

Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины

А.М. Мкртумян^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>, vagrashot@mail.ru

Л.В. Егшатын^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

В ряду пандемий хронических неинфекционных заболеваний особое место занимает сахарный диабет 2-го типа (СД2), демонстрирующий стремительную распространенность. Во многих странах СД2 является социально значимым заболеванием. По скромным данным, численность пациентов с СД2 в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза. Еще более тревожным является факт наличия более 250 млн людей с недиагностированным СД2 и более 300 млн с преддиабетом. Согласно неутешительным прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. СД будет страдать около 693 млн человек. Сложная и многогранная природа СД2 предполагает дальнейшее погружение в ее изучение и поиск лекарственных средств своевременного воздействия на патогенетические звенья его развития. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД2, а сам диабет является значительным независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта и смерти от других сосудистых причин. В статье обсуждается актуальная проблема современного здравоохранения – снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 одним из представителей нового класса сахароснижающих препаратов (экзогенно вводимый агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 – арГПП-1) семаглутидом. Авторами рассматриваются основные результаты клинической программы SUSTAIN и приоритетного назначения семаглутида в качестве препарата первой линии пациентам с СД2 с очень высоким сердечно-сосудистым риском, обозначенного в новых европейских рекомендациях, с целью получения дополнительных преимуществ в отношении жизненного прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, семаглутид, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, сердечно-сосудистые осложнения, клиническая программа SUSTAIN

Для цитирования: Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Эффективность семаглутида в свете доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2023;17(6):264–273. <https://doi.org/10.21518/ms2022-010>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of semaglutide: an evidence-based review

Ashot M. Mkrtumyan^{1,2,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>, vagrashot@mail.ru

Lilit V. Egshatyan^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>, lilit.egshatyan@yandex.ru

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) dominates the chronic non-communicable disease pandemics by its exceptionally rapid expansion into communities all over the world. In many countries diabetes is a socially significant disease. According to the data over the past decade, the number of people with T2DM has more than doubled globally. Equally disturbing is the fact that there are more than 250 million people with undiagnosed T2DM and more than 300 million with prediabetes. For 2045, it was estimated by the International Diabetes Federation that 693 million people will have diabetes. T2DM is a disorder of complex nature that urges further dedicated studies and ingenuity in the search for novel therapeutic approaches and on the pathogenetic links of disease. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in people with T2DM, and diabetes itself confers a substantial independent risk of coronary heart disease, stroke, and death from other vascular causes. The article discusses an urgent challenge of modern healthcare – the role of new class of sugar-lowering drugs (exogenously administered glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP-1)) semaglutide in reducing the risk of developing cardiovascular complications. The authors paid attention to the main results of SUSTAIN clinical program and use as initial treatment for patients with T2DM with very high risk indicated in the new European guidelines with a view to get additional advantages in terms of life prognosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, semaglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular complications, SUSTAIN clinical program

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной и эпидемиологической угрозой для здоровья как человека, так и общества в целом. Весьма неутешительны темпы роста распространенности СД, которые приобрели масштаб пандемии во многих развивающихся и большинстве развитых стран. В 2019 г. в мире насчитывалось уже более 463 млн человек с СД, и в основном за счет роста числа пациентов с СД². Внушает тревогу также тот факт, что в последнее время СД сильно помолодел. По данным последнего выпуска атласа Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), 3 из 4 человек, страдающих СД, находятся в трудоспособном возрасте от 20 до 64 лет. Ситуация в России по эпидемиологическим показателям распространенности СД и смертности от осложнений соответствует данным в экономически развитых странах. По данным национального широкомасштабного эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, в России насчитывается около 6 млн пациентов с СД² [1]. По данным базы данных регистра СД, включающей 84 региона РФ, общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 – 5,5% (265,4 тыс.), СД2 – 92,5% (4,43 млн), другие типы СД – 2,0% (99,3 тыс.) [2]. Согласно прогнозам экспертов IDF, уровень заболеваемости к 2045 г. увеличится до 693 млн человек в возрасте от 18 до 99 лет, или 629 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет².

Результаты фундаментальных исследований, к примеру Diabetes Control and Complication Trial, привели к тому, что длительное время терапевтическая тактика при СД с целью профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений рассматривалась исключительно с позиции просто контроля показателей гликемии [3]. В этом плане 2015 г. стал точкой отсчета новой эры в лечении СД – важным стало исключение негативного влияния сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые риски. Произошла смена глюкозоцентрической стратегии в терапии СД, намного расширились терапевтические горизонты, и фокус сместился в сторону управления рисками сердечно-сосудистых событий и смертности в этой когорте пациентов. Во всем мире стартовали крупномасштабные долгосрочные клинические исследования по сердечно-сосудистой безопасности новых молекул сахароснижающих препаратов.

Необходимость в принятии экстренных мер для борьбы с СД, разработки национальных стратегий его профилактики и лечения привели к существенному прогрессу

в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития СД2. В современной литературе активно обсуждается не только инсулинорезистентность и относительная или абсолютная недостаточность инсулина, но также влияние инкретиновой недостаточности и микробиоты кишечника на нарушения углеводного обмена.

Снижение инкретинового эффекта и, как следствие, увеличение показателей глюкозы в крови стали толчком для создания новой группы сахароснижающих препаратов – ингибиторов фермента дипептидилпептидазы-4 для продления периода полужизни эндогенного глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), имитирующих эффекты эндогенного инкретина.

