

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ И ОЦЕНКА ЦЕЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© О.К. Викулова*, Г.Р. Галстян, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Число пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в России увеличилось за 20 лет более чем в 2 раза — до 4,43 млн человек в 2020 г. и продолжает расти. СД2 является мощным фактором развития серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) и риска смертности. Препараты класса агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) имеют доказательную базу в отношении как снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, так и улучшения показателей, отражающих состояние почечной функции у пациентов с нарушенной работой почек. Однако в российской практике частота назначения этих препаратов крайне низка, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, арГПП-1 в настоящее время получают лишь 0,1% пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ. Проведение анализа результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) препаратов класса арГПП-1 и оценка целевой популяции пациентов на основе данных регистра СД с целью профилактики первичных и вторичных сердечно-сосудистых событий при назначении арГПП-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистой безопасности арГПП-1, зарегистрированных и применяющихся в реальной клинической практике в мире и в России. Это РКИ, результаты которых были опубликованы на 01.12.2020: ELIXA, EXSCCEL, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, а также метаанализы, включающие вышеперечисленные РКИ. Изучались критерии включения пациентов в исследования, основные клинические характеристики пациентов, результаты эффективности и безопасности. Анализ данных Регистра СД выполнен с целью отбора целевой когорты пациентов, соответствующих клиническому профилю пациентов, включенных в РКИ, получающих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Оригинальные РКИ показали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение риска развития MACE на терапии лираглутидом (относительный риск — ОР 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,97), семаглутидом (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95), дулаглутидом (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99). Метаанализы, объединившие 6 РКИ препаратов арГПП-1 и 56 004 пациента с СД2, подтвердили статистически значимое снижение риска развития MACE на 12%. Также было выявлено снижение риска развития комбинированных почечных исходов на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,89; $p < 0,0001$). Популяция пациентов из Регистра СД, соответствующая критериям включения и профилю пациентов в РКИ, составляет в случае с исследованием REWIND 538,6 тыс. человек, LEADER и SUSTAIN-6 — 432,4 тыс. человек. Основное отличие пациентов из Регистра СД от таковых в РКИ заключалось в значимо большей доле женщин, что обусловлено общей демографической ситуацией в РФ. Количество пациентов из Регистра СД, имеющих, помимо СД2, установленное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), составляет 26%, что в большей степени соответствует профилю пациентов исследования REWIND (31,5%). Количество пациентов, у которых интенсификация терапии происходит посредством назначения инъекционного препарата (базального инсулина), по данным Регистра СД, составляет 7612 человек в год, что соответствует потенциальной когорте альтернативного старта инъекционной терапии с арГПП-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препараты арГПП-1 имеют преимущества по снижению частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений и высокий профиль безопасности, в том числе в отношении низкого риска развития гипогликемий. Снижение частоты сердечно-сосудистых исходов доказано как в популяции пациентов с установленными ССЗ, так и до их развития, на стадии множественных факторов риска. Препаратами класса арГПП-1, доступными в РФ и продемонстрировавшими наиболее убедительные результаты с позиций доказательной медицины, являются лираглутид, семаглутид и дулаглутид. В РФ целевая популяция пациентов с СД2, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1, составляет более полумиллиона человек, из них не менее чем у 7,5 тыс. пациентов ежегодно происходит интенсификация терапии посредством назначения инсулина с целью улучшения гликемического контроля, но без учета сердечно-сосудистых рисков. В настоящее время в условиях реальной клинической практики РФ количество пациентов, получающих арГПП-1, несопоставимо ниже расчетных данных (менее 1%), что требует пересмотра подходов к их назначению в соответствии с современными клиническими рекомендациями, позиционирующими профилактику сердечно-сосудистых исходов в качестве главного приоритета при интенсификации терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; MACE; сердечно-сосудистые исходы; инфаркт миокарда; инсульт; почечные исходы; арГПП-1; дулаглутид; семаглутид; ликсисенатид; лираглутид; эксенатид; регистр сахарного диабета

EFFECTS OF GLP-1RAS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: REVIEW OF REAL-WORLD DATA ON TARGET POPULATIONS FROM DIABETES REGISTRY IN RUSSIAN FEDERATION

© Olga K. Vikulova*, Gagik R. Galstyan, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

RATIONALE. Over the past 20 years the prevalence of type 2 diabetes in Russia has more than doubled and reached 4.43 million people in 2020, while the growth rate keeps increasing. Most patients with T2DM are at a higher risk of developing major adverse cardiovascular events (MACE) associated with significant mortality. There is a strong evidence base that the drugs belonging to GLP-1RA class contribute to reducing the risk of cardiovascular events and renal outcomes. At the same time, the current prescribing rates of these treatments in Russia are quite low - only about 0.1% of patients are prescribed GLP-1RAs, according to Diabetes Registry data.

