема пиоглитазона, как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, было получено снижение относительного риска смерти, ИМ и инсульта на 28% (95% ДИ 0,72–0,94, $p = 0,005$) со значимым расхождением кривых уже через 1 год приема препарата. Также снижался риск отдельных компонентов комбинированной конечной точки. Однако риск тяжелой ХСН был значительно выше при использовании пиоглитазона и составил 41% (95% ДИ 1,14–1,76, $p = 0,002$) независимо от длительности СД, сахароснижающих препаратов сравнения, наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых событий.

Результаты ряда нерандомизированных исследований и регистров показали, что применение розиглитазона у больных СД 2-го типа увеличивает риск не только ХСН, но и ИМ, и кардиоваскулярной смерти [19].

С целью более аргументированной оценки влияния розиглитазона на риск ИМ, сердечно-сосудистой смерти и ХСН был проведен незапланированный промежуточный анализ рандомизированного многоцентрового открытого клинического исследования RECORD (The Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), в которое было включено 4447 больных СД 2-го типа с неадекватным контролем углеводного обмена, получающих метформин или препараты сульфонилмочевины [20]. Розиглитазон был добавлен как второй препарат. Группой контроля были больные, которые принимали комбинацию метформина и препаратов сульфонилмочевины. Следует отметить, что в исследование больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с ишемической болезнью сердца было включено всего 32%,

из них с перенесенным ИМ в анамнезе лишь 4,6%, с цереброваскулярными заболеваниями — 9%, и лишь 2,4% в прошлом перенесли инсульт. Кроме этого, в исследование не включались больные, госпитализированные по поводу больших сердечно-сосудистых событий в предшествующие 3 месяца, с планируемым кардиоваскулярным хирургическим вмешательством, ХСН и неконтролируемой артериальной гипертензией. Средняя длительность наблюдения до проведения промежуточного анализа составила 3,75 года. Результаты анализа показали, что розиглитазон в сравнении с группой контроля не увеличивал риск первичной комбинированной конечной точки (госпитализации и смертельные исходы, связанные с сердечно-сосудистыми событиями), относительный риск составил 11% (95% ДИ 0,93–1,32). Не было найдено статистически значимых различий между группами по частоте развития ИМ, кардиоваскулярной и общей смертности. Тем не менее риск ХСН на фоне приема розиглитазона был увеличен более чем в 2 раза (отношение шансов 2,15, 95% ДИ 1,30–3,57).

Оценивая кардиоваскулярную безопасность розиглитазона, последующий метаанализ РКИ по влиянию розиглитазона на долгосрочный прогноз в отношении развития сердечно-сосудистых событий выявил отрицательные эффекты этого препарата в сравнении с другими сахароснижающими средствами, как у больных с нарушением толерантности к глюкозе, так и у больных СД 2-го типа [21]. В метаанализ было выбрано из 140 всего 4 исследования, и включен 14291 больной. Длительность лечения составила от 1 до 4 лет. Розиглитазон вновь продемонстрировал увеличение риска ИМ на 42% (95% ДИ 1,06–1,91, $p = 0,02$), ХСН — более чем в 2 раза (относительный риск (ОР) 2,09, 95% ДИ 1,52–2,88, $p < 0,001$) без увеличения частоты сердечно-сосудистой смертности.

Накопившиеся данные негативного влияния тиазолидиндионов, особенно розиглитазона, на риск развития сердечно-сосудистых событий, в первую очередь, ХСН, привели к тому, что 2 марта 2011 года FDA потребовала от фармкомпаний, производящих розиглитазон и его дженерики, в инструкции к препаратам указывать информацию о рисках сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, ограничило его использование у некоторых групп пациентов сердечно-сосудистого риска [22].

Но последующие субанализы и анализы больших РКИ, в которых изучалось влияние розиглитазона на риск развития сердечно-сосудистых событий, опровергли ранее полученные данные.

Так, субанализ исследования BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabe-

tes), в котором оценивалась взаимосвязь розиглитазона и частоты кардиоваскулярных событий у 2368 больных СД 2-го типа и ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, продемонстрировал, что данный препарат по сравнению с другой сахароснижающей терапией не увеличивал риск общей смертности, ИМ, ХСН [23]. Более того, на фоне приема розиглитазона было зарегистрировано значимое снижение частоты комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) на 28% (95% ДИ 0,55–0,93), инсульта — на 64% (95% ДИ 0,16–0,86).

В 2013 году была проведена переоценка результатов исследования RECORD с использованием нового определения первичной конечной точки по критериям FDA [24]. При использовании розиглитазона как дополнительного препарата в сравнении с комбинацией метформина и препаратов сульфонилмочевины не было найдено увеличения риска сердечно-сосудистой смерти (или смерти из-за неизвестной причины), ИМ и инсульта (ОР 0,95, 95% ДИ 0,78–1,17), а также отдельного компонента — ИМ (ОР 1,13, 95% ДИ 0,80–1,59) или общей смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,68–1,08).