При нарушениях углеводного обмена инсулинорезистентность, увеличение свободных жирных кислот, окислительный стресс и гипергликемия вызывают молекулярные изменения, приводящие к эндотелиальной дисфункции, которая служит одним из основных пусковых факторов развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Результаты доклинических и клинических исследований по сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1 показали широкий спектр кардиопротективных эффектов у этого класса сахароснижающих препаратов. Показано, что у пациентов с СД2 терапия арГПП-1 приводит к снижению уровня ингибитора активатора плазминогена-1, усиливает супрессивный эффект на активацию ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимую экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, также ингибирует экспрессию фактора некроза опухоли альфа и молекул клеточной адгезии (VCAM-1, E-селектин, ICAM-1), снижает уровень интерлейкина-1b (ИЛ-1b) и кластера дифференциации 163 (CD163), что приводит к кардиопротективному и противовоспалительному действию [5, 6]. Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 обнаружены также в сердце, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему, воздействуя на которые арГПП-1 улучшают функцию сердечной мышцы, стимулируют вазодилатацию, снижают интенсивность процессов апоптоза, улучшают поступление глюкозы в кардиомиоциты, улучшают функции желудочков после острой ишемии миокарда или в случае дилатационной кардиомиопатии. Продemonстрировано, что немаловажная роль в этих процессах играет модуляция жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой данная жировая ткань приобретает фенотип бурой и ослабляет местное хроническое воспаление и атерогенез [7, 8].

Международные и национальные алгоритмы по лечению СД2 постоянно обновляются в связи с внедрением в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов и их представителей, также с появлением новых показаний к их использованию.

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf.

² International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017. Available at: www.idf.org/diabetesatlas.

АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 СЕМАГЛУТИД

Глюкагоноподобный пептид 1 занимает центральное место среди инкритинов. Обладая рядом преимуществ (усиление глюкозозависимой активности β -клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, низкий риск гипогликемии, подавление повышенной секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка и подавление аппетита, способность контролировать массу тела), арГПП-1 заняли достойное место в сахароснижающей терапии СД2 [9]. Эндогенный ГПП-1, как и все пептидные гормоны, имеет очень короткий период полувыведения и оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрой деградации и потери инсулинотропного действия под влиянием сериновой протеазы – фермента дипептидил-пептидазы-4 (ДПП-4). Изучение арГПП-1, устойчивых к ферменту ДПП-4, началось еще в 80–90-х гг. прошлого века, а первый синтетический арГПП-1, доступный для лечения СД2, появился только в 2005 г. [10]. Поиск молекулы, превышающей по продолжительности полураспада лираглутид, привел к созданию препарата семаглутид в 2012 г. [11]. Семаглутид относится к аналогам нативного человеческого ГПП-1 и обладает достаточно высокой (94%) степенью структурной гомологии к нему. Увеличение длительности действия препарата (период полураспада примерно 155–183 ч) и возможность его введения один раз в неделю были достигнуты в результате ряда изменений: замещения одной аминокислоты (аланин на α -аминоизомасляную кислоту в положении 8) и удлинения цепочки жирных кислот с C16 до C18³. В результате этих модификаций сродство семаглутида к рецептору ГПП-1 снизилось в 3 раза по сравнению с лираглутидом, а к альбумину увеличилось в 5,6 раза [11]. Связывание семаглутида с альбумином является основным механизмом, пролонгирующим действие препарата, приводящим к снижению выведения его почками и защите от метаболического распада.

Эффективность и безопасность семаглутида для подкожного применения последовательно изучались в серии клинических программ SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), включившей 10 клинических исследований III фазы и более 10 тыс. пациентов с СД2 (рис. 1) [12–22].

САХАРОСНИЖАЮЩИЙ ЭФФЕКТ СЕМАГЛУТИДА

В 9 из 10 исследований III фазы клинической программы SUSTAIN (1–5 и 7–10) первичной конечной точкой было изменение среднего уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от исходного показателя [12–21], а в исследовании SUSTAIN-6 [17] были более жесткие первичные конечные точки – сердечно-сосудистая безопасность препарата.

■ SUSTAIN-1 [12]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в течение

30 нед. у 388 пациентов с СД2, ранее не получавших медикаментозного лечения (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-2 [13]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с ситаглиптином 1 раз в день в качестве дополнения к метформину и/или тиазолидиндионом в течение 56 нед. у 1 231 пациента с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-3 [14, 18]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с 2,0 мг эксенатида 1 раз в день в качестве дополнения к одному-двум пероральным сахароснижающим препаратам в течение 56 нед. у 813 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-4 [15]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с инсулином гларгин 1 раз в день в качестве дополнения к метформину (возможно в комбинации с производным сульфонилмочевины) в течение 30 нед. у 1 089 пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-5 [16]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в качестве дополнения к базальному инсулину или базальному инсулину в комбинации с метформином в течение 30 нед. у 397 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-7 [18]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с дулаглутидом (0,75 или 1,5 мг/нед) в качестве дополнения к метформину в течение 40 нед. у 1 202 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-8 [19]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с канаглифлозином 300 мг 1 раз в день в качестве дополнения к метформину в течение 52 нед. у 788 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10,5%).

■ SUSTAIN-9 [20]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с плацебо в качестве дополнения к ингибиторам натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (иНГТ2) в течение 30 нед. у 302 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

■ SUSTAIN-10 [21]: исследование эффективности и безопасности семаглутида по сравнению с лираглутидом в качестве дополнения к метформину (возможно в комбинации с иНГЛТ-2) в течение 30 нед. у 577 пациентов с СД2 (HbA1c 7–10%).

