

# «Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена

Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова, В.М. Плахотняя

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
maremizm@gmail.com

## Аннотация

С каждым годом распространенность сахарного диабета (СД) и связанных с ним коморбидных заболеваний увеличивается. Недавно Primary Care Diabetes Europe (PCDE) опубликовало изложение своей позиции в отношении лечения пациентов с СД 2-го типа, в котором рассматривается новый подход к стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД. В заявлении делается упор на раннее начало двойной терапии и повышенную стратификацию риска для лиц, у которых СД 2-го типа развился в возрасте до 40 лет. Эксперты PCDE предположили, что пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском могут получить потенциальную пользу от раннего назначения комбинации метформина с инновационными группами препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, так как представители этих классов сахароснижающих препаратов доказали в рамках клинических исследований свои кардио- и нефропротективные эффекты.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сердечно-сосудистые исходы.

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Плахотняя В.М. «Лечить, чтобы смягчить» – новая позиция экспертов PCDE по ведению коморбидных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа врачами первичного звена. FOCUS Эндокринология. 2020; 1: 8–15.

DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001

## "Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE)

Tatiana Yu. Demidova, Mar'yam Ya. Izmaylova, Viktoriia M. Plakhotnyaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
maremizm@gmail.com

## Abstract

Every year the prevalence of diabetes mellitus and associated comorbid diseases is increasing. PCDE recently published its approach to treating patients with diabetes mellitus, which presents a new approach to stratification of cardiovascular patients with diabetes mellitus. The statement focuses on the early initiation of dual therapy and increased risk stratification for individuals diagnosed with type 2 diabetes at an early age. The PCDE hypothesized that patients at very high cardiovascular risk could potentially benefit from the early prescription of a combination of metformin with the innovative GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitor drug groups since members of these classes are cardio- and nephroprotective effects.

**Key words:** type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitor, cardiovascular outcome.

**For citation:** Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya., Plakhotnyaya V.M. "Treat to mitigate" – a new position statement on the management of T2D patients with comorbidities from Primary Care Diabetes Europe (PCDE). FOCUS Endocrinology. 2020; 1: 8–15. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0001

## Введение

С каждым годом распространенность сахарного диабета (СД) и связанных с ним коморбидных заболеваний увеличивается [1–3]. Многие пациенты с СД 2-го типа (СД 2) уже на этапе диагностики заболевания имеют как минимум одно сопутствующее заболевание [3]. И особое значение у пациентов с диабетом имеет сердечно-сосудистая коморбидность. Сопутствующие заболевания утяжеляют течение СД, увеличивают стоимость лечения и усложняют выбор оптимальной тактики ведения таких пациентов [3].

СД 2 все чаще диагностируется у людей моложе 45 лет [4]. А пациенты, имеющие более молодой возраст на момент постановки диагноза, будут закономерно иметь более высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД в будущем за счет более длительного

анамнеза заболевания. Эти пациенты заслуживают особого внимания со стороны специалистов, в связи с чем Primary Care Diabetes Europe (PCDE) недавно опубликовало изложение своей позиции в отношении лечения пациентов с СД 2, в котором рассматривается новый подход к стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД. Особое внимание уделено тактике ведения коморбидных пациентов с СД 2 [5].

## Актуальность

СД является одним из основных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире. Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют СД глобальной эпидемией XXI века [1]. Так, в 2019 г. по всему миру насчитывалось уже 463 млн людей, живущих с СД. И по оценке International Diabetes Federation (IDF), это

число вырастет к 2030 г. до 578 млн, а к 2045 – до 700 млн человек. Среди них 90% случаев приходится на СД 2. Важно отметить, что 1/2 взрослых людей, живущих с СД, не знают о своем заболевании, и поэтому подвергаются повышенному риску развития серьезных состояний, связанных с диабетом [2]. При отсутствии своевременного и эффективного лечения течение СД 2 связано с развитием потенциально опасных для жизни осложнений – хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), слепотой и необходимости в ампутациях. И для подавляющего большинства пациентов с СД 2 характерно наличие множественной коморбидной патологии [5].

По данным клинических исследований, 75–90% пациентов с СД 2 имеют хотя бы одно сопутствующее заболевание уже на момент постановки диагноза, 44% – не менее двух патологий и 25% – 4 и более коморбидных состояния [3, 6]. Наличие множественных сопутствующих заболеваний утяжеляет течение СД и существенно влияет на выбор возможной тактики ведения таких пациентов. В свою очередь, СД также оказывает отрицательное влияние на коморбидные заболевания [7].