AIM. Review the results of several randomized clinical trials (RCTs) concerning effects of GLP-1RA treatments on prevention of primary and secondary cardiovascular events and estimate the number of diabetic target population.

MATERIALS AND METHODS. We examined the data from clinical trials on GLP-1RA treatments registered in Russia and used in routine clinical practice (ELIXA, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN-6 and REWIND) and data from two meta-analyses published as of December 1, 2020. The task was to evaluate the inclusion criteria, patient profile, and the clinical efficacy and safety profiles of the studied therapies. Also, the analysis of clinical information from the Diabetes Registry (DR) was performed to estimate the number of target T2DM patients meeting RCTs inclusion criteria that could benefit from prescribing of GLP-1RAs.

RESULTS. The reviewed clinical trials demonstrated a statistically significant reduction ($p < 0.05$) in the risk of serious cardiovascular events in patients treated with Liraglutide [RR 0.87 (95% CI, 0.78-0.97)], Semaglutide [OP 0.74 (95% CI 0.58-0.95)] and Dulaglutide [RR 0.88 (95% CI 0.79-0.99)]. Meta-analyses utilizing data from 6 RCTs with the total number of 56,004 T2DM patients, also, confirmed a statistically significant reduction in the risk of developing MACE (by 12%) in the studied population, and a 17% reduction in the risk of combined renal outcomes [RR 0.83 (95% CI 0.78-0.89), $p < 0.0001$]. The DR patient population that met the RCTs inclusion criteria amounted to 538.6 thous. subjects in case of REWIND and 432.4 thous. in case of LEADER and SUSTAIN-6. The key differences between FDR patients and patients engaged in RCTs included gender and age characteristics. The DR patients were generally older and the bulk of them were women, which has to do with overall Russian demographic trends. The proportion of DR patients with established CVD was 26%, which closely matched the profile of patients from REWIND study (31.5%). According to DR data, the number of patients in whom the treatment was intensified following prescription of basal insulin was 7612 per year, which is close to a potential cohort eligible for alternative treatment with GLP-1RAs.

CONCLUSION. All the drugs belonging to GLP-1RA class are clinically effective in reducing the risk of cardiovascular and renal outcomes, while demonstrating a favorable safety profile including with respect to lower risk of developing hypoglycemia. The decreased risk of complications was recorded both in patients with existing cardiovascular risks and patients with established CVD. Of all GLP-1RA treatments available in Russia at this point, the greatest clinical effectiveness is achieved by Liraglutide, Semaglutide and Dulaglutide. The estimated patient population from DR, meeting RCTs inclusion criteria and matching RCTs patient profile was over 500, 000 people with the largest number of patients meeting the REWIND criteria. The target population of patients with T2DM who may potentially benefit from the administration of GLP-1RAs is over 500, 000 people. Out of that number at least 7.5 thousand are patients, whose treatment is intensified following prescription of basal insulin (with an aim of improving glycemic control, but without consideration of cardiovascular risks).

Currently, if we take the real world clinical setting in Russia, the number of patients receiving GLP-1RA treatments is substantially lower than the estimated figures (less than 1%), which requires reconsideration of the approach toward their prescribing as is recommended by state-of-the-art clinical guidelines prioritizing prevention of cardiovascular risks.

KEYWORDS: type 2 diabetes; MACE; cardiovascular outcomes; myocardial infarction; stroke; renal outcomes; GLP-1RAs; dulaglutide, lixisenatide, exenatide, liraglutide, semaglutide; diabetes registry

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, продолжается рост распространенности сахарного диабета (СД): с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза [1]. На 01.01.2021 количество пациентов с СД достигло 4,8 млн человек (рис. 1).