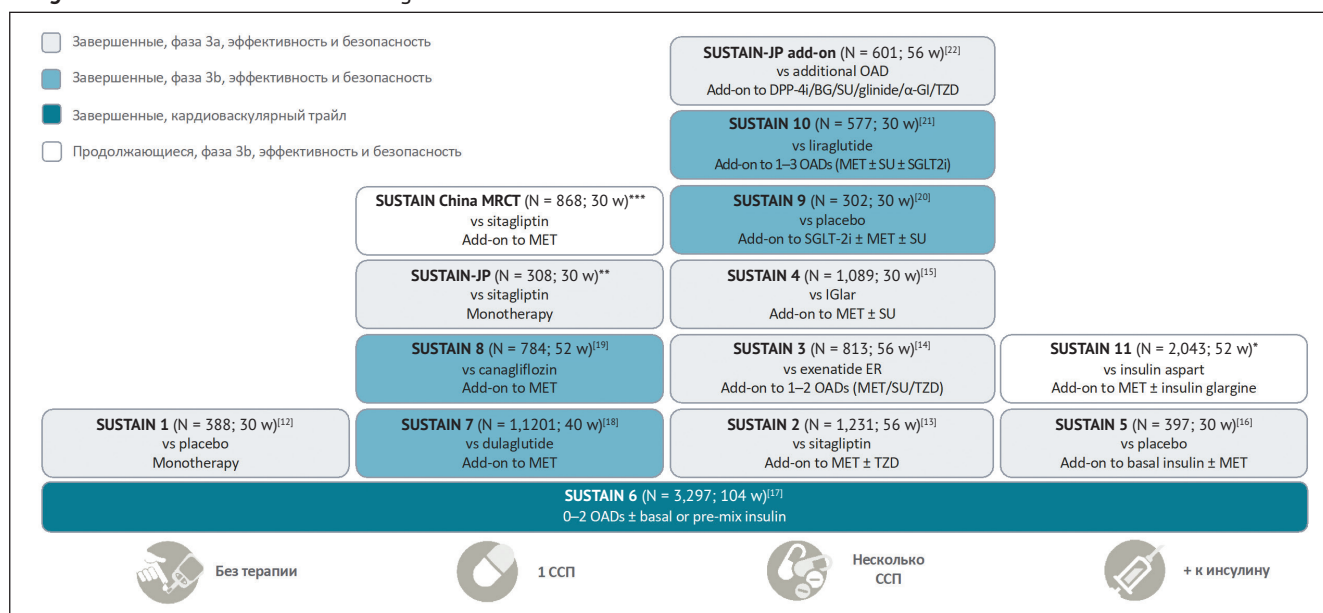
Во всех исследованиях независимо от используемой дозы семаглутида (0,5 или 1,0 мг/нед) было продемонстрировано его превосходство и более выраженное снижение уровня HbA1c от исходного (рис. 2).

Вторичной конечной точкой было изменение массы тела пациентов по сравнению с исходной, которое также оказалось значительным в группах семаглутида ($p < 0,0001$). К концу всех этих исследований на фоне терапии семаглутидом значительное количество пациентов с СД2 достигли целевых значений HbA1c и снизили массу тела. В группе семаглутида на дозе 0,5 мг/нед 66% и на дозе 1,0 мг/нед 74% пациентов достигли комбинированной конечной точки (HbA1c $< 7,0\%$ без развития тяжелой гипогликемии и увеличения массы тела) (рис. 3).

Помимо достижения целевых значений углеводного обмена, положительный эффект семаглутида на массу тела приводил к широкому спектру гемодинамических и

³ European Medicines Agency. Ozempic: summary of product characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.

Рисунок 1. Программа клинических исследований SUSTAIN
Figure 1. SUSTAIN Clinical Trials Program



Примечание. α-GI, α-glucosidase inhibitor; BG, biguanide; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; exenatide ER, exenatide extended release; IGLar, insulin glargine; JP, Japan; MET, metformin; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinediones; w, weeks. * A Research Study to Compare Semaglutide to Insulin Aspart, When Taken Together With Metformin and Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 11) NCT03689374. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689374>. Accessed March 2019. ** A Research Study to Compare Semaglutide to Insulin Aspart, When Taken Together With Metformin and Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 11). NCT03689374. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689374>. Accessed March 2019. *** Efficacy and safety of semaglutide once-weekly versus sitagliptin once-daily as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes ClinicalTrials.gov. SUSTAIN – CHINA MRCT [NN9535-4114]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061214>. Accessed March 2019. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. 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, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahren B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., 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):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., 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-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>. 18. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 19. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W. 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;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0). 20. Zinman B., Bhoosekar 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 21. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janes A., Price H.C., 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 Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>. 22. Kaku K., Yamada Y., Watada H., Abiko A., Nishida T., Zacho J., Kiyosue A. 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 Obes Metab.* 2018;20(5):1202–1212. <https://doi.org/10.1111/dom.13218>.

метаболических плейотропных эффектов (улучшение липидных показателей, уровня артериального давления и т. д.).

Риск развития гипогликемии, как при применении других арГПП-1, в группах семаглутида был низким. Доля пациентов с тяжелыми или подтвержденными измерением гипогликемиями (менее 3,1 ммоль/л) в группе семаглутида не отличалась от групп плацебо, ситаглиптина, эксенатида, дулаглутида и канаглифлозина. При сравнении с инсулином гларгин процент эпизодов гипогликемий в группе семаглутида был ниже, чем в группе инсулина, и большинство эпизодов в обеих группах были связаны с одновременным приемом препаратов из группы сульфонилмочевины.