Из-за сходных факторов риска, таких как ожирение, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление и дислипидемия, люди с СД 2 имеют более высокий риск развития ССЗ, терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) и артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение относят к основным факторам развития СД 2 и одним из самых частых коморбидных заболеваний в данной группе пациентов. Около 85% людей с СД 2 имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [8]. Это очень частое сочетание СД и ожирения значительно повышает риск ССЗ и смертности у таких пациентов [8, 9]. В настоящее время мы учитываем не только значения индекса массы тела, но и такой показатель, как соотношение окружности талии к окружности бедер. Так как его увеличение свидетельствует о наличии абдоминального типа ожирения. Именно этот тип ожирения является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 и избыточной массой тела [8]. В то время как снижение массы тела и уменьшение окружности талии у пациентов с СД 2 оказывает не только благоприятное влияние на контроль метаболических параметров, но и связано со снижением сердечно-сосудистых рисков [9]. Поэтому при выборе сахароснижающей терапии у пациентов с ожирением следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, которые будут способствовать снижению массы тела, и таким образом не только обеспечивать оптимальный контроль гликемии, но и уменьшать риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Другой распространенной проблемой у пациентов с СД 2 является нарушение функции почек. ХБП развивается примерно у 35–40% людей с СД 2, и ее наличие значительно повышает риск смертности в данной группе пациентов [10, 11]. Следует учитывать, что наряду с метаболическими факторами наличие АГ также оказывает существенное влияние на развитие и прогрессирование

диабетической нефропатии. Ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, которые имеются у большого числа пациентов с СД 2, тоже задействованы в механизме повреждения почек [12]. Кроме того, снижение фильтрационной функции почек происходит и в процессе физиологического старения. А расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) влияет на фармакокинетику лекарственных препаратов и влияет на выбор тактики лечения заболевания [10, 11]. Поэтому важным звеном ведения пациентов с диабетом становится стабилизация и улучшение СКФ, нефропротекция. Также не стоит забывать, что наличие ХБП повышает риск развития ССЗ [10, 11].

Атеросклеротические ССЗ (АССЗ) поражают около 30% пациентов с СД 2 и являются их основной причиной смертности [5]. Известно, что СД – это независимый фактор риска развития и прогрессирования АССЗ. Его наличие у пациента повышает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза [13], а острого нарушения мозгового кровообращения – в 1,5–3 раза [14]. У 20% людей с СД имеются заболевания артерий нижних конечностей, причем их распространенность прогрессивно увеличивается с возрастом пациента и стажем диабета [15, 16].

Наличие СД способствует раннему развитию АССЗ, увеличивает их тяжесть течения, видоизменяет клинические проявления этих заболеваний. Например, у пациентов с СД и ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, отмечается высокая частота бессимптомной ишемии миокарда и имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Смертность при развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных СД выше в 2–3 раза по сравнению с пациентами без СД [13]. Кроме того, пациенты с СД 2 также имеют более высокий риск развития повторного ИМ: на ~41% выше среди женщин и на 23% – среди мужчин [17].

Еще одной важной коморбидной патологией при СД является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Согласно данным эпидемиологических исследований, наличие СД независимо увеличивает риск развития ХСН более чем в 2 раза у мужчин и более чем в 4–5 раз у женщин [18, 19]. Распространенность ХСН у пациентов с СД достигает от 9 до 25%, что в 4 раза выше, чем в общей популяции [18, 19]. ХСН у пациентов с СД может развиваться даже в отсутствие АССЗ (например, ИБС) за счет формирования специфической кардиомиопатии [13]. СД играет значительную роль в патогенезе ХСН за счет развития структурных и функциональных изменений сердца на фоне хронической гипергликемии, которые приводят к дисфункции миокарда [18]. Риск развития ХСН у пациентов с СД увеличивается с возрастом, при наличии ИБС, заболеваний артерий нижних конечностей, ХБП, ретинопатии, ожирения, АГ и длительном анамнезе диабета [19]. То есть у коморбидных пациентов с СД вероятность наличия ХСН и ее прогрессирования многократно увеличивается. В свою очередь, ХСН значительно утяжеляет течение СД, увеличивает частоту госпитализаций и смертности пациентов, значительно

**Таблица 1. Категории сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД по ESC/ESCD [20]**  
*Table 1. Cardiovascular risk categories in patients with diabetes mellitus according to ESC/ESCD [20]*

Очень высокий риск	Пациенты с СД и диагностированным ССЗ или поражением других органов мишеней или с тремя и более значимыми факторами риска или раннее начало СД 2 длительного течения (>20 лет)
Высокий риск	Пациенты с СД длительностью >10 лет без поражения органов-мишеней в сочетании с любыми другими дополнительными факторами риска
Низкий риск	Молодые пациенты (СД 1<35 лет; СД 2<50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска

**Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2 по PCDE [5]**  
*Table 2. Cardiovascular risk stratification in patients with T2D according to PCDE [5]*

<p>Пациенты с СД 2 относятся к группе «очень высокого риска» при наличии одного из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ССЗ в анамнезе</li> <li>• Наличие двух и более факторов риска ССЗ (АГ, дислипидемия, ожирение, курение и гиподинамия)</li> <li>• рСКФ&lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Альбуминурия</li> <li>• Возраст на момент постановки диагноза &lt;40 лет</li> </ul>
Все остальные пациенты с СД 2 относят к высокому риску ССЗ

снижает их качество жизни. Поэтому следует уделять большое внимание своевременной диагностике снижения сердечной функции у людей с СД 2, а при выборе сахароснижающей терапии у пациентов с ХСН отдавать предпочтение лекарственным средствам, доказавшим свою эффективность в отношении снижения риска госпитализаций и смертности от ХСН.