СД 2 типа (СД2) является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые встречаются в среднем в 2–4 раза чаще, чем в популяции пациентов без диабета [2]. Так, риск развития инсульта и инфаркта миокарда выше в 4 раза,

а выживаемость после острых сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза ниже, особенно среди пациентов старшей возрастной группы [3, 4]. ССЗ являются основной причиной смерти пациентов с СД2 — более 53% смертей приходится на инсульт, инфаркт, сердечную недостаточность, острые сердечно-сосудистые нарушения (тромбоэмболия легочной артерии, шок, тромбозы) [1]. На этом фоне основным направлением в лечении СД2 является многофакторный контроль заболевания с целью снижения риска ССЗ. При этом особое внимание следует уделять именно пациентам

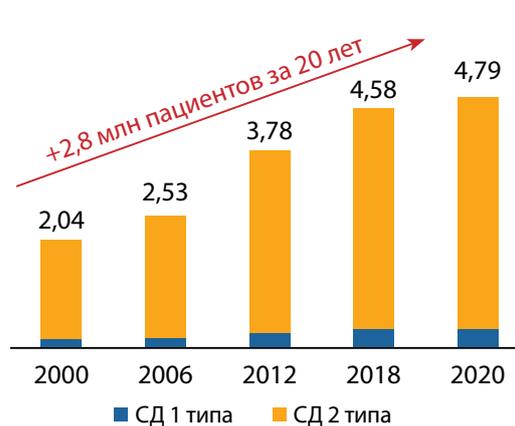


Рисунок 1. Рост количества пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации, 2000–2020 гг.

	СД 1 типа	СД 2 типа
Дети	31 407	673
Подростки	11 544	250
Взрослые	222 449	4 433 953
Другие типы СД	99 276	
Всего на 01.01.2021	4 799 552	

Впервые выявлено в 2020 г.
СД1 — 11 256
СД2 — 226 266

без ССЗ в анамнезе, но имеющим множественные факторы риска: возраст (старше 50 лет), ожирение или избыточный вес, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, как группе, наиболее перспективной с точки зрения первичной профилактики.

Согласно стандартам медицинской помощи Американской диабетической ассоциации (ADA) 2021 г., пациентам с установленными ССЗ или факторами высокого риска ССЗ рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), которые также рекомендованы к назначению в качестве 1-й линии инъекционной терапии [5].

Влияние препаратов арГПП-1 на макро- и микрососудистые исходы было изучено в различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), систематических обзорах и метаанализах, которые показали значимое снижение МАСЕ и комбинированных почечных исходов как преимущество класса препаратов арГПП-1.

Тем не менее в реальной клинической практике частота назначения препаратов класса арГПП-1 значительно ниже, чем существующая потребность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых и почечных событий среди пациентов с СД2. Согласно данным регистра сахарного диабета, на конец 2020 г. препараты арГПП-1 были назначены чуть более 5 тыс. пациентов, что составляет 0,1% общего числа пациентов с СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение анализа результатов РКИ сердечно-сосудистой безопасности препаратов класса арГПП-1 и оценка целевой популяции пациентов с СД2 в Российской Федерации, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1 с целью профилактики ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали:

1. РКИ, целью которых было изучение влияния терапии препаратами арГПП-1 на МАСЕ (*Major Adverse Cardiovascular Events*) — серьезные сердечно-сосудистые события. Пул исследований был ограничен зарегистрированными в России препаратами на момент старта данного исследования (01.12.2020):

- ликсисенатид — Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome (ELIXA) [6];
 - эксенатид (инъекции 1 раз в неделю) — Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSCEL) [7];
 - лираглутид — Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) [8];
 - семаглутид — Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) [9];
 - дулаглутид — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) [10];
2. метаанализы, объединившие результаты данных РКИ препаратов арГПП-1: L. Kristensen и соавт. (2019) и F. Marsico и соавт. (2020) [11, 12];
 3. база данных регистра СД Российской Федерации (<http://sd.diaregistry.ru/>).

В рамках обзора РКИ и метаанализов оценивались: 1) критерии включения; 2) клинический профиль популяции пациентов в исследованиях и 3) результаты исследований по первичным и вторичным конечным точкам. Источники данных: протоколы исследований и статьи, доступные на сайтах ClinicalTrials и PubMed.

На первом этапе для оценки популяции пациентов были проанализированы все критерии включения и исключения в анализируемых РКИ (прил. 1, табл. 1), из них были выбраны критерии только тех исследований, которые получили статистически значимые результаты в отношении снижения риска сердечно-сосудистых и ренальных исходов: LEADER, SUSTAIN-6, REWIND (табл. 2).

Исследования LEADER и SUSTAIN-6, имеющие похожие критерии включения и исключения, были объединены в 1-ю аналитическую группу, исследование REWIND составило 2-ю группу.