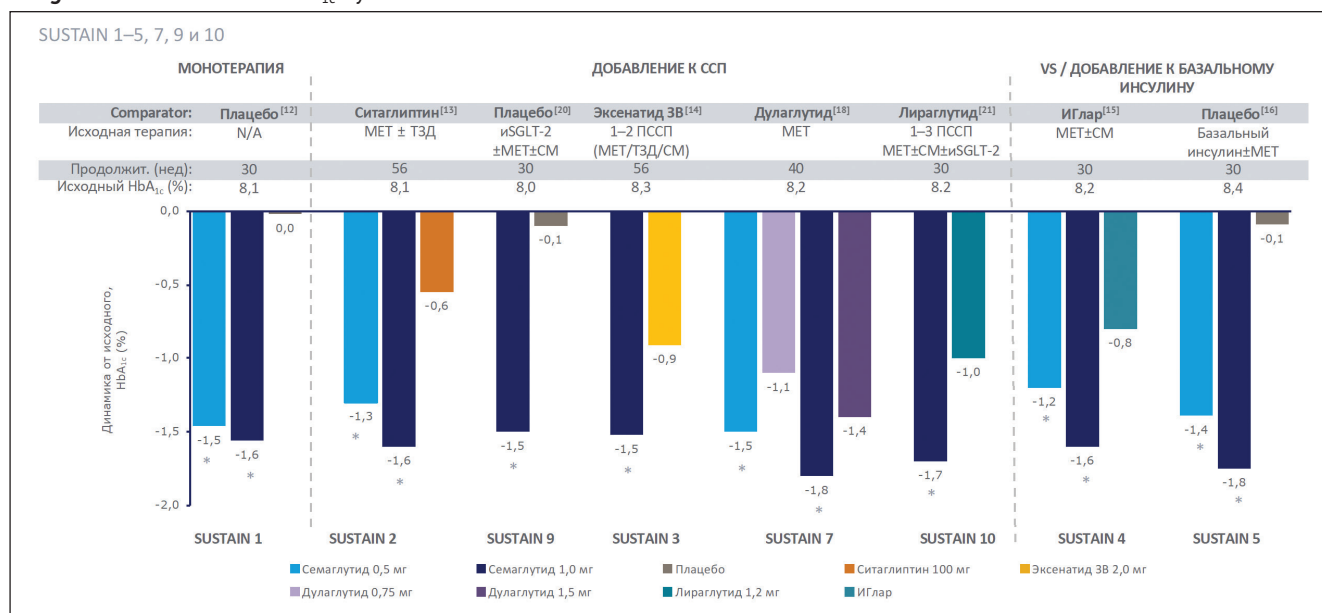
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА

Появление нежелательных эффектов некоторых гипогликемических препаратов, в т. ч. сердечно-сосудистых, привело к тому, что Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых

продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (Food and Drug Administration, FDA), ввела новые беспрецедентные требования к доказательной базе по безопасности всех гипогликемических препаратов. С 2008 г. по требованию FDA и EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств) все новые сахароснижающие молекулы должны пройти исследования по сердечно-сосудистой безопасности. Исследования разрабатываются с критерием включения пациентов, отражающим повышенный риск сердечно-сосудистых событий [23].

Также эти исследования планируются с комбинированной первичной жесткой конечной точкой из 3 основных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или первое появление нефатального инфаркта миокарда либо нефатального инсульта, также можно включить госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, реваскуляризацию и другие конечные точки.

● Рисунок 2. Программа SUSTAIN: динамика HbA_{1c}
 ● Figure 2. SUSTAIN Trial: HbA_{1c} dynamics



Примечание. * $p < 0,0001$ vs comparator. Dur, duration; exenatide ER, exenatide extended release; Iglar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, week. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. 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, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahren B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., 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):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletti 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 sulphonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 18. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 21. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., 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 Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Алгоритмы терапии СД2 регулярно обновляются в связи с внедрением в клиническую практику как новых препаратов, так и показаний к их использованию. В настоящее время сердечно-сосудистая безопасность установлена для трех классов сахароснижающих препаратов: ингибиторов ДПП-4, иНГЛТ2 и арГПП-1. Среди этих классов абсолютными лидерами являются класс иНГЛТ2 и арГПП-1, однако механизмы их кардио- и вазопротективности отличаются. В руководстве Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца выделяется преимущественное действие класса арГПП-1 в отношении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как иНГЛТ-2 влияют на хроническую сердечную недостаточность у пациентов с СД2 [24]. Представители класса арГПП-1, как было показано в метаанализе пяти клинических исследований, не влияя на риск развития сердечной недостаточности, существенно снижают показатель MACE на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,84–0,94; $p < 0,001$), нефатального инфаркта миокарда – на 9% (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98; $p = 0,012$), нефатального инсульта – на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,97; $p = 0,012$), смерти от сердечно-сосудистых причин – на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96; $p = 0,004$) [25]. Эффективность в профилактике развития атеросклеротических ССЗ продемонстрировали только некоторые представители класса арГПП-1: лираглутид, дулаглутид, семаглутид.

