Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной неблагоприятных исходов, в том числе смерти, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Последнее десятилетие ознаменовалось появлением препаратов, убедительно продемонстрировавших возможность уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2. Данный обзор посвящен обсуждению одного из представителей арГПП-1 – семаглутида: доказательной базы его применения, кардиопротективных свойств и алгоритмов назначения, соответствующих действующим клиническим рекомендациям.

Ключевые слова Сахарный диабет 2-го типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; семаглутид; SUSTAIN

Для цитирования Kobalava Zh. D., Kokhan E. V. Semaglutide for the Management of type 2 Diabetes: Clinical Evidence, Cardioprotective Effects, and Guidelines. Kardiologiia. 2020;60(9):122–133. [Russian: Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В. Семаглутид в терапии сахарного диабета 2-го типа: доказательная база, кардиопротективные механизмы и клинические рекомендации. Кардиология. 2020;60(9):122–133].

Автор для переписки Кохан Елизавета Васильевна. E-mail: kokhhan@gmail.com

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) остается одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом ССЗ – главная причина развития неблагоприятных исходов, в том числе смерти, у пациентов с СД 2-го типа [1, 2].

При моделировании потерянных лет жизни, ассоциированных с кардиометаболической коморбидностью, было установлено, что наличие СД 2-го типа в возрасте 50 лет уменьшает ожидаемую продолжительность жизни в среднем на 6 лет, а при сочетании в этом возрасте СД 2-го типа и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) аналогичное значение составляет уже 15 лет для женщин и 18 лет для мужчин [3]. При этом давно известно, что контроль уровня глюкозы в крови при СД 2-го типа не коррелирует с уменьшением вероятности развития ССЗ и их осложнений [3, 4]. В связи с этим до недавнего времени терапия пациентов с СД 2-го типа с точки зрения профилактики его осложнений, с одной стороны, предполагала достижение целевого уровня глюкозы в крови с целью профилактики микрососудистых осложнений, а с другой – максимально возможный контроль не имеющих прямую связь с СД 2-го типа факторов риска развития ССЗ: курения, дислипидемии и артериальной гипертонии.

Однако за последнее десятилетие два класса противодиабетических препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) наряду с удовлетворительным контролем гликемии продемонстрировали возможность улучшения сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2-го типа, что стало основанием к разработке принципиально новых подходов к терапии СД 2-го типа [1, 5, 6].

Целью настоящего обзора стало обобщение сведений об одном из представителей класса арГПП-1 – семаглутиде, включая доказательную базу его применения как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ при СД 2-го типа, механизмы кардиопротективного действия, а также варианты включения в терапию арГПП-1, в том числе семаглутида, соответствующие различным клиническим рекомендациям.

Структура и механизм сахароснижающего действия арГПП-1

Предпосылками к созданию арГПП-1 стало открытие в 30-х годах прошлого века инкретинов [глюкозозависимый инсулинотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)] – гормонов желудочно-кишечного тракта, обеспечивающих более 50% связанной с приемом пищи секреции инсулина у здоровых людей [7]. Несколько позже было установлено, что при сохранной биологической функции у пациентов с СД 2-го типа отмечается дефицит ГПП-1, что сделало его привлекательной целью для разработки специфических молекул. Так как нативный ГПП-1 быстро инактивируется (период полураспада 1–2 мин) ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), наибольший клинический интерес привлекали агенты, усиливающие или повторяющие эффекты ГПП-1 [8, 9].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

Разработка арГПП-1, устойчивых к ДПП-4, началась в 80–90-х годах прошлого века, а первым синтетическим арГПП-1, доступным для использования у пациентов с СД 2-го типа, стал эксенатид (2005 г.) [10]. В настоящее время все существующие арГПП-1 можно условно разделить на две группы:

1) аналоги эксендина-4 (эксенатид, эксенатид длительного действия и ликсисенатид) и
2) аналоги ГПП-1 человека: албиглутид (отозван в 2018 г. по экономическим причинам [11]), дулаглутид, лираглутид и семаглутид.

Главным недостатком первой группы является низкая гомологичность нативному ГПП-1, поэтому при их применении могут вырабатываться антитела и/или снижаться терапевтический эффект [12].

Разработанный в 2012 г. семаглутид стал результатом поиска молекулы, превышающей по продолжительности полураспада лираглутид, что обеспечило бы более удобный режим дозирования [13]. Это было достигнуто замещением 1 аминокислоты (аланина на аминоизомасляную кислоту в позиции 8) и удлинением цепочки жирных кислот с С16 до С18. В результате таких изменений семаглутид остался на 94% гомологичен ГПП-1 человека, однако его сродство к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, тогда как сродство к альбумину, напротив, увеличилось в 5,6 раза [14]. Все это обеспечило длительный период полураспада семаглутида 155–183 ч (табл. 1) и сделало возможным более редкий режим приема препарата – 1 раз в неделю [15].

Очевидно, что механизм сахароснижающего действия семаглутида и других арГПП-1 аналогичен таковому нативного пептида и обусловлен взаимодействием с рецепторами ГПП-1, что приводит к индуцированной глюкозой секреции инсулина, ингибированию секреции глюкагона и уменьшению продукции глюкозы в печени. Кроме того, арГПП-1 замедляют опорожнение желудка, снижают аппетит и, возможно, способствуют росту и дифференцировке бета-клеток в поджелудочной железе – все это, хотя и не является прямым гипогликемическим эффектом, в отдаленной перспективе, вероятно, может способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы в крови [16, 17]. Важно, что действие арГПП-1 является глюкозозависимым, в связи с чем для данного класса нехарактерно увеличение риска развития гипогликемических состояний, особенно в отсутствие приема препаратов сульфонилмочевины и инсулина [17].

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики семаглутида [15]

Параметр	Характеристика
Абсорбция	Время достижения максимальной концентрации в крови: 1–3 дня после 1-й дозы
	Время достижения равновесной концентрации: 4–5 нед
	Абсолютная биодоступность: 89%
Распределение	Объем распределения: 12,5 л
	Соединение с белками: >99% с альбумином
Метаболизм	Протеолитическое расщепление пептидной части с последующим бета-окислением боковой цепочки жирных кислот
Элиминация	Клиренс: 0,05 л/ч
	Период полураспада: 155–183 ч
	Путь: кал, моча (3% в неизмененном виде в моче)

Исследовательская программа SUSTAIN

Эффективность и безопасность семаглутида последовательно изучались в серии клинических исследований III фазы, объединенных крупной исследовательской программой SUSTAIN, включившей в общей сложности более 10 тыс. пациентов (табл. 2).