С учетом вышесказанного становится понятно, что чрезвычайно важное значение имеют правильная стратификация сердечно-сосудистых рисков и мероприятия по первичной и вторичной профилактике АССЗ и ХСН у пациентов с СД 2 [5]. А доступные на сегодня опции медикаментозного управления СД 2 позволяют подобрать наиболее подходящую терапию каждому пациенту в зависимости от наличия у него коморбидной патологии.

### Новая стратификация рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

ССЗ являются одним из наиболее широко признанных и важных предикторов развития серьезных сердечно-сосудистых событий (Major adverse cardiovascular events, MACE): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Снижение рСКФ и альбуминурия также являются независимыми факторами риска MACE у пациентов с СД 2 [5].

Ввиду того, что пациенты с СД 2 имеют повышенную вероятность развития АССЗ, особое значение приобретает прогнозирование сердечно-сосудистых рисков. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ESC/EASD), с целью профилактики сердечно-сосудистой патологии в клинической практике пациенты с СД 2 могут быть отнесены в группу «умеренного», «высокого» или «очень высокого» сердечно-сосудистого риска (табл. 1). На основании этой стратификации разработаны индивидуализированные целевые значения показателей липидного профиля. Так, пациенты с «высоким» и «очень высоким» риском развития ССЗ будут иметь более строгие цели по уровням липопротеидов низкой

плотности и требовать более раннего назначения гиполлипидемической терапии [20].

PCDE в своей официальной позиции в отношении лечения пациентов с СД 2 описали новую схему стратификации риска ССЗ, в которой предложили отойти от понятия «умеренный риск» для пациентов с диабетом. Таким образом, эксперты PCDE подчеркивают, что все пациенты с СД 2 имеют высокий риск ССЗ. Предлагаемая стратификация риска относит пациентов в группу «очень высокого сердечно-сосудистого риска», если на момент постановки диагноза они были моложе 40 лет или имеют ССЗ и/или 2 и более сердечно-сосудистых фактора риска (АГ, дислипидемия, ожирение, курение и/или гиподинамия), ХБП с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или альбуминурию (табл. 2). Все остальные пациенты с СД 2, в том числе и с ожирением, относятся к группе «высокого сердечно-сосудистого риска» [5].

### Лечение с учетом стратификации рисков

Всем пациентам с СД 2 рекомендуется изменение образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности, изменение диеты и отказ от курения. В дополнение к здоровому образу жизни пациентам с впервые установленным диагнозом СД 2 в качестве предпочтительной фармакологической терапии 1-й линии следует назначать метформин, ввиду его доказанной эффективности и безопасности, в первую очередь в отношении ССЗ [5].

Тем не менее данные исследования VERIFY демонстрируют, что раннее начало комбинированной терапии обеспечивает более значимые и устойчивые долгосрочные преимущества по сравнению с исходной терапией метформином в соответствии с действующими стандартами лечения пациентов с впервые выявленным СД 2. Было показано увеличение времени до развития первого макрососудистого события на фоне комбинированной терапии. На основании этих результатов, PCDE предложили отойти от классического подхода терапии СД 2 «лечение до неудач», которое подразумевает пошаговое усиление фармакотерапии исходя из уровня HbA<sub>1c</sub>. Вме-

сто этого они рекомендуют подход «лечение для снижения» риска ССЗ, при котором комбинация метформина с препаратами из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) либо агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) назначается пациентам, отнесенным к группе высокого или очень высокого риска в дебюте заболевания [5].

### Пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском

Оценка сердечно-сосудистого риска – важный шаг в нынешнем подходе к первичной профилактике ССЗ. Для пациентов с очень высоким риском ССЗ клиницистам рекомендуется изучить фактор, который относит пациента в категорию очень высокого риска: АССЗ, ХСН или ХБП [5].

АССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2. Наличие АССЗ у пациентов с СД 2 требует подбора сахароснижающей терапии, которая направлена на предотвращение прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, снижение риска госпитализаций по поводу ХСН, развития ХБП и сердечно-сосудистой смертности [5]. Повлиять на кардио-рено-метаболический континуум стало возможным с появлением инновационных классов сахароснижающих препаратов (ССП): АР ГПП-1 и иНГЛТ-2. За последние десятилетия опубликованы данные большого количества метаанализов, которые свидетельствуют не только о сердечно-сосудистой безопасности названных СПП, но и о преимуществах отдельных представителей этих классов в отношении кардио- и нефропротекции.