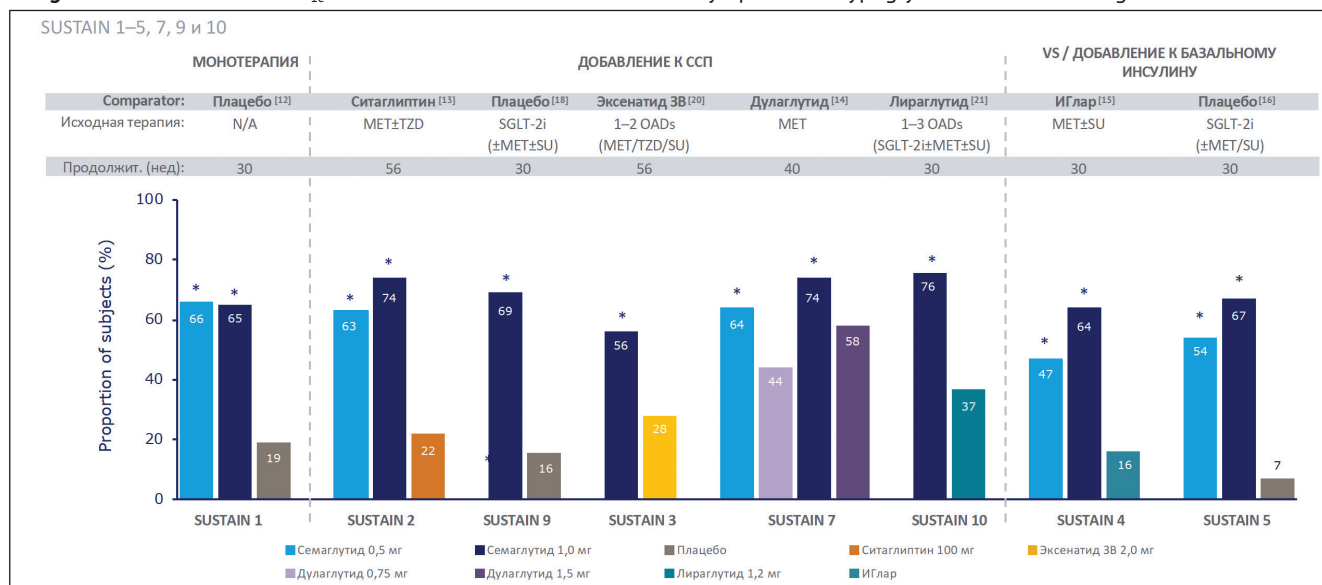
Несмотря на высокое положение представителей современных классов сахароснижающих препаратов в консенсусных рекомендациях ведущих диабетологических ассоциаций, анализ баз данных, как международных, так и российских, свидетельствует о низкой частоте их применения в реальной клинической практике. По данным базы данных США, только 4,1% пациентов с СД2 и ССЗ получают лечение арГПП-1 [26], а Российского федерального регистра пациентов с СД2 – не более 0,3% [27].

Несмотря на то что изначально FDA и EMA одобрили семаглутид как сахароснижающее средство в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям у пациентов с СД2, ключевым исследованием стало SUSTAIN-6 [17] с достаточной базой для демонстрации сердечно-сосудистого преимущества препарата.

В исследование III фазы SUSTAIN-6 были включены пациенты с СД2 ($HbA_{1c} > 7\%$), имеющие высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск [17]. Основными критериями включения были: возраст ≥ 50 лет и наличие атеросклеротических ССЗ, хронической болезни почек ≥ 3 -й стадии и хронической сердечной недостаточности (II–III функциональный класс по NYHA) или возраст ≥ 60 лет и наличие одного и более фактора риска развития ССЗ. В исследование были включены 3 297 пациентов с СД2, из которых 2 735 (83%) имели диагностированные ССЗ, хроническую болезнь почек или и то и другое.

● **Рисунок 3.** Пациенты с $HbA_{1c} < 7,0\%$ без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий и со снижением массы тела

● **Figure 3.** Patients with $HbA_{1c} < 7.0\%$ without severe or confirmed symptomatic hypoglycemia and with weight loss



Примечание. * $p < 0,0001$ vs comparator. BG, blood glucose; dur, duration; exenatide ER, exenatide extended release; IGLar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, week. 12. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. 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, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X). 13. Ahren B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X). 14. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingway 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):258–266. <https://doi.org/10.2337/dci17-0417>. 15. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletić 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 sulphonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2). 16. Rodbard H.W., Lingway 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00070>. 17. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingway I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X). 20. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X). 21. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janecz A., Price H.C., 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 Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.

Использование сахароснижающих и сердечно-сосудистых препаратов было хорошо сбалансировано между группами. Медиана длительности наблюдения за пациентами – 2,1 года (рис. 4).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) наступили у 106 пациентов (6,6%), получавших семаглутид, и у 146 пациентов (8,9%) из групп плацебо (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности, $p = 0,02$ для большей эффективности) (рис. 5).

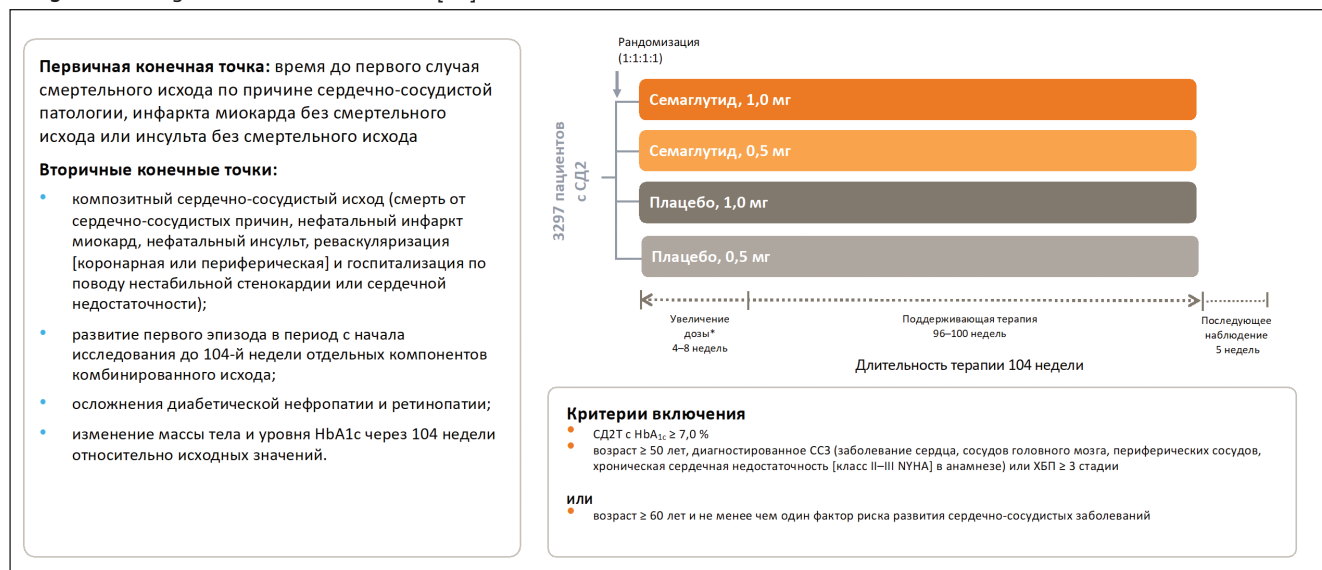
Главным результатом исследования является значимое, максимальное из всех современных сахароснижающих препаратов снижение МАСЕ на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95, $p < 0,001$) в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Данное снижение обусловлено значительным уменьшением риска развития нефатального инсульта на 39% и нефатального инфаркта миокарда на 26%. Несмотря на увеличение средней частоты сердечных сокращений, характерное для препаратов класса арГПП-1, наблюдалось снижение риска для первичной конечной точки. У пациентов в группе семаглутида также был более низкий риск возникновения или прогрессирования нефропатии. Одинаковое снижение риска первичной конечной точки или ее компонентов наблюдалось при обеих дозах семаглутида. Предполагается, что кар-