В клинические исследования программы SUSTAIN включались пациенты с СД 2-го типа, у которых уровень HbA_{1c} находился в диапазоне 7–11%. В одном из исследований больные исходно не получали медикаментозную терапию СД 2-го типа, а семаглутид сравнивался с плацебо (SUSTAIN 1 [18]); в других исследованиях пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию и/или инсулин, а препаратами сравнения для семаглутида были плацебо (SUSTAIN 5 [22], SUSTAIN 6 [23], SUSTAIN 9 [26]), ситаглиптин (SUSTAIN 2 [19]), эксенатид длительного действия (SUSTAIN 3 [20]), инсулин гларгин (SUSTAIN 4 [21]), дулаглутид (SUSTAIN 7 [24]), канаглифлозин (SUSTAIN 8 [25]) и лираглутид (SUSTAIN 10 [27]). Кроме того, программа SUSTAIN включила 3 исследования, выполненные в Японии и Китае [28–30], необходимые для регистрации препарата в этих странах, однако их обсуждение находится за рамками данного обзора.

Основанием для одобрения семаглутида для лечения СД 2-го типа Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [31] и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) [32] стали положительные результаты рандомизированных исследований IIIa фазы (SUSTAIN 1–6 [18–23]).

В первых пяти исследованиях (SUSTAIN 1–5 [18–22]) первичной конечной точкой было изменение уровня HbA_{1c} к моменту окончания исследования по сравнению с исходным. Во всех исследованиях независимо от используемой дозы семаглутида (0,5 мг/нед или 1 мг/нед) было продемонстрировано его превосходство (рис. 1). Следует отметить, что подтверждающей вторичной точкой в этих исследованиях было изменение массы тела по сравнению с исходной, которое также оказалось более выраженным в группах семаглутида во всех исследованиях (рис. 2).

Таблица 2. Исследовательская программа SUSTAIN

Фаза	Название	Основные критерии включения	Число участников	Сравниваемые препараты	Первичная конечная точка	Результат по первичной точке
IIIa	SUSTAIN 1 [18]	Пациенты с СД 2-го типа, не получающие медикаментозную терапию (HbA_{1c} 7–10%)	388	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIa	SUSTAIN 2 [19]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин, тиазолидиндионы или и то, и другое (HbA_{1c} 7–10,5%)	1231	Семаглутид и ситаглиптин	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIa	SUSTAIN 3 [20]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие 1–2 ПССП (HbA_{1c} 7–10,5%)	809	Семаглутид и эксенатид длительного действия	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIa	SUSTAIN 4 [21]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин или метформин + препараты сульфонилмочевины (HbA_{1c} 7–10%)	1082	Семаглутид и инсулин гларгин	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIa	SUSTAIN 5 [22]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие базальный инсулин с или без метформина (HbA_{1c} 7–10%)	396	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIa	SUSTAIN 6 [23]	Пациенты с СД 2-го типа + возраст ≥50 лет и ССЗ или возраст ≥60 лет и 1 или более ФР развития ССЗ (HbA_{1c} >7%)	3297	Семаглутид и плацебо	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ (нулевая гипотеза – отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при приеме семаглутида, по сравнению с плацебо)	Риск наступления первичной конечной точки ниже в группе семаглутида
IIIb	SUSTAIN 7 [24]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин (HbA_{1c} 7–10,5%)	1201	Семаглутид и дулаглутид	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIb	SUSTAIN 8 [25]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие метформин (HbA_{1c} 7–10,5%)	788	Семаглутид и канаглифлозин	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIb	SUSTAIN 9 [26]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие иНГЛТ-2 (HbA_{1c} 7–10%)	302	Семаглутид и плацебо	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно
IIIb	SUSTAIN 10 [27]	Пациенты с СД 2-го типа, получающие бигуаниды и/или иНГЛТ-2 (HbA_{1c} 7–11%)	577	Семаглутид и лираглутид	Изменение среднего уровня HbA_{1c} от исходного	В группе семаглутида уровень HbA_{1c} уменьшался более выраженно

СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – фактор риска; ИМ – инфаркт миокарда; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

Ключевым же для одобрения семаглутида стало исследование с жесткими конечными точками – SUSTAIN 6 [23]. В соответствии с опубликованным в 2008 г. FDA [33], а несколько позже EMA [34] требованием, для всех лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения больных СД 2-го типа, обязательной является демонстрация не меньшей (нулевая гипотеза – отсутствие увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при приеме нового препарата, по сравнению с плацебо), чем у плацебо, сердечно-сосудистой безопасности. Исходя из этого, участниками SUSTAIN 6 в отличие от предыдущих исследований стали пациенты, имеющие высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск. Так, ключевыми критериями включения, помимо СД 2-го типа и HbA_{1c} >7%, были возраст ≥50 лет и наличие атеросклеротических ССЗ, хронической сердечной недостаточности (II–III функциональный класс по NYHA) и хронической болезни почек ≥3 стадии или возраст ≥60 лет и наличие хотя бы

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

Рисунок 1. Изменение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным (первичная конечная точка) в исследованиях SUSTAIN 1–5, 7–10