Многие представители АР ГПП-1 имеют положительное влияние на риск развития МАСЕ. Так, исследование LEADER продемонстрировало превосходство лираглутида по сравнению с плацебо в снижении МАСЕ (отношение рисков – ОР 0,87; 95% доверительный интервал – ДИ 0,78–0,97). А в исследовании SUSTAIN 6 частота сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта была на 26% ниже среди пациентов, получавших семаглутид, чем в группе плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95) [5]. Большинство пациентов, включенных в вышеописанные исследования, уже имели установленные ССЗ. Результаты LEADER и SUSTAIN 6 стали основанием для назначения лираглутида и семаглутида в качестве препаратов вторичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 и наличием сердечно-сосудистой патологии в анамнезе.

Недавно опубликованы результаты исследования REWIND, которое отличалось от предыдущих исследований с АР ГПП-1 тем, что только у 31% участников были диагностированы ССЗ. Было показано, что дулаглутид снижает МАСЕ в течение 5 лет у пациентов с СД 2 как с установленной сердечно-сосудистой патологией, так и без нее (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99) [5]. А значит, дулаглутид – это единственный представитель класса АР ГПП-1, который сегодня может быть назначен пациентам с СД 2, имеющим высокий сердечно-сосудистый риск с целью первичной профилактики. Особенно это важно для молодых пациентов с множественными факторами риска ССЗ

(ожирением, дислипидемией, АГ, гиподинамией), главной целью лечения которых является не только достижение оптимального гликемического контроля, но и предотвращение развития поздних осложнений СД. Также данный препарат будет эффективен в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 с уже имеющимися АССЗ.

Однако не все представители класса АР ГПП-1 доказали благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы. По данным клинических исследований, ни ликсисенатид (ОР 1,02; 95% ДИ 0,89–1,17), ни эксенатид (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00) не продемонстрировали значительного улучшения риска МАСЕ [5]. На это стоит обратить внимание специалистов первичного звена, которые в своей клинической практике сталкиваются со сложностями выбора конкретного препарата из доступного арсенала.

Помимо представителей класса АР ГПП-1 свои положительные эффекты в отношении кардио- и нефропротекции показали препараты из группы иНГЛТ-2. Среди лекарственных средств этого класса эмпаглифлозин и канаглифлозин продемонстрировали благоприятное влияние на снижение МАСЕ у пациентов с СД 2 и АССЗ [5].

В качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий больным СД 2 и установленными ССЗ могут быть рекомендованы эмпаглифлозин и канаглифлозин, которые доказали свою эффективность у данной группы пациентов. В исследовании EMPA-REG OUTCOME почти все пациенты ранее имели ССЗ. Согласно результатам, лечение эмпаглифлозином снижало риск первичной конечной точки МАСЕ у таких пациентов на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99). А по данным метаанализа CANVAS, который включал широкую популяцию пациентов (более 65% имели в анамнезе ССЗ), подтвердили превосходство канаглифлозина по сравнению с плацебо в значительном снижении частоты первичного исхода, который представлял собой совокупность смерти от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–0,97) [5].

В отличие от вышеописанных исследований в DECLARE-TIMI 58 только ~ 40% пациентов имели установленные ССЗ. Прием дапаглифлозина не приводил к значительному снижению риска МАСЕ по сравнению с плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,82–1,04), но снижал показатели сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95). Эти результаты были подтверждены последующим метаанализом, который показал умеренную пользу иНГЛТ-2 в отношении атеросклеротических заболеваний у пациентов с уже имеющимися ССЗ [5]. Таким образом, назначение дапаглифлозина целесообразно пациентам с СД 2 и установленным диагнозом ССЗ или двумя и более факторами риска с целью снижения риска госпитализации по поводу ХСН.

В реальной клинической практике мы сталкиваемся с проблемой инерции врачей в отношении использования инсулинотерапии в лечении коморбидных пациентов с СД 2. Но PCDE подчеркивают, что инсулинотерапию



следует назначать только пациентам с СД 2 и ССЗ при неэффективности других ССП. Это связано с отсутствием доказательной базы безопасности инсулина в отношении сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 и с установленными ССЗ [5].

Таким образом, АР ГПП-1 и иНГЛТ-2 являются предпочтительными препаратами 2-го ряда у пациентов с СД 2 с установленными АССЗ в свете продемонстрированной ими пользы в отношении ССЗ, высокой эффективности и низкого риска гипогликемии [5].

### Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность

Полученные за последние два десятилетия эпидемиологические и клинические данные привели к признанию того, что, помимо ИМ и других АССЗ, ХСН – заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к инвалидизации и повышению числа госпитализаций и риска смертности. Было показано, что повышенный риск ХСН у пациентов с СД 2 связан с более частым назначением инсулина и плохим гликемическим контролем [5].