Полученные результаты исследования RECORD с новыми критериями FDA конечной точки привели к тому, что 25 ноября 2013 года FDA сняла ограничения по кардиоваскулярным рискам при назначении розиглитазона и его дженериков [25].

В дальнейшем анализ большой базы данных реальной клинической практики Великобритании, в который было включено 469688 больных СД 2-го типа, наблюдаемых с 2007 по 2015 годы, продемонстрировал, что монотерапия тиазолидиндионами в сравнении с больными, не получающими сахароснижающую терапию, была ассоциирована со снижением риска ХСН на 50%, комбинация тиазолидиндионов с метформином обеспечила снижение риска ХСН также на 50%, сердечно-сосудистых событий — на 54%, общей смертности — на 45%, комбинация тиазолидиндионов в комбинации с препаратами сульфонилмочевины привела к снижению риска ХСН на 35%, сердечно-сосудистых событий — на 25%, тройная комбинация метформина, тиазолидиндионов и препаратов сульфонилмочевины снизила риск всех трех исходов на 46%, 41% и 56% соответственно [26].

Десятилетнее наблюдение за больными, которые были включены в исследование PROactive и продолжали принимать пиоглитазон, не показало увеличения риска каких-либо сердечно-сосудистых событий, в том числе ХСН, онкологических заболеваний, включая риск рака мочевого пузыря и рак простаты [27].

Более того, в экспериментальном исследовании было найдено, что пиоглитазон при индуцировании ИМ может уменьшать зону некроза за счет подавления апоптоза клеток в ишемической зоне, блокируя каспазу 3, а также уменьшать гипертрофию левого желудочка за счет блокады ряда протеинкиназ [28, 29].

Несмотря на нейтральные или даже положительные данные о сердечно-сосудистой безопасности глитазонов, полученные в последних больших РКИ и их метаанализах, исследованиях реальной клинической практики, данную группу сахароснижающих препаратов согласно российским и международным рекомендациям не следует использовать для лечения диабета при наличии ХСН и у пациентов высокого риска ее развития [30–32].

Кроме того, в инструкции к оригинальному препарату розиглитазона ХСН от I до IV ФК является противопоказанием к его применению [33]. А в инструкции к оригинальному препарату пиоглитазона противопоказанием для его назначения является ХСН III–IV ФК [34].

Таким образом, в настоящее время тиазолидиндионы не могут быть использованы в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

иДПП-4 у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

иДПП-4, известные как глиптины, начали использоваться в клинической практике для лечения СД 2-го типа с 2006 года. При прямом сравнении с пиоглитазоном и препаратами сульфонилмочевин данной группы препаратов в равной степени снижала уровень HbA_{1c} [35], но не вызывала увеличения веса. Глиптины обладают нейтральным эффектом в отношении холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности, но могут снижать уровень триглицеридов, липопротеинов А, в ряде исследований — даже АД [36, 37].

До завершения больших РКИ по сердечно-сосудистой безопасности глиптинов ранние метаанализы 2В-3 фазы показали, что данная группа препаратов может снижать риск сердечно-сосудистых событий [38].

Однако длительность включенных в метаанализы исследований была краткосрочной. В большом РКИ длительностью более 2 лет линаглиптин в сравнении с глимепиридом продемонстрировал более выраженное снижение риска сердечно-сосудистых событий [39]. В других последующих метаанализах иДПП-4 показали нейтральный эффект

в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий [40–42].

В одном из первых больших РКИ EXAMINE (the Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), в который было включено 5380 больных СД 2-го типа, перенесших острый коронарный синдром, алоглиптин в сравнении с плацебо в комбинированной терапии в течение 18 месяцев наблюдения проявил нейтральный эффект на частоту первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт [43]. Субанализ по подгруппам больных показал, что алоглиптин имеет тенденцию большего снижения риска сердечно-сосудистых событий у курильщиков, при длительности СД 2-го типа менее 10 лет, при нормальной функции почек, при комбинации его с метформином, но не с инсулинотерапией. В дальнейшем *posthoc* анализ исследования EXAMINE не показал увеличения риска госпитализаций из-за ХСН на фоне приема алоглиптина [44].

В другом большом РКИ SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Thrombolysis in Myocardial Infarction), в который было включено 16492 больных СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза или множественными факторами сердечно-сосудистого риска, такими как возраст старше 55 лет для мужчин и 60 лет для женщин, дислипидемия, АГ, курение, сравнивалось влияние саксаглиптина с плацебо на риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и нефатального инсульта [45]. В среднем через 2,1 года наблюдения на фоне приема саксаглиптина был получен нейтральный эффект препарата в отношении риска первичной конечной точки. Однако в исследовании было найдено, что применение саксаглиптина увеличивает риск госпитализаций из-за декомпенсации ХСН на 27% (95% ДИ 1,07–1,51, $p = 0,007$) уже через 6 месяцев приема препарата. Важно отметить, что 26,5% госпитализированных больных по поводу ХСН были госпитализированы повторно, а 26,1% этих пациентов умерли при дальнейшем наблюдении [46]. У больных с установленным диагнозом ХСН, при сниженной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² или повышении уровня натрийуретических пептидов, был выше риск госпитализаций из-за ХСН. Также в исследовании SAVOR-TIMI 53 был обнаружен неблагоприятный тренд увеличения некардиоваскулярной смертности на фоне приема саксаглиптина (ОР 1,27, 95% ДИ 1,00–1,62, $p = 0,051$).