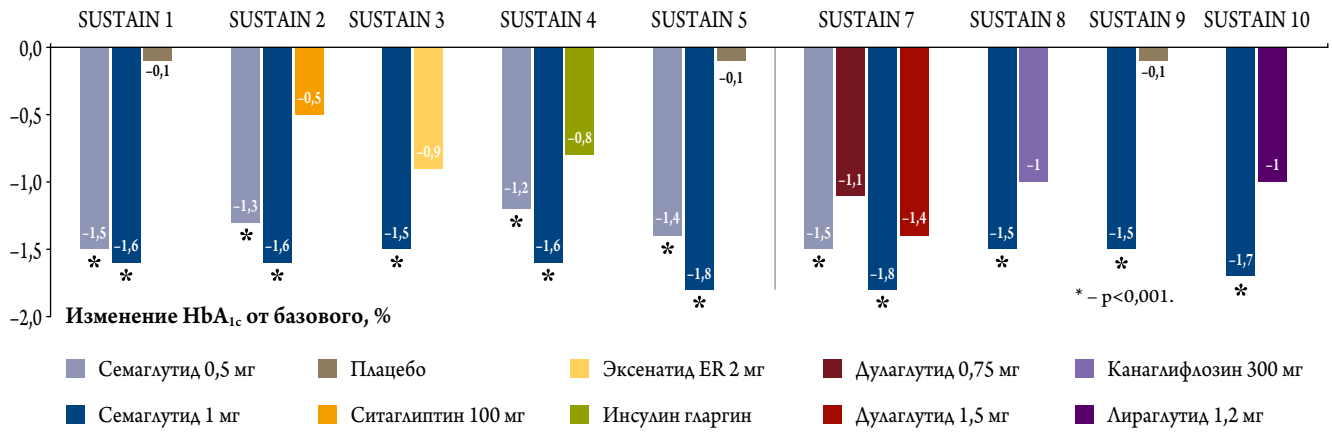
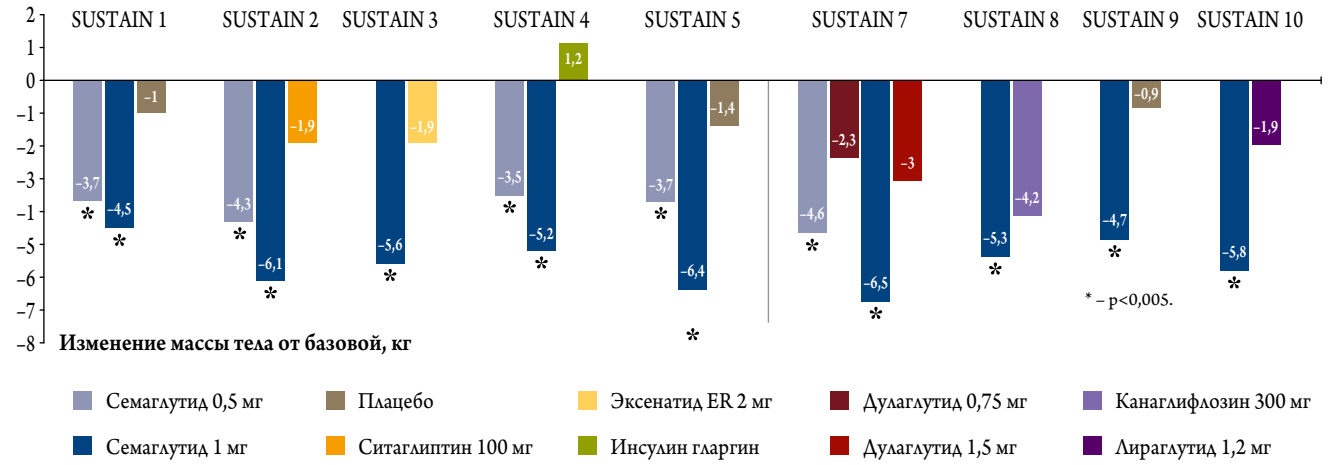


Рисунок 2. Изменение массы тела по сравнению с исходной (вторичная конечная точка) в исследованиях SUSTAIN 1–5, 7–10



одного фактора риска развития ССЗ. В итоге в начале исследования 2735 (83%) пациентов имели диагностированные ССЗ, хроническую болезнь почек или и то, и другое. К концу исследования (средняя продолжительность наблюдения 2,1 года) комбинированная первичная конечная точка, включившая смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт, регистрировалась у 108 из 1648 (6,6%) пациентов из группы семаглутида и у 146 из 1649 (8,9%) пациентов из группы плацебо [отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,58 до 0,95; p<0,001 для нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых событий при приеме семаглутида, в сравнении с плацебо – noninferiority]. Мощность исследования SUSTAIN 6 не была запланирована для проверки гипотезы о превосходстве семаглутида, по сравнению с плацебо (анализ superiority) в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов, однако накопление несколько большего, чем ожидалось, количества конечных точек и, вероятно, эффект семаглутида позволили выявить статистически значимые различия по частоте наступления первичной конечной точки в пользу семаглутида и в этом сравнении (p=0,02). Анализ компонент первичной точки продемонстрировал, что при сопоставимом влиянии терапии на частоту летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,98; 95% ДИ от 0,65 до 1,48; p=0,92), эффект семаглутида достигался преимущественно за счет уменьшения числа нефатальных инсультов (ОР 0,61; 95% ДИ от 0,38 до 0,99; p=0,04) и нефатальных ИМ (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,51 до 1,08; p=0,12). А расчетный показатель числа пациентов, которых необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки в течение 2 лет терапии семаглутидом, составил 45, что можно считать удовлетворительным для сердечно-сосудистых препаратов. Таким образом, результаты исследования SUSTAIN 6 продемонстрировали не только сердечно-сосудистую безопасность семаглутида, но и его эффективность в отношении уменьшения комбинированного показателя, включившего смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт

и нефатальный ИМ. В совокупности с полученными ранее данными из исследований SUSTAIN 1–5 это позволило FDA [31], а затем и EMA [32] одобрить семаглутид как средство для контроля уровня глюкозы в крови в дополнение к диете и физическим упражнениям у пациентов с СД 2-го типа и, что самое важное, в 2020 г. зарегистрировать для семаглутида показание снижения риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа и установленными ССЗ [35]. При этом следует подчеркнуть, что аналогичное показание имеется и в российской инструкции к препарату семаглутид [36].

В аспекте клинического применения семаглутида важными представляются и результаты нескольких исследований IIIb фазы [24–27], проведенных уже после его одобрения.

Так, в исследовании SUSTAIN 7 [24] было выполнено прямое сравнение двух арГПП-1 – семаглутида и дулаглутида у пациентов, не достигших неадекватного контроля уровня глюкозы в крови при терапии метформином. Обе дозы семаглутида (0,5 мг/нед и 1 мг/нед) приводили к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2), чем соответствующие им дозы дулаглутида (0,75 мг/нед и 1,5 мг/нед).