В связи с этим внимание исследователей было обращено в сторону определения эффективности ССП в профилактике неблагоприятных исходов ХСН у пациентов с СД 2. В настоящее время уже имеются убедительные доказательства, подтверждающие использование иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 и ХСН со сниженной фракцией выброса, которые продемонстрировали благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы в дополнение к сахароснижающему эффекту [5].

Первыми препаратами этого класса, которые показали улучшение исходов у пациентов с ХСН, были эмпаглифлозин и канаглифлозин. Постфактуальный анализ данных EMPA-REG OUTCOME показал, что эмпаглифлозин приводит к значительному сокращению госпитализаций по поводу ХСН, а также смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН и без [5].

Кроме того, в исследовании DAPA-HF применение препарата дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению приводило к снижению частоты ухудшения течения ХСН и частоты смерти от ССЗ у пациентов со сниженной фракцией выброса независимо от наличия СД 2. Первичной конечной точкой исследования являлся составной показатель времени до первого выявления прогрессирования ХСН или до смерти от ССЗ. Это первое исследование, которое показало преимущества именно у пациентов с предшествующей ХСН без СД 2 [5].

Таким образом, иНГЛТ-2 являются препаратами выбора для пациентов с СД 2 и ХСН, а дапаглифлозин также может быть назначен даже пациентам без диабета.

При лечении пациентов с СД 2 и ХСН следует особенно избегать применения некоторых групп ССП. Исследование PROactive продемонстрировало, что препарат из группы тиазолидиндионов – пиоглитазон показал увеличение количества госпитализаций по поводу ХСН на 50% по сравнению с группой плацебо. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в кото-

рых изучалось влияние пиоглитазона на вторичную профилактику установленных ССЗ, показал повышенный риск ХСН, несмотря на снижение риска МАСЕ. Прямые сравнительные исследования, оценивающие частоту сердечно-сосудистых событий между пиоглитазоном и другими ССП, ограничиваются исследованием TOSCA.IT. Авторы сравнивали пиоглитазон с препаратами сульфонилмочевины – ПСМ (в основном глимепирид и гликлазид) и получили статистически незначимый, но численно более высокий риск сердечной недостаточности у пациентов в группе пиоглитазона [5].

Также недавний метаанализ показал, что лечение инсулином у пациентов с ХСН связано с более высоким риском смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности независимо от стажа СД.

В настоящее время имеются противоречивые данные в отношении препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4) на сердечно-сосудистые исходы. В исследовании SAVOR-TIMI 53 прием саксаглиптина ассоциировался с повышенным относительным риском госпитализации по поводу ХСН, который был выше среди пациентов с предшествующей сердечной недостаточностью. А исследования TECOS (ситаглиптин) и CARMELINA (линаглиптин) не продемонстрировали какой-либо значительной разницы в частоте госпитализаций по поводу ХСН в группе иДПП-4 и плацебо [5].

Подводя итоги, PCDE рекомендуют препараты из группы иНГЛТ-2 для лечения пациентов с СД 2 и ХСН. Лечение саксаглиптином, пиоглитазоном и инсулином следует назначать с осторожностью пациентам, у которых развивается или имеется в анамнезе ХСН. АР ГПП-1 и иДПП-4 (кроме саксаглиптина) не показали каких-либо преимуществ или вреда в отношении риска ХСН у пациентов с СД 2.

### Хроническая болезнь почек и сахарный диабет 2-го типа

Диабетическая нефропатия – это патогномичное микрососудистое осложнение СД, характеризующееся альбуминурией, снижением рСКФ или и тем, и другим, и связанное с молекулярными, физиологическими и структурными изменениями почек, вызванными гипергликемией.

Важно отметить, что варианты лечения СД значительно различаются в зависимости от стадии ХБП со значительными вариациями предлагаемого снижения/отмены дозы даже в пределах одного класса препаратов.

Несмотря на то что метформин является препаратом 1-й линии у большинства пациентов с СД 2, его прием противопоказан пациентам с ХБП 4-й стадии. При рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> метформин следует назначать с осторожностью и его максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг, при дальнейшем снижении рСКФ до <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> прием препарата следует отменить [5].

Использование ПСМ у лиц с диабетической нефропатией зависит от стадии ХБП и риска гипогликемии. Некоторые представители этого класса ССП продемонстрировали благоприятное влияние на функцию почек у пациен-

тов с диабетической нефропатией. В исследовании ADVANCE интенсивное снижение уровня глюкозы с помощью гликлазида значительно снизило риск впервые возникшей микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии – на 30%, новой или ухудшающейся диабетической нефропатии – на 21% и ТСПН – на 65%. Уменьшение доз глибенкламида и глимепирида оправдано у пациентов со сниженной функцией почек. Снижение дозы гликлазида не требуется у пациентов с рСКФ выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. Следует учитывать, что пациенты с продвинутой стадией ХБП имеют высокий риск гипогликемий, особенно у лиц, получающих терапию ПСМ. Поэтому они не являются препаратами выбора для пациентов с диабетической нефропатией.