В третьем большом РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), в которое был включен 14671 больной СД 2-го типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, изучалась кардиоваскулярная безопасность ситаглиптина в сравнении с плацебо [47]. Средняя длительность наблюдения составила 3 года. Ситаглиптин в исследовании проявил нейтральный эффект в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации из-за нестабильной стенокардии). На фоне приема препарата не было найдено увеличения риска госпитализаций, связанных с ХСН. Хотя ранее в наблюдательных исследованиях прием ситаглиптина был ассоциирован с увеличением риска госпитализаций из-за ХСН [48].

В дальнейшем был проведен метаанализ РКИ, в котором оценивалась взаимосвязь применения глиптинов и риска развития острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН [49]. В анализ было включено 84 исследования длительностью более 24 недель. Оказалось, что риск острой сердечной недостаточности был выше у больных, получающих глиптины, в сравнении с плацебо или другими сахароснижающими препаратами (ОР 1,19, 95% ДИ 1,03–1,37, $p = 0,015$).

В европейских рекомендациях по ХСН в 2016 году, иДПП-4 также отмечены как группа препаратов, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий и ухудшения ХСН [31].

Предполагается, что увеличение риска развития острой сердечной недостаточности на фоне приема иДПП-4 связано с тем, что они могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которые являются основной группой препаратов для лечения как АГ, так и ХСН [50]. Кроме этого, глиптины также инактивируют несколько вазоактивных пептидов, включая нейропептид Y, субстанцию P, мозговой натрийуретический пептид и пептид YY, что может оказывать отрицательное влияние на сердце [51].

FDA предполагает, что риск развития ХСН и госпитализаций, связанных с ней, возможно, является класс-эффектом группы иДПП-4. Так, 5 апреля 2016 года на сайте FDA был представлен обзор по влиянию саксаглиптина и алоглиптина на риск развития или прогрессирования ХСН, особенно у лиц с заболеваниями сердца и хронической болезнью почек по двум проведенным большим РКИ. В результате FDA потребовало внести в инструкции к этим препаратам новое предупреждение о риске развития сердечной недостаточности [52]. А меди-

цинским работникам FDA рекомендует рассмотреть возможность прекращения приема лекарств, содержащих саксаглиптин и алоглиптин, у больных СД 2-го типа и диагностированной ХСН.

Кроме этого, FDA протестировало возможную связь между приемом иДПП-4 и возникновением ХСН путем оценки публично доступных FDA неблагоприятных событий системы отчетности (FAERS) в США [53]. Всего с 2006 года было репортировано 390 событий ХСН, связанных с приемом иДПП-4, что составило 4,4% от общего числа событий. Статистический анализ показал, что иДПП-4 продемонстрировали класс-эффект с позиций риска развития ХСН, который возрастал на 17% (95% ДИ 1,05–1,29), причем он был максимальным при использовании вилдаглиптина (ОР 2,39, 95% ДИ 1,38–4,14). Применение сопутствующих препаратов при приеме иДПП-4 репортировалось более чем в 50% случаев. Анализ с поправкой на сопутствующее лечение показал, что риск ХСН на фоне приема саксаглиптина возрастал более чем в 2 раза (ОР 2,30, 95% ДИ 1,70–3,10), вилдаглиптина — более чем в 3 раза (ОР 3,15, 95% ДИ 1,76–5,63), ситаглиптина — почти в 1,5 раза (ОР 1,48, 95% ДИ 1,28–1,71).

Таким образом, имеющиеся данные РКИ и их метаанализов не позволяют использовать иДПП-4 у больных СД 2-го типа при наличии ХСН или факторов риска ее развития, и прежде всего, у лиц с ишемической болезнью сердца, перенесенным ИМ. Более того, у врача должна быть настороженность в отношении мониторингирования симптомов и признаков сердечной недостаточности при применении глиптинов, даже если больной не относится к группе риска ее развития.

Агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Одним из основных инкретинов человека является ГПП пептид-1, который немедленно выделяется в кровь из клеток кишечника при приеме пищи, оказывая мощное глюкозозависимое действие на секрецию инсулина и ингибирующее — на секрецию глюкагона.

Рецепторы к ГПП 1-го типа достаточно широко представлены не только в α - и β -клетках поджелудочной железы, но и в различных отделах желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системах, в сердечной мышце, почках, печени. Поэтому в дополнение к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина активация рецепторов ГПП 1-го типа ведет и к подавлению секреции глюкагона, замедлению

опорожнения желудка, снижению аппетита / повышению чувства сытости, а также к положительным эффектам на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему [54].