На момент старта данного исследования количество пациентов с СД2 в регистре СД составило 4,43 млн чел., в том числе получающих терапию арГПП-1 — 5180 чел. Пациенты были стратифицированы в зависимости от соответствия критериям включения в РКИ: REWIND (n=2,13 млн чел.) и LEADER/SUSTAIN-6 (n=1,35 млн чел.). Из них были выделены когорты пациентов, соответствующие диапазонам HbA_{1c} в этих РКИ: REWIND — 6,5% ≤ HbA_{1c} ≤ 9,5% (n=538 620 чел.); LEADER/SUSTAIN-6 — 7% ≤ HbA_{1c} < 11% (n=432 437 чел.), суммарное количество пациентов с учетом частичного пересечения диапазонов

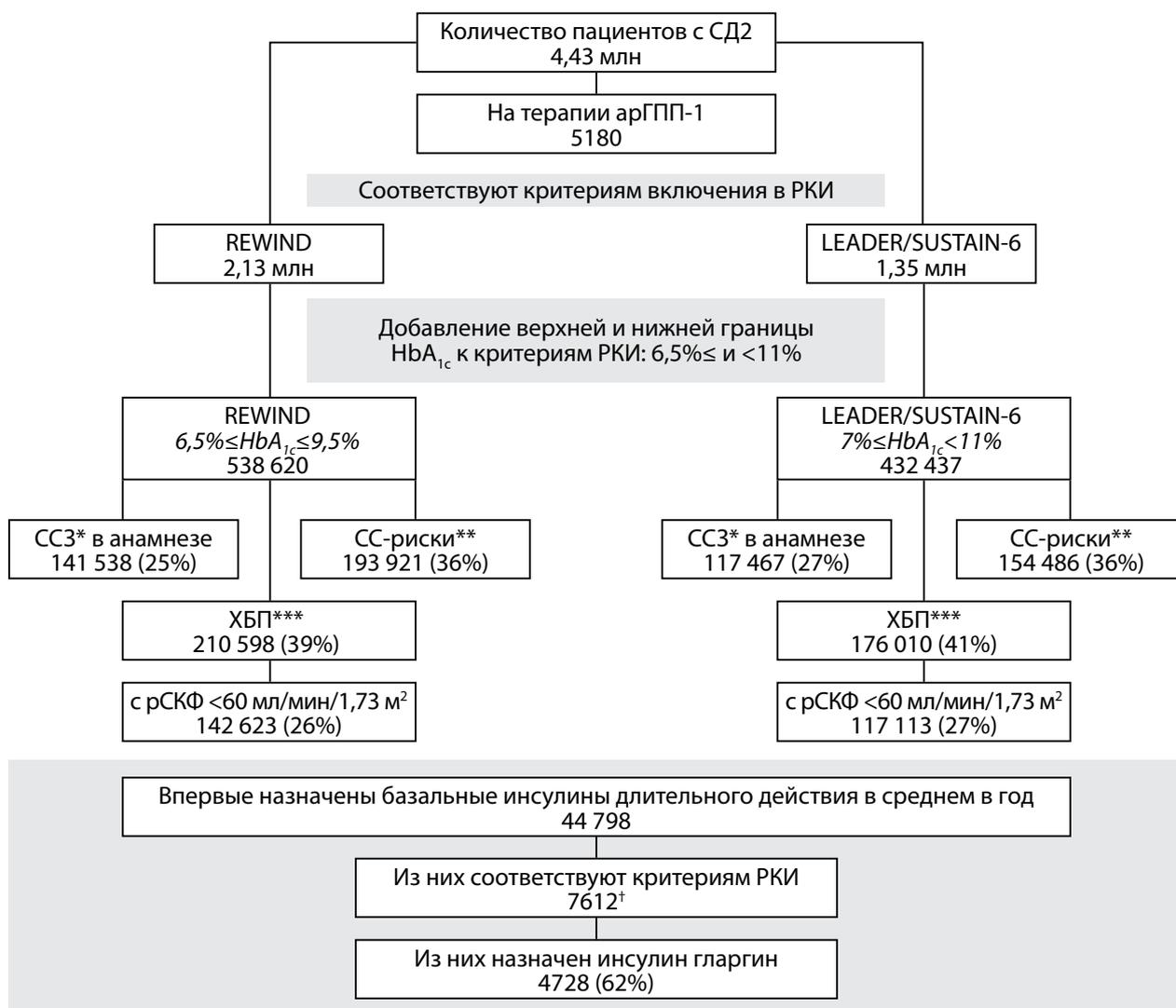
Таблица 2. Критерии включения пациентов

Параметры	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
1. Возраст, лет		≥50	
2. HbA _{1c}	7%≤HbA _{1c} <11%*		6,5%≤HbA _{1c} ≤9,5%*
3. Текущая терапия	любая, за исключением терапии арГПП-1, как текущей, так и в анамнезе		
4. ИМТ		≥23 кг/м ²	
5. Исключались пациенты с	XCH IV класса NYHA		рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ²
6. Наличие сердечно-сосудистых или почечных осложнений			
7. Наличие сердечно-сосудистых рисков (возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м ² и артериальная гипертензия и/или дислипидемия)			

*критерий уровня HbA_{1c} был дополнен исследователями нижней границей диапазона HbA_{1c} в группе REWIND и верхней границей в группе LEADER/SUSTAIN-6.