В качестве 2-й линии терапии у пациентов с СД 2 и ХБП рекомендуются препараты из группы иНГЛТ-2. Раньше были опасения относительно применения препаратов этой группы у пациентов со сниженной функцией почек из-за механизма действия данных препаратов, заключающегося в ингибировании почечного транспорта глюкозы. Тем не менее исследования EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), CREDENCE (канаглифлозин) и DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин), а также несколько метаанализов продемонстрировали снижение конечной комбинированной почечной точки (развитие макроальбуминурии, удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии или почечная смерть) [5]. Следовательно, иНГЛТ-2 не только имеют хороший профиль безопасности у пациентов с ХБП, но и оказывают выраженный ренопротективный эффект.

Однако большинство препаратов из группы иНГЛТ-2 (кроме ипраглифлозина) можно использовать только при рСКФ > 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Поэтому у пациентов с более выраженным нарушением почечной функции требуется выбор альтернативной сахароснижающей терапии. В таком случае препаратами выбора могут быть АР ГПП-1.

Результаты исследований сердечно-сосудистых исходов, включая EXSCEL, ELIXA, LEADER и SUSTAIN-6, продемонстрировали, что АР ГПП-1 снижают почечные события, главным образом, за счет уменьшения макроальбуминурии. Следовательно, АР ГПП-1 могут быть рекомендованы для пациентов даже с тяжелым нарушением функции почек, особенно для пациентов с высоким риском ССЗ. У пациентов с рСКФ > 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> снижения дозы лираглутида, дулаглутида и семаглутида длительного действия не требуется, поскольку они не выводятся через почки. В настоящее время нет доказательств безопасности применения препаратов этой группы у пациентов с ТСПН, поэтому их прием не рекомендуется для этих больных [5].

Единственным классом ССП, кроме инсулинов, которые могут быть использованы при наличии у больного СД 2 ТСПН, является иДПП-4. Однако следует учитывать, что препараты из этой группы метаболизируются и выводятся по-разному, и в соответствии с инструкциями по назначению может потребоваться снижение доз у пациентов с различным уровнем снижения функции почек. Но линаглиптин почти полностью выводится через пе-

чень и может использоваться на всех стадиях ХБП без корректировки дозы [5].

Глиниды также могут использоваться у пациентов с ХБП, поскольку они в значительной степени метаболизируются в печени, но с целью снижения риска гипогликемии следует снизить их дозировку [5].

Следовательно, пациентам с ХБП рекомендуется назначение метформина в комбинации с иНГЛТ-2 в качестве 1-й линии терапии, с АР ГПП-1 – терапии 3-й линии и с иДПП-4 – как альтернативный вариант. PCDE также рекомендуют снизить дозу глинидов и уменьшить или отменить прием ПСМ, если рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, чтобы минимизировать риск гипогликемии [5].

### Пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском

Пациенты с СД 2 без установленных ССЗ с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нормоальбуминурией и в возрасте старше 40 лет на момент постановки диагноза относят к группе имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Авторы обращают особое внимание на первичную профилактику осложнений СД в данной группе пациентов [5].

Как упоминалось ранее, данные Cardiovascular Outcomes Trial (CVOT) продемонстрировали кардиопротективные эффекты АР ГПП-1 длительного действия. В исследованиях LEADER и SUSTAIN 6 более чем 80% пациентов имели в анамнезе ССЗ, поэтому нет убедительных данных об эффективности лираглутида и семаглутида в отношении первичной профилактики ССЗ. Однако почти 70% пациентов в исследовании REWIND не имели ССЗ в анамнезе, и было показано, что лечение дулаглутидом снижает частоту MACE на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99,  $p=0,026$ ) [5]. Таким образом, дулаглутид показал эффективность в первичной профилактике осложнений СД 2.

Как и в случае с основополагающими исследованиями АР ГПП-1, у большинства пациентов в EMPA-REG OUTCOME (>99%) и в программе CANVAS (> 60%) ССЗ были установлены на исходном уровне, что затрудняет оценку эффективности этих препаратов в первичной профилактике осложнений ССЗ. Однако в исследовании DECLARE-TIMI 58, в котором изучалась эффективность дапаглифлозина по сравнению с плацебо, показано, что дапаглифлозин был связан с более низким риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН. Таким образом, назначение дапаглифлозина следует рассматривать у пациентов с СД 2 для первичной профилактикой неблагоприятных исходов ХСН [5].

Несмотря на результаты исследований CAROLINA и ADVANCE, которые показали нейтральное влияние на смертность и ССЗ, PCDE не рекомендуют препараты ПСМ в качестве 2-й линии терапии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском из-за высокой частоты развития гипогликемических реакций. В случае необходимости назначения лекарственных средств из данной группы препаратов предпочтительным является гликлазид, который показал самый низкий риск гипогликемии среди ПСМ нового поколения [5].