Поэтому сахароснижающие препараты — агонисты рецепторов ГПП 1-го типа, независимо от их фармакодинамических и фармакокинетических особенностей, в клинической практике обеспечивают значительное снижение массы тела и низкий риск гипогликемий [55].

Оценка кардиоваскулярной безопасности агонистов рецепторов ГПП 1-го типа, как в ретроспективных, так и в больших РКИ, а также в метаанализах РКИ показала кардиопротективный эффект, как с позиций влияния на суррогатные маркеры, так и на сердечно-сосудистые исходы.

В один из первых ретроспективных анализов базы данных клинической практики было включено 39275 больных с впервые выявленным СД 2-го типа без ИМ, ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации в предшествующие 9 месяцев, получающих эксенатид, и 381218 пациентов, которым были назначены другие пероральные сахароснижающие средства [56]. На фоне лечения эксенатидом частота сердечно-сосудистых событий была значимо ниже на 19% (95% ДИ 0,68–0,95, $p = 0,01$), частота госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными исходами, была на 12% (95% ДИ 0,79–0,98, $p = 0,02$) ниже, а частота всех госпитализаций — на 6% (95% ДИ 0,91–0,97, $p < 0,001$) ниже.

Метаанализ РКИ, в котором оценивалось влияние агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа на риск развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2-го типа без оценки наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировал аналогичную тенденцию [57]. В анализ было включено 36 исследований длительностью более 12 недель, в которых преимущественно в качестве агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа рассматривались эксенатид и лираглутид, эффективность которых сравнивалась как с плацебо, так и с другими сахароснижающими препаратами. Установлено, что частота больших атеросклеротических событий была сопоставима в группе больных, принимающих агонисты рецепторов или аналоги ГПП 1-го типа, с группой сравнения (ОР 0,74, 95% ДИ 0,50–1,08, $p = 0,12$). Но в сравнении с группой плацебо агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа значительно снижали частоту больших атеросклеротических событий (ОР 0,46, 95% ДИ 0,25–0,83, $p = 0,009$).

В другом метаанализе РКИ длительностью более 6 месяцев оценивались эффекты агонистов рецепторов ГПП 1-го типа в отношении риска

развития общей смертности, больших атеросклеротических событий и другие факторы сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами [58]. В анализ вошло 37 исследований. Были представлены доказательства того, что агонисты рецепторов ГПП 1-го типа не увеличивают риск больших атеросклеротических событий в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,78, 95% ДИ 0,54–1,13, $p = 0,18$), но значительно его снижают в сравнении с плацебо и пиоглитазоном. Частота смертельных исходов при использовании агонистов рецепторов ГПП 1-го типа значимо не увеличивалась в сравнении с плацебо и другими сахароснижающими препаратами.

Полученные данные подтвердились и в других метаанализах РКИ [59, 60]. Однако авторы этих работ сообщают, что выборка пока недостаточна, чтобы сделать окончательные выводы.

Первое большое РКИ ELIXA (Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome) было завершено в 2015 году, в котором оценивалось влияние парентерального агониста рецепторов ГПП 1-го типа — ликсисенатида на частоту сердечно-сосудистых событий у 6068 больных СД 2-го типа, перенесших в течение 6 месяцев до включения в исследование ИМ или нестабильную стенокардию, в сравнении с плацебо [61]. Средняя продолжительность лечения составила 25 месяцев. В соответствии с полученными результатами ликсисенатид не увеличивает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализации вследствие нестабильной стенокардии) (ОР 1,02, 95% ДИ, 0,89–1,17), ХСН (ОР 0,96, 95% ДИ, 0,75–1,23), в том числе госпитализаций, связанных с ХСН, и частоту смертельных исходов (ОР 0,94, 95% ДИ, 0,78–1,13) в сравнении с плацебо. Отсутствие преимущества ликсисенатида исследователи объясняют коротким сроком наблюдения и, возможно, очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений среди включенных в исследование больных.

В другом завершеном РКИ LEADER (Long-term, Multi-centre, International, Randomised Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine Liraglutide Effects on Cardiovascular Events) изучался аналог ГПП 1-го типа — лираглутид, вводимый подкожно 1 раз в день, у 9340 больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска в сравнении с плацебо [62]. Длительность наблюдения составила от 3,5 до 5 лет. Лираглутид привел к снижению риска любых сердечно-сосудистых событий на 12% (95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,005$), сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта, коронарной

реваскуляризации, госпитализаций из-за нестабильной стенокардии или ХСН — на 12% (95% ДИ 0,78–0,97, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смерти — на 22% (95% ДИ 0,66–0,93, $p = 0,007$), общей смерти — на 15% (95% ДИ 0,74–0,97, $p = 0,02$).