гликированного гемоглобина (7%≤HbA_{1c}≤9,5%) составило n=575 526. Когорты REWIND и LEADER/SUSTAIN-6 были стратифицированы на подгруппы с наличием предшествующих ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (XCH)); хронической болезни почек (ХБП), в том

числе с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ, СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м² и подгруппу сердечно-сосудистых рисков, имеющих 3 и более фактора риска (наличие АГ и/или дислипидемии, возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м²). Дизайн формирования популяции пациентов из базы данных Регистра СД представлен на рис. 2.



* инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, XCH;

** возраст ≥60 лет, ИМТ≥30 кг/м² и АГ и/или дислипидемия;

*** ХБП;

† за исключением параметра HbA_{1c} в связи с недостаточным заполнением данных.

Рисунок 2. Дизайн анализа популяции пациентов из регистра сахарного диабета, соответствующих критериям рандомизированных клинических исследований.

Для оценки целевой когорты пациентов с точки зрения старта инъекционной терапии с препаратов арГПП-1 была сформирована еще одна выборка, в нее были включены пациенты, соответствовавшие критериям включения в РКИ, которым впервые была назначена базальная инсулинотерапия в 2019 и 2020 гг. (n=89 596).

Для статистического анализа использовались описательные методы статистики: средние арифметические значения (mean), среднеквадратическое отклонение (SD). Расчеты производились с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этап 1. Обзор РКИ и метаанализов

Исходные характеристики пациентов, принявших участие в РКИ, имели ряд отличий (табл. 3).

1. Профиль пациентов в отношении предшествующих ССЗ: в исследовании REWIND доля пациентов, име-

ющих ССЗ в анамнезе, составила 31,5%, в остальных РКИ — от 73% до 100%.

2. Уровень HbA_{1c} : в соответствии с критериями включения исходный уровень HbA_{1c} в исследовании REWIND был самым низким среди изучаемых РКИ, в исследованиях SUSTAIN-6 и LEADER — значимо более высоким, что потребовало дополнительной стратификации выборки из регистра для объективной оценки исходов.
3. Средний возраст пациентов находился в диапазоне 60–66 лет, в исследование REWIND включались пациенты более старшего возраста среди всех анализируемых РКИ.
4. Средний ИМТ пациентов во всех исследованиях превышал 30 кг/м², что говорит о значительной доле пациентов с СД2 с сопутствующим ожирением.
5. Гендерное распределение: во всех РКИ мужчин было больше, чем женщин, при этом в исследовании REWIND доля женщин оказалась самой высокой.

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов в рандомизированных клинических исследованиях

	ELIXA ликсисенатид	EXSCEL эксенатид 1 раз в неделю	LEADER лираглутид	SUSTAIN-6 семаглутид	REWIND дулаглутид
Ссылка на сайт ClinicalTrials.gov	NCT01394952	NCT01720446	NCT01179048	NCT01144338	NCT01147250
Число пациентов, n	6068	14752	9341	3297	9901
Возраст, лет: mean ± SD	60,2±9,6	62 (56; 68)*	64,3±7,2	64,6±7,4	66,2±6,5
≥65 лет, n (%)	2043 (33,7)	5939 (40,3)			
Женщины, %	30,7	38	35	39,3	46,4
Мужчины, %	69,3	62	65	60,7	53,6
Длительность диабета, лет: mean ± SD	9,3±8,2	12 (7; 17)*	12,8±8,0	13,9±8,1	10,5±7,2
HbA_{1c} %: mean±SD	7,65±1,3	8 (7,3; 8,9)*	8,7±1,55	8,7±1,4	7,3±1,1
ИМТ, кг/м ² : mean±SD	30,15±5,7	31,8 (28,2; 36,2)*	32,5±6,3	32,8±6,2	32,3±5,7
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)		9239 (62,6)			
Табакокурение, n (%)	709 (11,7)	7512 (50,9)	5467 (58,5)	1804 (54,7)	1407 (14,2)
Предшествующие ССЗ, n (%)	6068 (100)	10782 (73)	7598 (81,3)	2735 (83,0)	3114 (31,5)
инфаркт миокарда, n (%)	5014 (82,6)		2864 (30,7)	1072 (32,5)	1600 (16,2)
инсульт, n (%)	331 (5,5)	2509 (17) [†]	1507 (16,1)	491 (14,9)	526 (5,3)
нестабильная стенокардия, n (%)	1042 (17,2)				587 (5,9)
ИБС, n (%)		7794 (52,8)	3290 (35,2)	1994 (60,5)	
реваскуляризация, n (%)	4586 (75,6)		3638 (38,9)		1787 (18,1)
ХСН, n (%)	1358 (22,4)	2389 (16,2)	1667 (17,8)	777 (23,6)	852 (8,6)
ХБП, n (%)	1010 (16,6)		2307 (24,7)	442 (13,4)	
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	1407 (23,2)	3191 (21,6)	2158 (23,1)	939 (28,5)	2199 (22,2)
Артериальная гипертензия, n (%)	4635 (76,3)			3059 (92,8)	9224 (93,2)
Антигипертензивная терапия, n (%)		13323 (90,3) [‡]	8550 (91,5)	3082 (93,5)	
Гиполипидемическая терапия, n (%)		11370 (77)		2521 (76,5)	