Схожие данные, но уже при сравнении семаглутида и канаглифлозина, были получены в исследовании SUSTAIN 8 [25]. Так, прием семаглутида в дозе 1 мг/нед сопровождался более выраженным уменьшением уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2), чем ежедневный прием 300 мг канаглифлозина.

Далее, исследование SUSTAIN 9 [26] подтвердило эффективность (контроль уровня глюкозы в крови) и безопасность добавления семаглутида к терапии пациентов, не достигших удовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови при приеме иНГЛТ-2 (71,5% участников также получали метформин и 12,9% – препараты сульфонилмочевины).

И, наконец, в исследовании SUSTAIN 10 [27] было выполнено прямое сравнение семаглутида с наиболее часто применяемым в Европе арГПП-1 лираглутидом. Как и в предшествующих работах, в группе семаглутида регистрировалось более выраженное уменьшение уровня HbA_{1c} (см. рис. 1) и массы тела (см. рис. 2) за время исследования.

Безопасность семаглутида

Безусловно, важной частью программы SUSTAIN являлась оценка не только эффективности, но и безопасности семаглутида. Ранее были приведены данные по сердечно-сосудистой безопасности препарата. Обсуждая нежелательные явления, связанные с приемом семаглутида, следует отметить, что, во-первых, частота отмены исследуемого препарата из-за нежелательных явлений в исследованиях SUSTAIN 1–5 [18–22], 7–10 [24–27] была относительно невысокой (5–13%). Семаглутид отменялся чаще, чем плацебо, ситаглиптин, инсулин гларгин и канаглифлозин, однако сопоставимо с другими представителями арГПП-1 – эксенатидом длительного действия и лираглутидом. В исследовании SUSTAIN 6 [23] частота отмены как семаглутида, так и плацебо составляла около 20%, что, по-видимому, объясняется бóльшей длительностью наблюдения за участниками.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом семаглутида, во всех исследованиях были характерные для данного класса препаратов расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота 11–24%, диарея 5–19% и рвота 4–14%). В связи с этим важно отметить, что связанные с приемом арГПП-1 желудочно-кишечные нежелательные реакции нередко проходят со временем, а риск их возникновения ниже при мягком титровании дозы [37].

Частота тяжелой гипогликемии во всех исследованиях не превышала 1–2% в случае, если семаглутид не использовался с инсулином и препаратами сульфонилмочевины. При комбинации с последними тяжелая гипогликемия регистрировалась у 4–10,7% участников.

Отдельно следует остановиться на выявленном в исследовании SUSTAIN 6 [23, 38] увеличении риска развития осложнений диабетической ретинопатии при терапии семаглутидом по сравнению с плацебо (3 и 1,8% соответственно; ОР 1,76; 95% ДИ от 1,11 до 2,78; p=0,02). Точные причины этого остаются неясными. Однако в других исследованиях программы SUSTAIN подобное увеличение риска не обнаруживалось. При этом из указанных исследований исключались пациенты с диабетической ретинопатией, в связи с чем возникло предположение об ухудшении течения уже имеющейся ретинопатии у участников исследования SUSTAIN 6, что было связано с более выраженным и быстрым уменьшением уровня глюкозы в крови в группе семаглутида. Так, среди пациентов, у которых развивались осложнения ретинопатии, 83,5% в группе семаглутида и 82,8% в группе плацебо имели ретинопатию на момент начала исследования [38]. Вероятно, до получения более четких клинических доказательств относительно связи приема семаглутида и диабетической ретинопатии врачи должны быть осведомлены о возможности ухудшения ее течения, связанной, по-видимому, с интенсификацией гипогликемической терапии.

Относительно других осложнений СД 2-го типа следует отметить, что никаких сигналов к их более высокой частоте в группе семаглутида получено не было. Более того, частота вновь возникшей альбуминурии или ее ухудшения, по данным SUSTAIN 6, оказывалась выше в группе плацебо (3,8% в группе семаглутида против 6,1% в группе плацебо; ОР 0,64; 95% ДИ от 0,46 до 0,88; p=0,005).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

Таким образом, обобщая данные, полученные в ходе широкомасштабной исследовательской программы SUSTAIN, можно сделать вывод, что, во-первых, семаглутид превосходит по выраженности сахароснижающего эффекта и уменьшению массы тела ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин), инсулин гларгин, а также другие арГПП-1 (эксенатид длительного действия, дулаглутид, лираглутид) и иНГЛТ-2 (канаглифлозин) и, во-вторых, снижает риск наступления комбинированной конечной точки, включившей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ. При этом прием семаглутида не сопровождается выраженным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии, а наиболее часто регистрируемыми нежелательными эффектами, характерными и для других представителей арГПП-1, были тошнота, диарея и рвота.

Вторичные анализы результатов исследований с агонистами рецепторов ГПП-1

К настоящему времени 4 инъекционных арГПП-1 (семаглутид [23], лираглутид [39], албиглутид [40] и дулаглутид [41], но не эксенатид длительного действия [42] и ликсисенатид [43]) продемонстрировали превосходство по сравнению с плацебо по влиянию на комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ.

Несмотря на имеющиеся недостатки мета-анализов, их выполнение позволяет, с одной стороны, увеличить мощность исследований и гомогенизировать полученные в них результаты, с другой, оценить эффекты терапии в более мелких группах и сделать предположение о возможности генерализации результатов на какую-либо специфическую популяцию, а также нередко выявить неожиданные тенденции, неочевидные в отдельных исследованиях.