дио- и вазопротекция была достигнута за счет улучшения контроля углеводного обмена (выраженное снижение уровня HbA_{1c}), снижения массы тела и систолического артериального давления (на 2,4–5,1 и 2,7–7,3 мм рт. ст. для доз 0,5 и 1,0 мг/нед соответственно), а снижение частоты реваскуляризации коронарных и периферических сосудов за счет возможной модификации прогрессирования атеросклеротических проявлений на фоне применения семаглутида (рис. 6).

Существуют экспериментальные исследования, проведенные у мышей с предрасположенностью к атеросклерозу (отсутствие аполипопротеина Е и рецептора липопротеинов низкой плотности), показавшие уменьшение выраженности атеросклеротического поражения, независимо от уровня холестерина крови и изменения массы тела на фоне терапии лираглутидом и семаглутидом [28].

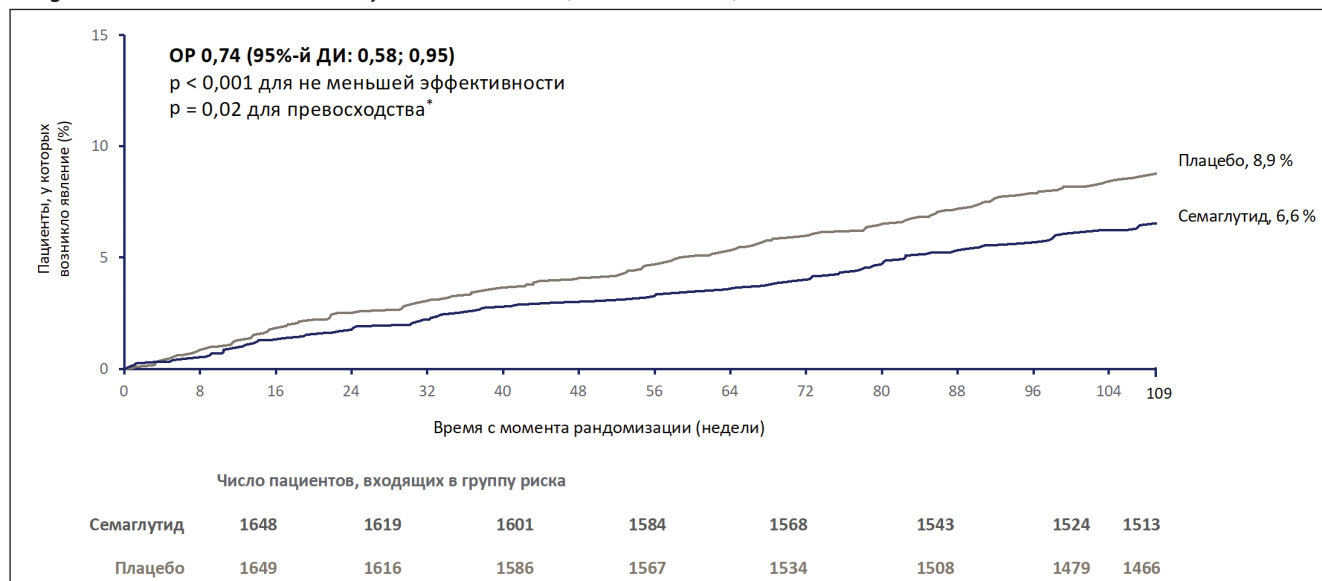
На основании полученных данных в 2020 г. было зарегистрировано новое показание для семаглутида – снижение риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и установленными ССЗ. Последующие анализы показали, что эффект снижения относительного риска наступления неблагоприятного исхода от сердечно-сосудистых событий на фоне терапии семаглутидом был стабилен на протяжении всего исследования и не зависел ни от исходного сердечно-сосудистого риска или

● **Рисунок 4.** Дизайн исследования SUSTAIN-6 [17]
● **Figure 4.** Design of the SUSTAIN-6 trial [17]



Примечание. * Повышение дозы с начальной дозы 0,25 мг с удвоением дозы на каждом этапе до достижения дозы, изучаемой в исследовании. ХБП – хроническая болезнь почек; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; HbA – гликированный гемоглобин; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация; ГППП – пероральный гипогликемический препарат; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; БССС – большое сердечно-сосудистое событие.

● **Рисунок 5.** Время до первого случая нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти
● **Figure 5.** Time to first nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death



Примечание. Каплана – Мейера для первого случая смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, ИМ без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода с использованием полученных во время исследования данных пациентов, включенных в популяцию полного анализа.