*в РКИ данные представлены медианными значениями (IQR — интерквартильный размах);

mean — среднее значение; SD — Standard Deviation (стандартное отклонение); ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Во всех исследованиях в качестве первичной конечной точки оценивался 3-компонентный MACE: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, в исследование ELIXA включена также нестабильная стенокардия. Также были оценены отдельные компоненты MACE и другие вторичные исходы, среди которых: реваскуляризация артерий, госпитализация вследствие сердечной недостаточности, смерть от всех причин, ретинопатия и показатели, отражающие динамику течения ХБП.

В табл. 4 приведены данные по тем исходам, в отношении которых коэффициент отношения рисков (HR — hazard ratio) имел статистически значимый результат ($p < 0,05$) как минимум в одном из анализируемых исследований арГПП-1. Статистически значимое снижение рисков первичных комбинированных исходов MACE было получено в 3 исследованиях препаратов: лираглутид (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97), семаглутид (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95), дулаглутид (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99). Наиболее длительное исследование клинического

эффекта было проведено по препарату дулаглутид, медиана наблюдения — 5,4 года. Отдельно по компонентам первичной комбинированной точки и вторичным исходам статистически значимый результат был получен в отношении снижения рисков развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от ССЗ и всех причин, реваскуляризации и ХБП.

Метаанализы подтвердили данный результат — снижение риска развития MACE на 12% в сравнении с группой плацебо [11, 12]. Метаанализ L. Kristensen и соавт. (2019) показал статистически значимое снижение риска комбинированных почечных исходов на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,89; $p < 0,0001$) и общий профиль безопасности в отношении риска развития тяжелой гипогликемии. Не подтвердились опасения по поводу риска развития панкреатита, рака поджелудочной железы и щитовидной железы, не было выявлено и увеличения неблагоприятных исходов со стороны органов зрения, хотя они отмечались в отдельных РКИ [11]. Метаанализ F. Marsico и соавт. (2020) показал статистически значимое

Таблица 4. Результаты рандомизированных клинических исследований в отношении снижения риска сосудистых исходов

	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
	ликсисенатид	эксенатид	лираглутид	семаглутид	дулаглутид
Доза	20 мкг/день	2 мг/неделю	1,8 мг/день	0,5 или 1 мг/неделю	1,5 мг/неделю
Число пациентов	6068	14 752	9341	3297	9901
Медиана наблюдения, лет	2,1	3,2	3,8	2,1	5,4
Предшествующие ССЗ, %	100	73	81,3	83,0	31,5
Отношение рисков (ОР), 95% ДИ					
Первичные комбинированные исходы*	1,02 (0,89–1,17)	0,91 (0,83–1,00)	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,88 (0,79–0,99)
Смерть от ССЗ	0,98 (0,78–1,22)	0,88 (0,76–1,02)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,91 (0,78–1,06)
Смерть от всех причин	0,94 (0,78–1,13)	0,86 (0,77–0,97)	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,90 (0,80–1,01)
Инфаркт миокарда	1,03 (0,87–1,22)	0,97 (0,85–1,10)	0,86 (0,73–1,00)	-	0,96 (0,79–1,15)
нефатальный ИМ	-	-	0,88 (0,75–1,03)	0,74 (0,51–1,08)	0,96 (0,79–1,16)
Инсульт	1,12 (0,79–1,58)	0,85 (0,70–1,03)	0,86 (0,71–1,06)	-	0,76 (0,62–0,94)
нефатальный инсульт	-	-	0,89 (0,72–1,11)	0,61 (0,38–0,99)	0,76 (0,61–0,95)
Реваскуляризация	-	-	0,91 (0,80–1,04)	0,65 (0,50–0,86)	-
Ретинопатия	-	-	1,15 (0,87–1,52)	1,76 (1,11–2,78)	1,24 (0,92–1,68)
ХБП (комбинированный ренальный исход)	-	-	0,78 (0,67–0,92)	0,64 (0,46–0,88)	0,85 (0,77–0,93)
серым цветом выделены ячейки, где результат ОР статистически значим ($p < 0,05$)					

*смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, в исследование ELIXA включена также нестабильная стенокардия.