Данные исследований с арГПП-1 были объединены в нескольких мета-анализах [44–51]. Некоторые из них включили в том числе исследования с иНГЛТ-2 [48–51]. Все эти мета-анализы подтверждают в среднем 12% снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ) при лечении агонистами ГПП-1 (p<0,001). Кроме того, в мета-анализе S.L. Kristensen и соавт. [44], в группе арГПП-1 отмечалось статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,81 до 0,96; p=0,003) и смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,83 до 0,95; p=0,001), фатального и нефатального инсульта (ОР 0,84; 95% ДИ от 0,76 до 0,93; p<0,001), а также почечных исходов (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,78 до 0,89; p<0,0001). Последнее достигалось преимущественно за счет снижения риска возникновения и усугубления макроальбуминурии (но не прогрессирования снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации). Для уменьшения риска развития фатального и нефатального ИМ при терапии арГПП-1 статистическая значимость была пограничной (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,84 до 1; p=0,043). Наиболее неожиданным результатом этого мета-анализа стало снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе арГПП-1 (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,83 до 0,99; p=0,028) [44]. Следует отметить, что еще несколько мета-анализов также выявили это снижение, тогда как в других оно обнаружено не было [45–51]. По-видимому, такие различия могут быть обусловлены использованием несколько отличающихся статистических методик, и, учитывая отсутствие эффекта в отношении госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в оригинальных рандомизированных исследованиях арГПП-1, к подобной находке следует относиться с большой осторожностью.

Важными представляются 3 мета-анализа, в которых была выполнена попытка оценки эффектов арГПП-1 отдельно в первичной и вторичной профилактике ССЗ [46, 47, 50]. Следует сразу оговориться, что оригинальные рандомизированные исследования препаратов этого класса ввиду небольшого количества пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, а только с факторами риска их развития (17% от всех участников в исследовании SUSTAIN 6), не позволяли получить достоверные результаты в подобном анализе из-за недостаточной мощности. Хотя в исследовании SUSTAIN 6 значение p для взаимодействия полученных результатов в подгруппе пациентов с и без ССЗ составило 0,49, снижение риска наступления первичной конечной точки у последних не достигало статистической значимости (ОР 1; 95% ДИ 0,41–2,46), однако в этой подгруппе произошло всего 7,5% исходов от всех зарегистрированных в исследовании [23]. Возвращаясь к упомянутым мета-анализам, следует отметить, что два из них, оценившие только эффекты терапии арГПП-1 в зависимости от наличия ССЗ, не продемонстрировали статистически значимого снижения риска наступления первичной конечной точки в подгруппе пациентов без ССЗ [46, 50], тогда как в третьем сравнивалось не отдельно наличие эффекта в той или иной подгруппе, а разница в эффектах терапии между группами с ССЗ и без них, и этой разницы обнаружено не было (ОР 1,06; 95% ДИ от 0,85 до 1,34), что авторы предлагают расценивать как сопоставимость эффекта терапии в двух группах [47]. Схожий анализ, однако уже только для семаглутида, был выполнен в работе M. Husain и соавт. [52], объединившей два исследования сердечно-сосудистой безопасности препарата – SUSTAIN 6 [23] и PIONEER 6 (исследование перорального семаглутида) [53]. Как и в предыдущем анализе, различий между эффектами семаглутида в группах с ССЗ и без них обнаружено не было, однако значения ОР для каждой из групп составили 0,75 (95%

ДИ 0,61–0,92) и 0,77 (95% ДИ 0,38–1,57), соответственно, что все же свидетельствует об отсутствии значимого снижения риска наступления первичной конечной точки среди пациентов без ССЗ при терапии семаглутидом. По-видимому, такое «несоответствие» объясняется достаточно широким доверительным интервалом в каждой из подгрупп (с ССЗ и без них), что опять же является косвенным свидетельством недостаточной мощности исследований для оценки подобных эффектов. Таким образом, вопрос о способности арГПП-1 уменьшать частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в первичной профилактике остается открытым. Учитывая, что эффект препаратов этого класса реализуется, по-видимому, преимущественно в профилактике исходов, связанных с атеросклеротическими ССЗ, можно предположить, что для демонстрации возможности первичной профилактики неблагоприятных исходов в большинстве исследований с арГПП-1 не хватало не только участников без ССЗ, но и продолжительности наблюдения за ними. Вместе с тем данные, свидетельствующие о безопасном с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему снижении уровня глюкозы в крови и массы тела без существенного увеличения риска развития гипогликемии, обосновывают применение арГПП-1 с целью улучшения контроля уровня глюкозы в крови независимо от наличия атеросклеротических ССЗ.

Очевидно, что прямое сравнение арГПП-1 с точки зрения их влияния на сердечно-сосудистые исходы и смертность вряд ли будет выполнено. Попытка подобного сравнения по данным опубликованных рандомизированных исследований была выполнена O.M. Alfayez и соавт. [54]. Согласно полученным результатам, пероральный семаглутид превосходил эксенатид длительного действия (ОР 0,47; 95% ДИ от 0,21 до 0,99), дулаглутид (ОР 0,46; 95% ДИ от 0,2 до 0,97), албиглутид (ОР 0,45; 95% ДИ от 0,19 до 0,97) и ликсисенатид (ОР 0,43; 95% ДИ от 0,19 до 0,92), но не инъекционную форму семаглутида (ОР 0,44; 95% ДИ от 0,18 до 1,03) в отношении снижения риска смерти от ССЗ. Влияние препаратов на смертность от всех причин оказывалось сопоставимым, тогда как преимущества в отношении профилактики инсульта и ИМ, возможно, имел инъекционный семаглутид [54]. Безусловно, к полученным результатам следует относиться с большой осторожностью ввиду существенных ограничений, связанных с методами сравнения данных в этом исследовании.

Предполагаемые механизмы кардиопротективных эффектов арГПП-1

Очевидно, что положительное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистую систему не объясняется исключительно их сахароснижающим действием. И если механизмы снижения уровня глюкозы в плазме крови при терапии арГПП-1 представляются весьма понятными, то точное объяснение их кардиопротективных свойств до сих пор отсутствует.

Кривые частоты наступления первичной конечной точки в ключевых исследованиях арГПП-1 расходятся относительно поздно – только после 12–18 мес [23, 39–43], что, по-видимому, свидетельствует об их влиянии по большей части на атеросклеротические ССЗ, а не на осложнения, связанные с сердечной недостаточностью, как это происходило в исследованиях с иНГЛТ-2, когда кривые расходились уже после 2–3 мес терапии [55–57]. Еще одним доводом в пользу преимущественного снижения риска развития атеросклеротических ССЗ являются обсуждавшиеся ранее результаты метаанализов арГПП-1 [44–51]. Кроме того, сопоставимое по срокам расхождение кривых регистрировалось в исследованиях со статинами [58, 59]. Однако как именно реализуется действие арГПП-1 относительно связанных с атеросклерозом событий?