* Предварительно не оговорено. ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ОР – относительный риск; ИМ – инфаркт миокарда.

наличия микрососудистых осложнений диабета в анамнезе, ни от длительности течения СД2, ни от других антропометрических характеристик включенных в исследование пациентов [29].

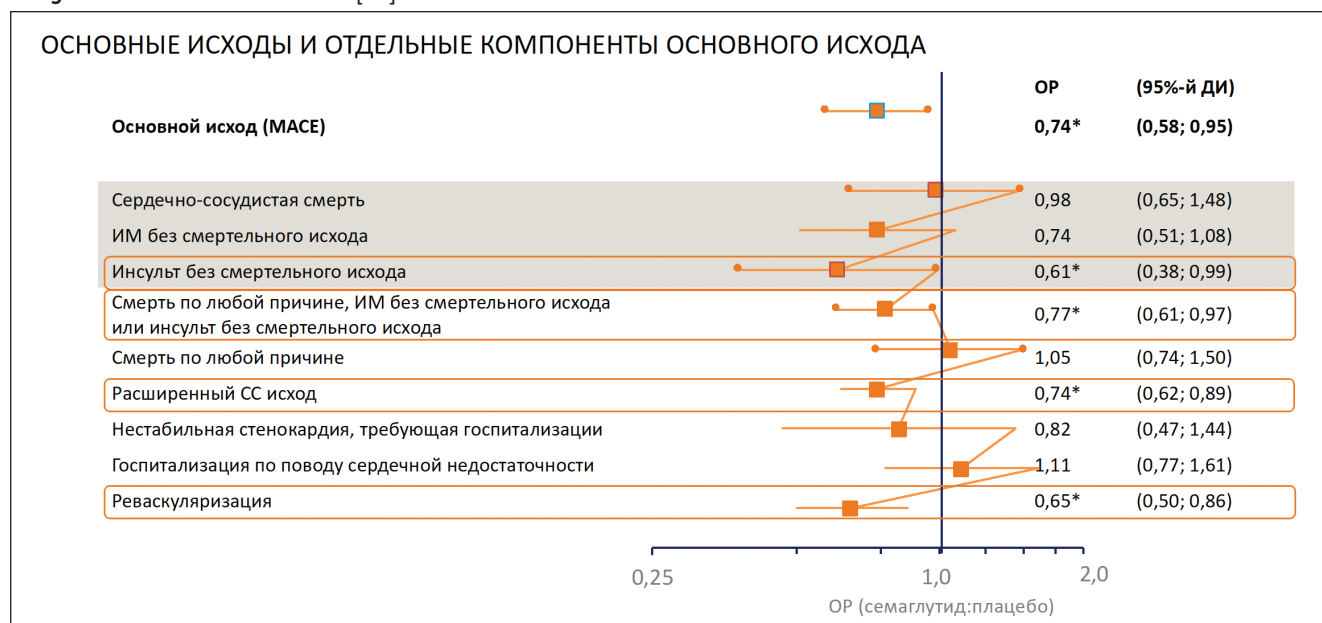
МЕСТО АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

На протяжении последних десятилетий антидиабетические стратегии продолжают систематизироваться, вносятся значительные коррективы в персонализированный

подход к лечению пациентов с СД. На сегодняшний день полученная доказательная база по сердечно-сосудистой эффективности и безопасности арГПП-1 и иНГЛТ-2 пошатнула стойкую позицию метформина в подгруппе пациентов с СД2 и атеросклеротическими ССЗ или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В основе такого подхода лежит не только кардиобезопасность, но и во многих случаях кардиоэффективность новых классов препаратов.

Согласно клиническим рекомендациям по СД, предиабету и ССЗ, выпущенным в 2019 г. Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией

● **Рисунок 6.** SUSTAIN-6: исходы [17]
 ● **Figure 6.** SUSTAIN-6: outcomes [17]



Примечание. * Указывает на значимость ($p < 0,05$).

Значения представляют собой рассчитанный с использованием модели пропорциональных рисков Кокса ОР с 95%-ми ДИ на основании полученных в ходе исследования данных пациентов, включенных в популяцию полного анализа. ДИ – доверительный интервал; СС – сердечно-сосудистый; ОР – относительный риск; ИМ – инфаркт миокарда.

по изучению СД (European Association for the Study of Diabetes – EASD) [30], в этой подгруппе пациентов, впервые начинающих сахароснижающую терапию, предпочтительна монотерапия арГПП-1 и ИНГЛТ-2 независимо от уровня HbA1c с последующим добавлением метформина при недостижении целевых значений HbA1c. Монотерапия метформином также возможна, однако менее предпочтительна в этой когорте пациентов. Однако если пациент уже принимает метформин, рекомендуется не отмена его, а последующее добавление к терапии арГПП-1 и/или ИНГЛТ-2. Сахароснижающие препараты других классов рассматриваются как препараты третьей линии. Закономерностью является то, что у пациентов с СД2 с низким риском сердечно-сосудистых событий кардиоэффективность арГПП-1 и ИНГЛТ-2 менее выражена, чем у пациентов с высоким риском и тем более уже развившимися ССЗ [31].

Американская ассоциация диабета (American Diabetes Association – ADA) в своих стандартах по оказанию помощи пациентам с СД, опубликованных в 2020 г. [32], продолжает отдавать метформину место в первой линии медикаментозной терапии независимо от сердечно-сосудистого риска. При недостижении целевого уровня HbA1c необходимо рассмотреть приоритетность добавления к терапии препаратов из групп арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) или (менее предпочтительно) ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким риском его развития (возраст ≥ 55 лет и стеноз коронарных, каротидных или периферических артерий $> 50\%$ диаметра сосуда или гипертрофия миокарда левого желудочка). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или хронической болезнью почек (ХБП) арГПП-1 с доказанными преимуществами

при ССЗ относятся к третьей линии (после метформина и ИНГЛТ-2) или второй линии терапии (после метформина) при непереносимости ИНГЛТ-2, противопоказаниях к их использованию или недостаточной для их назначения почечной функции.