Для пациентов, не достигших целевых уровней гликемии на других ССП, с целью снижения риска развития

микрососудистых осложнений рекомендована инициация базальной инсулинотерапии. Аналоги базального человеческого инсулина являются предпочтительными среди других препаратов инсулина, поскольку на фоне их применения наблюдается меньшее количество гипогликемий, особенно ночных, и меньшая прибавка массы тела. При неудовлетворительных показателях углеводного обмена на инсулинотерапии, рекомендуется назначение комбинированной терапии инсулином и АР ГПП-1, что в конечном итоге может привести к снижению массы тела пациента. А базисно-болюсный режим инсулинотерапии применяют в качестве крайней меры у пациентов, не достигших целевых показателей на альтернативных режимах терапии [5].

Таким образом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском препаратами выбора являются АР ГПП-1 или иНГЛТ-2. Так как по новой стратификации рисков PCDE молодые пациенты с СД 2 должны быть отнесены в группу «высокого» или «очень высокого» сердечно-сосудистого риска, и у них может быть начата ранняя комбинированная терапия – метформин с АР ГПП-1 или иНГЛТ-2.

### Ожирение и сахарный диабет 2-го типа

Пациенты с СД 2 и ожирением относятся к группе высокого риска ССЗ. PCDE подчеркивают, что практикующим врачам следует учитывать влияние фармакотерапии на массу тела при ведении пациентов с диабетом. Для таких пациентов лучше рассмотреть назначение препаратов, не влияющих или снижающих массу тела, которые могут дополнить стремление пациента к более здоровому образу жизни [5].

В соответствии с руководящими принципами ведущих профессиональных организаций (ADA, EASD, Российская ассоциация эндокринологов – РАЭ) [21–23] предпочтительными ССП для пациентов с СД 2 и ожирением являются АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, которые способствуют снижению массы тела. Таким пациентам рекомендуется избегать применения препаратов, которые приводят к увеличению массы тела: большинство ПСМ, пиоглитазон, глиниды и инсулинотерапия. Если необходимо назначение базального инсулина, по возможности следует рассмотреть комбинацию инсулина с АР ГПП-1 [5, 21–23].

### Пожилые пациенты

При лечении пожилых людей с диабетом следует учитывать неоднородность множественных заболеваний, функциональный и когнитивный статус, условия жизни. Поэтому целевые показатели гликемии должны быть индивидуально подобраны для каждого. Также необходимо минимизировать риск гипогликемии в данной группе пациентов.

Для пожилых пациентов метформин продолжает оставаться терапией 1-й линии. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии следует рассмотреть назначение иДПП-4, которые являются эффективной и более безопасной терапевтической альтернативой для пожилых людей с СД 2 по сравнению с другими ССП [5].

### Обсуждение

Действующие клинические рекомендации по ведению больных СД ведущих профессиональных организаций (ADA, EASD, РАЭ) [21–23] классифицируют пациентов с диабетом на группы «умеренного», «высокого» и «очень высокого» сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, PCDE предлагают ввести новую стратификацию и отказаться от понятия «умеренного риска». С их точки зрения, пациенты, у которых СД 2 развился в возрасте до 40 лет, с увеличением стажа диабета будут иметь все более высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений. И в первую очередь это касается ССЗ, так как имеющиеся у данных пациентов факторы риска (ожирение, дислипидемия, курение, АГ и др.) являются общими для СД и сердечно-сосудистой патологии.

Недавно опубликованные результаты исследования VERIFY продемонстрировали, что раннее назначение комбинированной терапии обеспечивает более значимые долгосрочные преимущества по сравнению с монотерапией метформин. Комбинированная терапия отсрочила время наступления первого макрососудистого события. В данном исследовании проанализирована эффективность сочетания метформина с иДПП-4 (вилдаглиптином). Однако PCDE предположили, что пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском могут получить потенциальную пользу от раннего назначения комбинации метформина с инновационными группами препаратов АР ГПП-1 и иНГЛТ-2, так как представители этих классов ССП доказали в рамках клинических исследований свои кардио- и нефропротективные эффекты.

Эксперты PCDE подчеркивают, что при выборе тактики лечения пациентов с СД 2 следует отдавать предпочтение ССП препаратам, имеющим минимальный риск гипогликемических реакций. Особенно у пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска с установленными АССЗ, так как частота сердечно-сосудистых событий и смертность от всех причин в 2–3 раза выше у пациентов с гипогликемическими состояниями.