Представляется, что приблизиться к ответу на этот вопрос позволит экспериментальное исследование G. Rakipovski и соавт. [60], продемонстрировавшее, что у мышей с предрасположенностью к атеросклерозу (отсутствие аполипопротеина Е и рецептора липопротеинов низкой плотности) лираглутид и семаглутид уменьшали выраженность атеросклеротического поражения, независимо от уровня холестерина в крови и изменения массы тела. Кроме того, при моделировании острой воспалительной реакции семаглутид уменьшал уровень маркеров системного воспаления [60]. В настоящее время проводится исследование по оценке влияния семаглутида на выраженность прогрессирования атеросклеротического поражения у пациентов с СД 2-го типа. Окончание этого исследования запланировано на 2021 г. [61]. Однако уже сейчас получены данные, косвенно свидетельствующие о возможной воспроизводимости обозначенных выше эффектов у человека. Так, в мета-анализе M. Mazidi и соавт. [62] продемонстрировано, что терапия арГПП-1 уменьшает уровень С-реактивного белка у пациентов с СД 2-го типа [62], тогда как в исследовании M. Rizzo и соавт. [63] терапия лираглутидом сопровождалась уменьшением толщины комплекса интима–медиа у больных с СД 2-го типа и метаболическим синдромом. Причиной последнего, помимо уменьшения выраженности атеросклеротического поражения и воспаления, могут быть свойственные препаратам данного класса легкий вазодилататорный эффект, связанный с высвобождением предсердного натрийуретического пептида, и улучшение функции эндотелия [63].

Следует также отметить, что благоприятные «сосудистые» эффекты арГПП-1 не могут быть объяснены

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

ОЗЕМПИК®

больше пациентов с СД 2 типа достигают целей терапии по сравнению с другими противодиабетическими препаратами*

Единый подход к достижению целей** для пациентов с СД 2 типа:

На 26% снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском***[1-2]

До 79% пациентов достигают снижения HbA_{1c} < 7%[3-10]

До 66% пациентов достигают клинически значимого снижения массы тела****[3-10]**

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ[1]

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа. Оземпик® не показан для лечения ожирения и снижения массы тела. Изменение массы тела было вторичной конечной точкой в клинических исследованиях.

*Снижение HbA_{1c} и массы тела по сравнению с другими противодиабетическими препаратами такими, как Янувия®, Баета® лонг, Трулисити®, Лантус®, Виктоза®, Инвокана®. **Оземпик® позволяет пациентам с СД 2 типа и высоким СС риском достичь целей терапии в снижении HbA1c, массы тела и снижает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений. ***По сравнению с плацебо. ****Клинически значимое снижение веса – снижение веса на >5% от исходного» [Michael D. Jensen et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Circulation. 2014;129:S102–S138]

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оземпик® доступна по ссылке http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22686740-58ed, вход 28.09.2020. **2.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. (SUSTAIN 6). **3.** Sorli C et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(4):251–260. (SUSTAIN 1). **4.** Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):341–354. (SUSTAIN 2). **5.** Ahmann AJ et al. Diabetes Care. 2018;41(2):258-266. (SUSTAIN 3). **6.** Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):355-366. (SUSTAIN 4). **7.** Helena W. Rodbard et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. **8.** Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):275-286. (SUSTAIN 7). **9.** Lingvay I., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019. https://doi.org/10.1016/ S2213-8587(19)30311-0. **10.** Capehorn M.S., et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes Metab (2019), https://doi.org/ 10.1016/j.diabet.2019.101117.

Регистрационный номер: ЛП-005726. **Торговое наименование:** Оземпик®. **Международное непатентованное наименование:** семаглутид. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство – аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). **Код АТХ** A10BJ06. **Показания к применению.** Препарат Оземпик® показан для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами (ПГГП) – метформином, метформином и производными сульфонилмочевины, метформином и/или тиазолидиндионом, у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при проведении предшествующей терапии; комбинированной терапии с инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Оземпик® и метформином. Препарат Оземпик® показан для снижения риска развития больших сердечно-сосудистых событий* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском в качестве дополнения к стандартному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (на основании анализа времени наступления первого большого сердечно-сосудистого события – см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Оценка влияния на ССС»). *большие сердечно-сосудистые события включают: смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ препарата; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия (МЭН) 2 типа; сахарный диабет 1 типа (СД1); диабетический кетоацидоз. Противопоказано применение препарата Оземпик® у следующих групп пациентов и при следующих состояниях/заболеваниях в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности или ограниченным опытом применения: беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; печёночная недостаточность тяжёлой степени; терминальная стадия почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 15 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)). **С осторожностью.** Препарат Оземпик® рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Применение препарата Оземпик® в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Способ применения и дозы.** Препарат Оземпик® применяют 1 раз в неделю в любое время, независимо от приёма пищи. Препарат Оземпик® вводят п/к в живот, бедро или плечо. Препарат Оземпик® нельзя вводить внутривенно и внутримышечно. При необходимости день еженедельного введения можно менять при условии, что интервал времени между двумя инъекциями составляет не менее 3-х дней (> 72 часов). Начальная доза препарата Оземпик® составляет 0,25 мг 1 раз в неделю. После 4 недель применения дозу следует увеличить до 0,5 мг 1 раз в неделю. Для дальнейшего улучшения гликемического контроля после как минимум 4 недель применения дозы 0,5 мг 1 раз в неделю, дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время КИ являлись нарушения со стороны ЖКТ, включая тошноту, диарею и рвоту. **Передозировка.** В случае передозировки рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания.** *Острый панкреатит.* При применении агонистов рецепторов ГПП-1 наблюдались случаи развития острого панкреатита. **Форма выпуска.** Раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл, шприц-ручка 0,25 мг/доза или 0,5 мг/доза №1; шприц-ручка 1 мг/доза №1. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** По рецепту. Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения, за полной информацией обращайтесь к инструкции лекарственного препарата Оземпик®.