Частота нефатальных ИМ, нефатальных инсультов, госпитализаций вследствие ХСН, панкреатитов была незначительно ниже при использовании лираглутида в сравнении с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом, требующим прекращения лечения, были желудочно-кишечные проявления.

Учитывая, что проблемой препаратов ИДПП-4, механизм которых также связан с высвобождением инкретина ГПП 1-го типа, явилось увеличение риска развития ХСН, при изучении агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа этому вопросу уделялось особое внимание. В рамках больших РКИ не было найдено негативного влияния агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа на риск ХСН и госпитализаций, связанных с ней. В метаанализе L. Li и соавторов (2016), в который были включены рандомизированные и наблюдательные исследования, также была оценена взаимосвязь агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа с риском развития ХСН [63]. В анализ было включено 25 исследований, из них 21 рандомизированное и 4 наблюдательных, и 111029 больных СД 2-го типа. Анализ не показал увеличения риска развития ХСН или госпитализаций, связанных с ней, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами.

Исследователи считают, что кардиопротективный эффект агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа может быть обусловлен такими механизмами действия препаратов, как экспрессия рецепторов ГПП 1-го типа в миокарде и коронарных артериях, что увеличивает сердечный выброс без влияния на частоту сердечных сокращений и обеспечивает вазодилатирующее действие [64, 65]. В экспериментальных исследованиях были получены данные о том, что агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа обеспечивают вазодилатирующий эффект, как за счет механизмов, связанных со стимуляцией выработки оксида азота, так и за счет независимых от него механизмов [65]. Известны также антигипертензивный и антипротеинурический эффекты агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа [67, 68]. Применение агонистов рецепторов и аналогов ГПП 1-го типа ассоциировано с умеренным снижением холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов [69].

В ближайшее время ожидаются результаты и других больших РКИ с дулаглутидом, семаглу-

тидом, эксинатидом, в которых будет представлена их сердечно-сосудистая безопасность [70].

Таким образом, на основании больших РКИ, метаанализов РКИ агонисты рецепторов и аналоги ГПП 1-го типа, в частности ликсисенатид и лираглутид, которые обладают сердечно-сосудистой безопасностью, а использование лираглутида улучшает прогноз больных с заболеваниями сердца и сосудов, могут быть использованы для лечения СД 2-го типа у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска, как альтернатива метформину при невозможности его применения, так и в комбинации с ним. Препараты данной группы не увеличивают также риск развития или прогрессирования ХСН.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — это особый класс сахароснижающих препаратов, действие которых не зависит от продукции инсулина и уровня инсулинорезистентности. Данная группа препаратов обеспечивает контроль углеводного обмена за счет блокады обратного всасывания глюкозы в канальцах почек, что приводит к увеличению ее экскреции с мочой. Известно, что у здоровых людей почки фильтруют до 180 граммов глюкозы каждый день, которая почти полностью реабсорбируется (до 80–90%) в кровь при участии натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типа. Ингибирование котранспортеров демонстрирует не только снижение уровня глюкозы крови, но и дополнительное снижение массы тела за счет снижения калорий, увеличение осмотического диуреза, снижение АД [71, 72]. Некоторые авторы предполагают, что диуретический (гемодинамический) эффект селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа преобладает над антиатеросклеротическим в отношении влияния на сердечно-сосудистую безопасность [73].

Все эти благоприятные механизмы позволили предположить, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа могут быть полезны в лечении больных СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании J. Dziuba и соавторов (2014) были смоделированы эффекты селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина в сравнении со стандартной терапией СД 2-го типа на сердечно-сосудистый и микровазкулярные исходы [74]. Модель 20-летнего приема дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими

препаратами продемонстрировала возможность снижения риска ИМ на 13,8%, инсульта — на 9,1%, сердечно-сосудистой смерти — на 9,6%, общей смертности — на 5%.

Первое большое РКИ EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes events in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) завершилось в 2015 году, в котором была дана оценка влияния селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — эмпаглифлозина в сравнении с плацебо на риск кардиоваскулярных событий у больных высокого сердечно-сосудистого риска [75]. В исследование было включено 7020 больных. Длительность наблюдения составила 3,1 года. Терапия, основанная на эмпаглифлозине, привела к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 26% (95% ДИ 0,74–0,99, $p = 0,04$), сердечно-сосудистой смерти — на 38% (95% ДИ 0,49–0,77), госпитализаций вследствие ХСН — на 38% (95% ДИ 0,50–0,85), общей смертности — на 32% (95% ДИ 0,57–0,82) (рис. 1, 2, 3). Между группами не было значимых различий по частоте ИМ и инсульта. У больных с исходной ХСН эмпаглифлозин не увеличивал риск госпитализаций, завершившихся сердечно-сосудистой смертью, или связанных с нефатальной декомпенсацией ХСН. Из побочных эффектов применение эмпаглифлозина сопровождалось повышением риска генитальных инфекций.