снижение риска развития MACE на терапии арГПП-1 в обеих подгруппах: как у пациентов с предшествующими ССЗ, так и без, но при наличии у пациентов множественных факторов риска [12].

Анализ популяции Регистра СД

Количество пациентов в Регистре СД, соответствующих критериям включения в РКИ (REWIND, LEADER, SUSTAIN-6), составило 575 526 человек. Сравнительная клиническая характеристика профиля пациентов в РКИ и Регистре СД представлена в табл. 5.

При анализе пациентов в популяции Регистра СД выявлено, что спектр клинико-демографических характеристик в большей степени соответствовал профилю пациентов в исследовании REWIND. Так, доля пациентов с предшествующими ССЗ в исследовании REWIND составила 31,5%, в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 — более 81%. При наложении критериев РКИ на популяцию пациентов в регистре в среднем 26% пациентов имели ССЗ в анамнезе, из них состоявшиеся исходы

инфаркта миокарда в среднем — 6%, инсульта — 7%, ИБС — 16%, ХБП — 39% (см. табл. 5). При этом большая часть пациентов в Регистре СД и исследовании REWIND относилась к категории лиц с наличием множественных факторов сердечно-сосудистого риска (см. табл. 5). Основное отличие пациентов Регистра СД от РКИ заключалось в половозрастных характеристиках: пациенты в регистре были старше и в большей доле представлены женщинами, что прежде всего обусловлено общей демографической ситуацией в России. Статистическая значимость различий между характеристиками пациентов в РКИ и Регистра СД не оценивалась ввиду несопоставимости размера выборок.

По данным Регистра СД за 2019–2020 гг., ежегодно базальный инсулин впервые назначался в среднем 45 тыс. пациентов с СД2, из них соответствуют ключевым критериям РКИ: 7612 человек в год — без учета уровня HbA_{1c} и 2688 человек в год — при учете исходного уровня HbA_{1c} в диапазоне РКИ (ввиду низкой заполняемости значения HbA_{1c} в картах пациентов регистра) (см. рис. 1). Таким

Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов с сахарным диабетом в Федеральном регистре сахарного диабета, соответствующих критериям анализируемых рандомизированных клинических исследований

Характеристики	Пациенты РКИ			Пациенты Регистра СД	
	REWIND	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND	LEADER/SUSTAIN-6
Число пациентов, n	9901	9341	3297	538 620	432 437
Возраст, лет: mean ± SD	66,2±6,5	64,3±7,2	64,6±7,4	68,3±8,7	68,0±8,7
Мужчины, %	53,6	65	60,7	27,9	28,6
Женщины, %	46,4	35	39,3	72,1	71,4
Длительность диабета, лет: mean ± SD	10,5±7,2	12,8±8,0	13,9±8,1	9,36±7,0	8,6±6,6
HbA _{1c} %: mean±SD	7,3±1,1	8,7±1,55	8,7±1,4	7,5±0,7	8,0±0,9
ИМТ, кг/м ² : mean±SD	32,3±5,7	32,5±6,3	32,8±6,2	32,4±5,3	31,2±4,8
Предшествующие ССЗ, (%) [†]	3114 (31,5)	7598 (81,3)	2735 (83)	141 538 (26,3)	117 467 (27,2)
инфаркт миокарда (ИМ), n (%)	1600 (16,2)	2864 (30,7)	1072 (32,5)	32 814 (6,1)	27 722 (6,4)
инсульт, n (%)	526 (5,3)	1507 (16,1)	491 (14,9)	36 733 (6,8)	31 130 (7,2)
ИБС, n (%)		3290 (35,2)	1994 (60,5)	90 192 (16,7)	74 190 (17,2)
ХСН, n (%)	852 (8,6)	1667 (17,8)	777 (23,6)	23 964 (4,4)	20 346 (4,7)
ХБП, n (%)		2307 (24,7)	442 (13,4)	210 598 (39,1)	176 010 (40,7)
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	2199 (22,2)	2158 (23,1)	939 (28,5)	142 623 (26,5)	117 113 (27,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	9224 (93,2)		3059 (92,8)	432 285 (80,3)	348 414 (80,6)
Антигипертензивная терапия, n (%)		8550 (91,5)	3082 (93,5)		
Дислипидемия, n (%)				253 868 (47,1)	207 593 (48,0)
Гиполипидемическая терапия, n (%)			2521 (76,5)		
Сердечно-сосудистые риски (без предшествующих ССЗ)					
Артериальная гипертензия и/или дислипидемия, n (%)				347 240 (64,5)	297 131 (68,7)
+ возраст ≥60 лет, n (%)				305 405 (56,7)	240 489 (55,6)
+ ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)				242 018 (44,9)	193 369 (44,7)
+возраст ≥60 лет + ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)				193 921 (36,0)	154 486 (36)