RU20OZM00038

novo nordisk®

ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 15, оф. 41
Тел. +7 (495) 956-11-32, факс +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ
OZEMPIC®
ОЗЕМПИК® | СЕМАГЛУТИД

прямым воздействием препаратов на стенку сосуда, ввиду того что в последних отсутствуют рецепторы ГПП-1. Поэтому большинство специалистов предполагают, что в основе этих эффектов лежат упомянутые ранее такие плейотропные свойства арГПП-1, как уменьшение воспаления, улучшение функции эндотелия, восстановление баланса инсулин/глюкагон, рост и дифференцировка бета-клеток в поджелудочной железе, нефропротективное действие, уменьшение продукции глюкозы в печени, благоприятное влияние на липидный состав крови, снижение массы тела, улучшение контроля уровня глюкозы в крови и снижение артериального давления [16, 17]. При этом следует еще раз подчеркнуть, что семаглутид демонстрировал более выраженное снижение уровня HbA_{1c} и лучший контроль уровня глюкозы в крови, а также более выраженное снижение массы тела не только по сравнению с другими арГПП-1, но и с другими классами сахароснижающих препаратов [18–22, 24–27].

Обсуждая гемодинамические эффекты арГПП-1, необходимо отметить, что препараты этого класса демонстрировали небольшое, но статистически значимое и воспроизводимое снижение уровня систолического артериального давления [64, 65]. Так, для семаглутида оно составляло 2,4–5,1 и 2,7–7,3 мм рт. ст. для доз 0,5 мг/нед и 1 мг/нед соответственно. Однако следует также упомянуть хотя опять же небольшое, но воспроизводимое увеличение частоты сердечных сокращений при терапии арГПП-1, составившее 1–4 уд/мин для семаглутида в программе SUSTAIN [66]. Это, по мнению некоторых специалистов, может быть одним из факторов, ограничивающих положительное влияние препаратов данного класса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса [64]. Ввиду малого числа пациентов с сердечной недостаточностью в исследованиях с арГПП-1, целесообразность их приема в этой подгруппе пациентов с точки зрения снижения риска развития осложнений ССЗ остается неопределенной.

Подводя итог изложенному, можно сделать вывод, что четкое объяснение кардиопротективного действия арГПП-1 отсутствует. Однако очевидны их благоприятные плейотропные эффекты, реализующиеся, прежде всего, в снижении риска развития атеросклеротических ССЗ. Это, во-первых, определяет целесообразность приема препаратов этого класса пациентами с СД 2-го типа и очень высоким риском развития атеросклеротических ССЗ, во-вторых, актуализирует исследование кардиопротективных эффектов препаратов этого класса у пациентов без СД 2-го типа, но имеющих атеросклеротические ССЗ в анамнезе и, в-третьих, ввиду, по-видимому, разных, но комплементарных благоприятных кардиопротективных свойств, позволяет надеяться на возможность дополнительного улучшения прогноза при комбинированном приеме арГПП-1 и иНГЛТ-2. Однако последнее является лишь предположением и нуждается в подтверждении в специально спланированных проспективных исследованиях.

Клинические рекомендации

Результаты исследований, продемонстрировавших снижение риска развития ССЗ при терапии арГПП-1, отражены в ряде клинических рекомендаций.

Так, в вышедших в 2019 г. рекомендациях по СД, преддиабету и ССЗ, выпущенных совместно Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению СД [1], у пациентов с известными атеросклеротическими ССЗ или высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском в качестве терапии первой линии с целью снижения риска развития ССО рекомендуется (класс рекомендации IA) отдавать предпочтение арГПП-1 (семаглутиду, лираглутиду, дулаглутиду) и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозину, канаглифлозину, дапаглифлозину). Таким образом, впервые несколько пошатнулись позиции метформина, назначение которого в этой подгруппе пациентов в начале терапии также возможно, однако менее предпочтительно (класс рекомендации IIa). В случае если пациент уже принимает метформин, однако имеет установленное атеросклеротическое ССЗ или высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск, независимо от уровня HbA_{1c} к терапии рекомендуется добавить арГПП-1 и/или иНГЛТ-2.

Несколько более консервативными оказались американские эксперты. Так, в стандартах по оказанию помощи больным СД Американской ассоциации диабета, опубликованных в 2020 г. [6], метформин обозначен как препарат первой линии независимо от сердечно-сосудистого риска пациентов с СД 2-го типа. Однако отмечается, что у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким риском их развития (возраст ≥55 лет, стеноз коронарной артерии или артерий нижних конечностей >50%, гипертрофия левого желудочка) независимо от достигнутого уровня HbA_{1c} следует рассмотреть добавление к терапии арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) или (менее предпочтительно) иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин). Следует отметить, что подобный подход полностью соответствует стратегии, протестированной в рандомизированных клинических исследованиях (назначение арГПП-1 и иНГЛТ-2 в дополнение к метформину).

В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (выпуск 9, 2019 г.) [67] в схеме назначения сахароснижающей терапии больным СД 2-го типа величина сердечно-сосудистого риска не обозначена как критерий, склоняющий врача к выбору той или иной стратегии. Однако в тексте документа отмечено, что арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид)

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

эффективны во вторичной профилактике у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, и, возможно, эффективны при первичной профилактике у лиц с факторами риска развития ССЗ. Именно у этих групп пациентов, а также больных с ожирением, хронической болезнью почек I–IIIa стадий и частыми эпизодами гипогликемии арГПП-1 являются одним из рекомендованных классов препаратов, которым следует отдавать предпочтение при персонализации сахароснижающей терапии.

Кроме того, во всех упомянутых рекомендациях отмечено, что арГПП-1 могут быть добавлены к терапии на любом этапе независимо от риска развития ССЗ при нецелевом уровне HbA_{1c}.

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти больных сахарным диабетом 2-го типа. В ходе выполнения серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была продемонстрирована возможность не только эффективного контроля уровня глюкозы в крови и снижения массы тела, но и уменьшения риска развития таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, что, по-видимому, обусловлено плейотропными кардиопротективными эффектами препарата.

Результаты исследований семаглутида, а также других агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 нашли отражение в различных клинических рекомендациях, в которых назначение препаратов этого класса с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется пациентам, имеющим высокий/очень высокий риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от уровня гликированного гемоглобина. В российской инструкции к препарату семаглутид (Оземпик®, компания «Ново Нордиск», Дания) в качестве отдельного показания выделено снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

Конфликт интересов

Статья публикуется при поддержке компании «Ново Нордиск».