В дальнейшем был проведен систематический обзор и метаанализ 57 опубликованных исследова-

ний и 6 баз данных реальной клинической практики, в котором рассматривался риск развития сердечно-сосудистых событий, смертельных исходов, побочных эффектов при использовании 7 различных селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [76].

Установлено, что селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа снижают риск больших сердечно-сосудистых событий на 16% (95% ДИ 0,75–0,95, $p = 0,006$), сердечно-сосудистой смерти — на 37% (95% ДИ 0,51–0,77, $p < 0,0001$), ХСН — на 35% (95% ДИ 0,50–0,85, $p = 0,002$), общей смертности — на 29% (95% ДИ 0,61–0,83, $p < 0,0001$) без увеличения риска ИМ и стенокардии. Неожиданным результатом в анализе было увеличение риска инсульта на 30% (95% ДИ 1,00–1,68, $p = 0,049$), несмотря на антигипертензивный эффект этой группы препаратов. Основным побочным эффектом при использовании селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа были генитальные инфекции. Их риск в опубликованных исследованиях увеличивался в 2,88 раза, по анализу баз реальной клинической практики — в 4,75 раза.

В другом метаанализе G. Savarese и соавторов (2016), в который было включено 33 РКИ и включено 33370 больных СД 2-го типа, применение селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа также привело к снижению риска общей смертности на 28% (95% ДИ 0,613–

Рисунок 1. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина от 6,5 до 7,5 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

0,840), сердечно-сосудистой смерти — на 33 % (95 % ДИ 0,544–0,821), ИМ — на 20 % (95 % ДИ 0,668–0,965), ХСН — на 35 % (95 % ДИ 0,517–0,823) без увеличения риска инсульта (ОР 1,158, 95 % ДИ 0,912–1,469) [77].

Отдельный субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME был выполнен с целью оценки риска ХСН при использовании эмпаглифлозина у больных СД 2-го типа с исходной ХСН и без нее [78]. Среди 7020 больных СД 2-го типа у 10,1 % (706) больных исходно зарегистрирована недостаточность кровообращения. Госпитализации, связанные с ХСН, и сердечно-сосудистая смерть на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с плацебо встречались значительно реже (ОР 0,66, 95 % ДИ 0,55–0,79, $p < 0,001$) в течение 3 лет наблюдения. Аналогичный эффект эмпаглифлозина наблюдался в подгруппах без исходной ХСН, независимо от приема препаратов для ее лечения или лечения СД 2-го типа. Эмпаглифлозин улучшал и другие исходы, связанные с ХСН: снижался риск госпитализаций, связанных со смертельными исходами из-за недостаточности кровообращения, — на 39 % (95 % ДИ 0,47–0,79, $p < 0,001$), и общее количество госпитализаций — на 11 % (95 % ДИ 0,82–0,96, $p = 0,003$).

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME были также выявлены и нефропротективные эффекты эмпаглифлозина в сравнении с плацебо [79]. В исследование включались больные СД 2-го типа со скоростью клубочковой фильтрации не ниже 30 мл/мин/1,73 м². Частота развития или ухудшения нефропатии была значительно ниже в группе

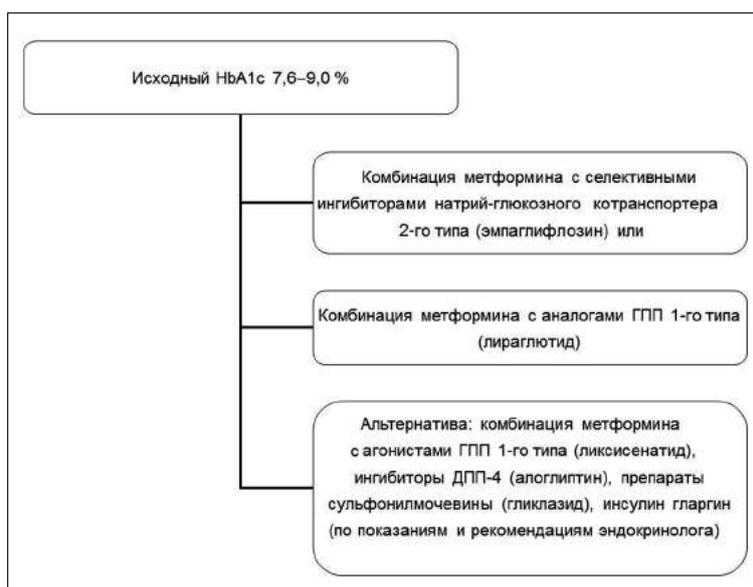
эмпаглифлозина в сравнении с плацебо — на 39 % (95 % ДИ 0,53–0,70, $p < 0,001$), удвоение уровня сывороточного креатинина — на 44 % (95 % ДИ 0,39–0,79, $p = 0,0009$), впервые выявленная макроальбуминурия — на 38 % (95 % ДИ 0,54–0,72, $p < 0,0001$), потребности в заместительной почечной терапии — на 55 % (95 % ДИ 0,21–0,97, $p = 0,041$). Таким образом, эмпаглифлозин обеспечивал торможение развития или прогрессирования нефропатии у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Экспериментальные исследования показали, что ренопротективный эффект эмпаглифлозина реализуется за счет подавления гиперфльтрации, снижения риска развития воспалительных и фиброзных изменений в проксимальных клетках канальцев почек, антигипертензивного эффекта [80].