### Заключение

Таким образом, в рекомендациях PCDE предлагается новая система стратификации сердечно-сосудистого риска, которая отменяет «низкий риск» или «умеренный риск» и классифицирует в группы более высокого риска ССЗ пациентов моложе 40 лет на момент постановки диагноза СД или тех, у кого в анамнезе есть ССЗ, несколько неконтролируемых сердечно-сосудистых факторов риска (гипертония, гиперлипидемия, ожирение, курение и/или гиподинамия), ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или альбуминурия. Это имеет смысл, поскольку пациенты с СД 2 живут дольше, увеличивается вероятность развития продвинутых стадий микро- и макрососудистых осложнений со всеми вытекающими последствиями. Они предлагают новый подход к лечению СД – «лечить, чтобы смягчить». Делается упор на раннее начало двойной терапии с применением метформина и иНГЛТ-2. PCDE рекомендуют использовать иНГЛТ-2 для лечения пациентов с СД 2 и ХСН или ХБП, а иНГЛТ-2/АР ГПП-1 – для па-



циентов с АССЗ. Для подтверждения преимущества раннего назначения комбинированной терапии метформином с НГЛТ-2 или АР ГПП-1 у пациентов с впервые выявленным СД требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований. Клиницистам рекомендуется отдавать предпочтение средствам, не вызывающим гипогликемии, особенно у пациентов из группы очень вы-

сокого риска с установленным ССЗ. В будущем с получением новых клинических данных возможно будет снова пересмотреть предложенную PCDE стратификацию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

- World Health Organization. Fact sheets about diabetes. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- IDF Diabetes Atlas, 9th edition. 2019. Publisher: International Diabetes Federation, 2019. ISBN: 978-2-930229-87-4. <https://www.diabetesatlas.org>
- Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019; 17: 145. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y
- Wilmot E, Iskandar Idris I. Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (6): 234-44. DOI: 10.1177/2040622314548679
- Seidu S et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diab* 2020. DOI:10.1016/j.pcd.2020.05.004
- Teljeur C, Smith SM, Paul G et al. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract* 2013; 19 (1): 17-22. DOI:10.3109/13814788.2012.714768
- Климентьева Г.И., Курникова И.А., Кузнецова И.А., Афонова Т.М. Сахарный диабет 2-го типа и проблема коморбидной патологии. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 1: 81-4. [Kliment'eva G.I., Kurnikova I.A., Kuznetsova I.A., Afonova T.M. Sakharnyi diabet 2-go tipa i problema komorbidnoi patologii. Kubanskii nauchnyi meditsinskiy vestnik. 2012; 1: 81-4 (in Russian).]
- Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res* 2016; 118 (11): 1723-35. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825
- Damian DJ, Kimaro K, Mselle G et al. Prevalence of overweight and obesity among type 2 diabetic patients attending diabetes clinics in northern Tanzania. *BMC Res Notes* 2017; 10 (1): 515. DOI:10.1186/s13104-017-2861-9
- Alemu H, Hailu W, Adane A. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Factors among Patients with Diabetes in Northwest Ethiopia: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *Current Therapeutic Research* 2020; 92: 100578. DOI:10.1016/j.curtheres.2020.100578
- Kim KS, Park SW, Cho YW, Kim SK. Higher Prevalence and Progression Rate of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2018; 42 (3): 224-32. DOI:10.4093/dmj.2017.0065
- Шамхалова М.Ш., Скляник И.А., Шестакова М.В. Нейропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1. Сахарный диабет. 2020; 23 (1): 56-64. DOI: 10.14341/DM12379 [Shamkhalova M.Sh., Sklyanik I.A., Shestakova M.V. Nevroprotektivnyi potentsial agonistov retseptorov gliukagonopodobnogo peptida 1. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (1): 56-64. DOI: 10.14341/DM12379 (in Russian).]
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkovi dr. Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 (in Russian).]
- Sander D, Sander K, Poppert H. Stroke in Type 2 Diabetes. *British J Diabetes Vasc Disease* 2008; 8: 222-9. DOI:10.1177/1474651408096677
- Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* 2015; 6 (7): 961-9. DOI: 10.4239/wjd.v6i7.961
- Kamil S, Sehested TSG, Carlson N et al. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 – a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 234. DOI: 10.1186/s12872-019-1213-1
- Huifang L, Carlos V, Guiandre J et al. Increased Risk of Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study Using the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* May 2014, 37 (5) 1329-37. DOI: 10.2337/dc13-1953
- Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev* 2017; 3 (1): 52-5. DOI: 10.15420/cfr.2016.20:2
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 (in Russian).]
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S1-202. DOI: 10.2337/dc20-S015
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41 (2): 255-323.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1-212. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. 9th Edition (revised). Sakharnyi diabet. 2019; 22 (S1): 1-212 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: t.y.demidova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623

**Измайлова Марьям Ярагиевна** – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

**Mar'yam Ya. Izmaylova** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: maremizm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1385-0245

**Плахотняя Виктория Михайловна** – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID iD 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RUSPIN: 2060-2501

**Viktoriia M. Plakhotnyaya** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-3826-0935; eLIBRARY.RUSPIN: 2060-2501

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.11.20