В российских клинических рекомендациях и «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» уже в 2019 г. была внесена информация о доказанном приоритетном лечении препаратами из классов арГПП-1 и ИНГЛТ-2 для пациентов с СД2 и ССЗ атеросклеротического генеза и их факторами риска, ХСН, ХБП, ожирением, риском развития гипогликемии. Вместе с тем в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» от 2021 г. [33] говорится о том, что при старте терапии и далее на любом этапе лечения необходимо оценивать индивидуальные характеристики пациента и выделять доминирующую клиническую проблему. Особенно следует учитывать наличие или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ, ХСН, ХБП, риск гипогликемий, влияние на массу тела. Метформин является приоритетным препаратом для инициации медикаментозной терапии СД2. У пациентов с указаниями на высокий риск атеросклеротических ССЗ или наличие его, ХСН, ХБП включение в схему лечения арГПП-1 или ИНГЛТ-2 с подтвержденными преимуществами при этих состояниях является болезнью-модифицирующим подходом к лечению. При этом, если у таких пациентов целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или ИНГЛТ2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует подчеркнуть, что появление в клинической практике эндокринолога, в настоящее время и кардиолога, новых классов антидиабетических препаратов стало большим достижением в области диабетологии. Семаглутид, благодаря высокой эффективности, благоприятному профилю кардиобезопасности и во многих случаях кардиоэффективности, позволяет успешно лечить СД2 с применением персонализированного и болезнь-моди-

фицирующего подходов к лечению пациентов с СД2. В многочисленных исследованиях семаглутид показал отличные результаты по снижению гликированного гемоглобина, массы тела и риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов как с множественными факторами риска ССЗ, так и с атеросклеротическими ССЗ, кроме сердечной недостаточности.



Поступила / Received 28.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022

Принята в печать / Accepted 19.06.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Della Corte V., Tuttolomondo A., Pecoraro R., Di Raimondo D., Vassallo V., Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4658–4668. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160510124801>.
- Giblett J.P., Axell R.G., White P.A., Clarke S.J., McCormick L., Read P.A. et al. Glucagon-like peptide-1 derived cardioprotection does not utilize a KATP-channel dependent pathway: mechanistic insights from human supply and demand ischemia studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:99. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0416-3>.
- Nyström T., Gutniak M.K., Zhang Q., Zhang F., Holst J.J., Åhrén B., Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209–15. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00237.2004>.
- Aldiss P., Davies G., Woods R., Budge H., Sacks H.S., Symonds M.E. 'Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.074>.
- Cabou C., Campistron G., Marsollier N., Leloup C., Cruciani-Guglielmacci C., Pénicaud L. et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2008;57(10):2577–2587. <https://doi.org/10.2337/db08-0121>.
- Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2004;53:2181–2189. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2181>.
- White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr*. 2014;27(2):82–86. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82>.
- Gram D.X., Knudsen S.M., Nielsen F.S., Thygesen P., Reedtz-Runge S., Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>.
- Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. 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, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251–260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X).
- Åhrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341–354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X).
- Ahmann A.J., 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):258–266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>.
- Aroda V.R., Bain S.C., 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-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2).
- Rodbard H.W., 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291–2301. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00070>.
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarria A., Viljoen A.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
- Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W. 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;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30511-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30511-0).
- 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
- Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., 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 Metab*. 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
- Kaku K., Yamada Y., Watada H., Abiko A., Nishida T., Zacho J., Kiyosue A. 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 Obes Metab*. 2018;20(5):1202–1212. <https://doi.org/10.1111/dom.13218>.
- Chun J.H., Butts A. Long-acting GLP-1RAs: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. *JAAPA*. 2020;33(8):3–18. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000669456.13763.bd>.
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.
- Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M. 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. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>.
- Pantalone K.M., Misra-Hebert A.D., Hobbs T.M., Ji X., Kong S.X., Milinovich A. et al. Antidiabetic treatment patterns and specialty care utilization among patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0699-7>.
- Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., Рутякина Л.А., Суплотова Л.А. Пероральный семаглутид – новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):273–281. <https://doi.org/10.14341/DM12790>.

- Shestakova M.V., Shamkhalova M.S., Galstyan G.R., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):273–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12790>.
28. Rakipovski G., Rolin B., Nøhr J., Klewe I., Frederiksen K.S., 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 Transl Sci*. 2018;3(6):844–857. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.09.004>.
 29. Pratley R.E., Crowley M.J., Gislum M., Hertz C.L., Jensen T.B., Khunti K. et al. Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses. *Diabetes Ther*. 2021;12(4):1099–1116. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00994-9>.
 30. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 31. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):1–2. <https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>.
 32. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):98–110. <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
 33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(Suppl. 1):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.

Информация об авторах:

Мкртумян Ашот Мусаелович, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, врач-эндокринолог, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; руководитель отдела эндокринных и метаболических нарушений, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; vagrashot@mail.ru

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н., врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; старший научный сотрудник отдела эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; старший научный сотрудник отделения патологии парашитовидных желез, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; lilit.egshatyan@yandex.ru

Information about the authors:

Ashot M. Mkrtumyan, Honored Doctor of Russia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinologist, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of the Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; vagrashot@mail.ru

Lilit V. Egshatyan, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Medical Faculty, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Senior Researcher of Department of Endocrinology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Senior Researcher of Department of Pathology of the Parathyroid Glands, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; lilit.egshatyan@yandex.ru