Следовательно, учитывая убедительные аргументы благоприятного влияния на сердечно-сосудистые события, в том числе ХСН, селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, прежде всего, эмпаглифлозина, следует рассматривать эту группу сахароснижающих препаратов как первую линию, наряду с метформином, в лечении больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии ХСН, как было отмечено в новых Европейских рекомендациях по ХСН [31].

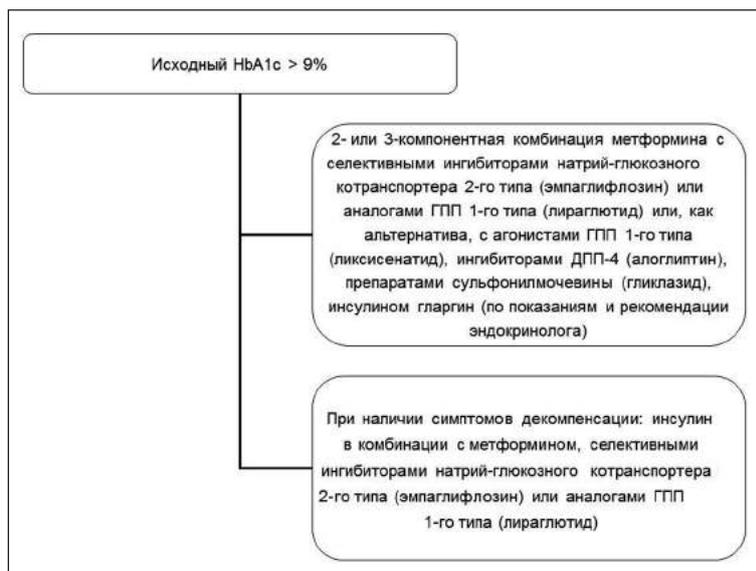
Таким образом, анализ кардиоваскулярной безопасности всех групп сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска позволяет предложить

Рисунок 2. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина от 7,6 до 9,0 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

Рисунок 3. Проект алгоритма стратификации выбора сахароснижающей терапии у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при исходном уровне гликированного гемоглобина более 9,0 %



Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП — глюкагонподобный пептид; ДПП — дипептидилпептидаза.

проект алгоритма стратификации выбора иницирующей сахароснижающей терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе при сохранении общих принципов ведения пациентов (рис. 1, 2, 3).

Заключение

Для лечения СД 2-го типа у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска препаратами первой линии, которые улучшают кардиоваскулярный прогноз, наряду с метформином, являются селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин) и аналоги ГПП 1-го типа (лираглутид). Кардиоваскулярная безопасность доказана для агонистов рецепторов ГПП 1-го типа (ликсисенатид) и иДПП-4 (алоглиптин). При использовании саксаглиптина и ситаглиптина в метаанализах выявлено увеличение риска сердечной недостаточности. Препараты тиазолидиноны не рекомендуются для лечения больных СД 2-го типа очень высокого сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии признаков ХСН или высокого риска ее развития.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. 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

2. 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. *Saharniyi Diabet = Diabetes Mellitus.* 2015;18(1S):1–112. In Russian].