Статья поступила 12.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
2. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA. 2015;314(1):52–60. DOI: 10.1001/jama.2015.7008
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(24):2545–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
4. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(24):2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
5. Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. Kardiologiia. 2018;58(1):53–65. [Russian: Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. Кардиология. 2018;58(1):53-65]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10082
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S98–110. DOI: 10.2337/dc20-S009
7. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? Diabetologia. 2011;54(1):10–8. DOI: 10.1007/s00125-010-1896-4
8. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. The Lancet. 2006;368(9548):1696–705. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
9. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metabolism. 2006;3(3):153–65. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.01.004
10. White JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. Diabetes Spectrum. 2014;27(2):82–6. DOI: 10.2337/diaspect.27.2.82
11. Honigberg MC, Chang L-S, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. JAMA Cardiology. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1966
12. Lovshin JA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Class Update for Treating Type 2 Diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2017;41(5):524–35. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.08.242
13. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. Journal of Medicinal Chemistry. 2015;58(18):7370–80. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726
14. European Medicines Agency. Ozempic: summary of product characteristics. Av. at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf.
15. OZEMPIC® (semaglutide) injection, for subcutaneous use. Av. at: https://www.novo-pi.com/ozempic.pdf.
16. Joly E, Prentki M, Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. Diabetologia. 2004;47(5):806–15. DOI: 10.1007/s00125-004-1379-6
17. Bajaj HS, Al-Jabri B, Verma S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular protection in type 2 diabetes: a pathophysiology-based review of clinical implications. Current Opinion in Cardiology. 2018;33(6):665–75. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000562
18. Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multina-

tional, multicentre phase 3a trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(4):251–60. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
19. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):341–54. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
20. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018;41(2):258–66. DOI: 10.2337/dc17-0417
21. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(5):355–66. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
22. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, de la Rosa R, Rose L, Sugimoto D et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(6):2291–301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
24. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navaria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018;6(4):275–86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
25. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(11):834–44. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
26. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(5):356–67. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X
27. Capehorn MS, Catarig A-M, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). Diabetes & Metabolism. 2020;46(2):100–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
28. Ji L, Xiaolin D, Eliaschewitz F, Li Y, Li Y, Lim S et al. 961-P: Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide vs. Once-Daily Sitagliptin as Add-On to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN China MRCT): A 30-Week Double-Blind, Phase 3a, Randomised Trial. Diabetes. 2020;69(Suppl 1):961-P. DOI: 10.2337/db20-961-P
29. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in J apanese people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(2):378–88. DOI: 10.1111/dom.13082
30. Kaku K, Yamada Y, Watada H, Abiko A, Nishida T, Zacho J et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(5):1202–12. DOI: 10.1111/dom.13218
31. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Semaglutide subcutaneousonce-weekly. Treatment to Improve Glycemic Controlin Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. NDA 209637. Briefing Document. 2017. [Av. at: https://www.fda.gov/media/108311/download]
32. European Medicines Agency. Ozempic. Av. at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic.
33. FDA. Guidance for industry diabetes mellitus - evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring: FDA. 2008;1–8. [Av at: https://mafiadoc.com/diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new_59bdc9271723ddb43cd4314e.html]
34. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: EMA. 2012;1–28. [Av at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf]
35. Novo Nordisk US. FDA approves Ozempic® for cardiovascular risk reduction in adults with type 2 diabetes and known heart disease, updates Rybelsus® label. Av. at: https://www.novonordisk-us.com/media/news-releases.html?122981.
36. State Register of Medicines. Ozempic® – instruction for use. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2a7e7ca-f35e-41bb-9713-46fac75fc4cf&t=. [Russian: Государственный Реестр Лекарственных Средств. Оземпик® – инструкция по применению. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2a7e7ca-f35e-41bb-9713-46fac75fc4cf&t=]
37. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy. 2019;10(1):5–19. DOI: 10.1007/s13300-018-0535-9
38. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(4):889–97. DOI: 10.1111/dom.13172
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
40. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2018;392(10157):1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
41. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
43. 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. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
44. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019;7(10):776–85. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
45. Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology. 2020;204748732090363. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/2047487320903638
46. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1274

and subgroup analysis of randomized controlled trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020;22(2):203–11. DOI: 10.1111/dom.13888
47. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2020;ehaa082. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa082
48. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. Diabetic Medicine. 2019;36(4):444–52. DOI: 10.1111/dme.13898
49. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. Diabetes Research and Clinical Practice. 2019;150:8–16. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.014
50. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. Circulation. 2019;139(17):2022–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
51. Fei Y, Tsoi M-F, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2019;18(1):112. DOI: 10.1186/s12933-019-0916-z
52. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sørrig R, Treppendahl MB et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2020;22(3):442–51. DOI: 10.1111/dom.13955
53. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;381(9):841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118
54. Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS, Almutairi AR, Al Yami MS. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. Cardiovascular Diabetology. 2020;19(1):96. DOI: 10.1186/s12933-020-01070-z
55. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
57. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
58. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2003;361(9364):1149–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine. 1995;333(20):1301–8. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
60. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE–/– and LDLr–/– Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. JACC: Basic to Translational Science. 2018;3(6):844–57. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004
61. Hamal S, Cherukuri L, Shaikh K, Kinninger A, Doshi J, Birudaraju D et al. Effect of semaglutide on coronary atherosclerosis progression in patients with type II diabetes: rationale and design of the semaglutide treatment on coronary progression trial. Coronary Artery Disease. 2020;31(3):306–14. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000830
62. Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Ferns GA. Treatment with GLP1 receptor agonists reduce serum CRP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Diabetes and its Complications. 2017;31(7):1237–42. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.022
63. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. Cardiovascular Diabetology. 2016;15(1):162. DOI: 10.1186/s12933-016-0480-8
64. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The Changing Landscape of Diabetes Therapy for Cardiovascular Risk Reduction. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(15):1856–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.071
65. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(16):1956–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.056
66. Chudleigh RA, Bain SC. Semaglutide injection for the treatment of adults with type 2 diabetes. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2020;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/17512433.2020.1776108
67. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(S1):216. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-144]. DOI: 10.14341/DM221S1