3. 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

4. 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

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. Ateroskleros 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. 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. [Koziołova 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. In Russian].
 10. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Fonseca V, Grundy SM et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108(23):2941–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000103683.99399.7E
 11. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):61–71. PMID:11187421
 12. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care.* 2003;25(4):708–11. PMID:11919129
 13. Horita S, Nakamura M, Satoh N, Suzuki M, Seki G. Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. *PPAR Res.* 2015;2015:646423. doi: 10.1155/2015/646423
 14. Rudnicki M, Tripodi GL, Ferrer R, Boscá L, Pitta MG, Pitta IR et al. New thiazolidinediones affect endothelial cell activation and angiogenesis. *Eur J Pharmacol.* 2016;782:98–106. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.038
 15. Roughead EE, Chan EW, Choi NK, Kimura M, Kimura T, Kubota K et al. Variation in association between thiazolidinediones and heart failure across ethnic groups: retrospective analysis of large healthcare claims databases in six countries. *Drug Saf.* 2015;38(9):823–31. doi: 10.1007/s40264-015-0318-4
 16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9
 17. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH et al. Pioglitazone prevents diabetes in insulin-resistant patients with cerebrovascular disease. *Diabetes Care.* 2016. 9(10):1684–92. pii: dc160798. doi:10.2337/dc16-0798
 18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc.* 2007;298(10):1180–8. doi:10.1001/jama.298.10.1180
 19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–71. doi:10.1056/NEJMoa072761
 19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–71. doi:10.1056/NEJMoa072761
 20. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007;357(1):28–38. doi:10.1056/NEJMoa073394
 21. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2007;298(10):1189–95. doi:10.1001/jama.298.10.1189
 22. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm242588.htm>
 23. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, Genuth S, Donner TW, Garber A et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation.* 2013;128(8):785–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000678
 24. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, Burns S, Tourt-Uhlig S, White J et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):240–249. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.004
 25. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm>
 26. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *Br Med J.* 2016;354: i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477
 27. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):266–73. doi: 10.1111/dom.12608
 28. Khodeer DM, Zaitone SA, Farag NE, Moustafa YM. Cardioprotective effect of pioglitazone in diabetic and non-diabetic rats subjected to acute myocardial infarction involves suppression of AGE-RAGE axis and inhibition of apoptosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(5):463–76. doi: 10.1139/cjpp-2015-0135
 29. Wei WY, Ma ZG, Xu SC, Zhang N, Tang QZ. Pioglitazone Protected against Cardiac Hypertrophy via Inhibiting AKT/GSK3 β and MAPK Signaling Pathways. *PPAR Res.* 2016;2016:9174190. doi: 10.1155/2016/9174190
 30. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YV, Ovchinnikov AG. National recommendations OSSH, RSC and RNMOT for the diagnosis and treatment of heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnosty = Heart Failure.* 2013;14(7):379–472. In Russian].
 31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
 32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476–88. pii: S0735-1097(16)33024-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.011
 33. [Electronic resource]. URL: http://www.vidal.ru/drugs/avandia_3575
 34. [Electronic resource]. URL: http://www.vidal.kz/poisk_preparatov/actos.htm

35. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2012;344: e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369
36. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602–13. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336
37. Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(1):69–73. PMID: 21206136
38. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122(3):16–27. doi: 10.3810/pgm.2010.05.2138
39. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:3. doi: 10.1186/1475-2840-11-3
40. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3. doi: 10.1186/1475-2840-12-3
41. Iqbal N, Parker A, Frederich R, Donovan M, Hirshberg B. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:33. doi: 10.1186/1475-2840-13-33
42. Keating GM. Alogliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(7):777–96. doi: 10.1007/s40265-015-0385-y
43. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889
44. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
45. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
46. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
47. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
48. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):573–82. doi: 10.1016/j.jchf.2014.04.005
49. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):689–97. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.017
50. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown N. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *J Hypertension*. 2010;56(4):728–33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156554
51. Desouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic effects of a new class of antidiabetic agents. *Clin Ther*. 2015;37(6):1178–94. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.02.016
52. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm494252.htm>
53. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Antonazzo IC, Marchesini G, De Ponti F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):380–6. doi: 10.1016/j.numecd.2016.02.006
54. Fava S. Glucagon-like peptide 1 and the cardiovascular system. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(5):302–10. PMID:25360712
55. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Shah P, Brook RD et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):130–9. doi: 10.1093/ajh/hpt196
56. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2011;34(1):90–5. doi: 10.2337/dc10-1393
57. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:215764. doi: 10.1155/2011/215764
58. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):38–47. doi: 10.1111/dom.12175
59. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(1):7–13. doi: 10.1111/jcpt.12102
60. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, Ye J, McMurray JJ. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):697–703. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00233-8
61. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
63. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:91. doi: 10.1186/s12872-016-0260-0
64. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(8):955–61. doi:10.1161/01.CIR.0000139339.85840.DD
65. Ravassa S, Zudaire A, Diez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside. *Cardiovasc Res*. 2012;94(2):316–23. doi: 10.1093/cvr/cvs123

66. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938
67. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Dahly A, Ditter K et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*. 2003;21(6):1125–35. doi:10.1097/01.hjh.0000059046.65882.49
68. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26–37. doi: 10.1016/j.diabetes.2015.07.015
69. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37(1):225–241.e8. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.008
70. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov>
71. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815–23. doi: 10.2337/dc13–3055
72. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–8. doi: 10.2337/dc14–1096
73. Scheen AJ. Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial: comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*. 2016; 42(4):224–33. pii: S1262–3636(16)30409–8. doi: 10.1016/j.diabet.2016.05.006
74. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):628–35. doi: 10.1111/dom.12261
75. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
76. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):411–9. doi: 10.1016/S2213–8587(16)00052–8
77. Savarese G, D’Amore C, Federici M, De Martino F, Dellegrottaglie S, Marciano C et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;220:595–601. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.208
78. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728
79. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
80. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2: S165–71. doi: 10.2337/dcS15–3006

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;

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;

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

Author information

Natalya A. Kozioolova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: nakoziolova@mail.ru;

Anna I. Chernyavina, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: anna_chernyavina@list.ru;

Elena A. Polyanskaya, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, e-mail: eaolyanskaya@gmail.com