[†] число пациентов, имеющих данные как минимум по одному из следующих ССЗ: инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, ХСН; mean — среднее значение; SD — Standard Deviation (стандартное отклонение); ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

образом, проведенный анализ позволяет потенциально оценить когорту пациентов, соответствующих критериям назначения препаратов арГПП-1, но получающих в качестве старта инъекционной терапии инсулина, т.е. вариант интенсификации терапии с позиций улучшения гликемического контроля, но без учета возможности управления сердечно-сосудистыми рисками. При оценке размера целевой популяции пациентов Регистра СД существенную роль могло оказать качество заполнения данных, поскольку большинство значимых для анализа параметров не являются обязательными для заполнения и значительно варьируются в зависимости от активности региона в работе с регистром. В связи с данным фактором важно понимать, что реальное число пациентов, соответствующих профилю пациентов в РКИ и имеющих потенциальные преимущества от старта инъекционной терапии препаратами арГПП-1, может быть значительно больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты класса арГПП-1 имеют преимущества в снижении частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений и высокий профиль безопасности, в том числе в отношении низкого риска развития гипогликемий. Снижение частоты сердечно-сосудистых исходов показано как в популяции пациентов с установленными ССЗ, так и до их развития, на стадии множественных факторов риска. Препаратами класса арГПП-1, доступными в РФ и продемонстрировавшими наиболее убедительные результаты с позиций доказательной медицины, являются лираглутид, семаглутид и дулаглутид.

В РФ целевая популяция пациентов с СД2, имеющих потенциальные преимущества от назначения арГПП-1, составляет более полумиллиона человек. Не менее чем у 7,6 тыс. пациентов, имеющих ССЗ или факторы риска,

ежегодно происходит интенсификация терапии посредством назначения инсулина, в то время как с позиций улучшения сердечно-сосудистых рисков в соответствии с клиническими рекомендациями им показано назначение арГПП-1.

Высокая стоимость терапии арГПП-1 относится к одному из наиболее серьезных ограничений использования этой группы препаратов в реальной клинической практике, при этом исследования по оценке фармакоэкономической эффективности с учетом стоимости затрат, связанных со снижением риска развития МАСЕ по сравнению с традиционной сахароснижающей терапией, не проводились. С этих позиций целесообразно изучить влияние препаратов арГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы с точки зрения их клинико-экономической эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. В исследовании использованы деперсонифицированные выборки Регистра СД, курируемого ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, для анализа целевой популяции СД высокого сердечно-сосудистого риска в рамках государственного задания 122012100183-1.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компаниям ОА «Астон Консалтинг» и ООО «Лилли Фарма» за техническую поддержку при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Викулова О.К., Галстян Г.Р. — обзор и анализ данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Шестакова М.В. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №25. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4-61 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
2. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2018. — Т. 33. — №1. — С. 14-20. [Vorozhtsova IN, Budnikova OV, Afanasyev SA. Influence of type 2 diabetes on th myocardium of patients with ischemic heart disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(1):14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20>
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Кочергина И.И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет*. — 2016. — №3. — С. 30-37. [Ametov AS, Demidova TY, Kochergina II. The efficacy of metformin in the treatment of type diabetes. *Medical Council*. 2016;(3):30-37. (In Russ.)].
4. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете 2-го типа (обзор литературы) // *Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы*. — 2014. — №4. — С. 43-52. [Bogdanov AN, Dobryнина IYu, Dobrynin YuV. *Nauka 21 veka: voprosy, hipotezy, otvety*. 2014;(4):43-52. (In Russ.)].
5. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S. 1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-5009>
6. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
8. Steven P. Marso, Gilbert H. Daniels, Kirstine Brown-Frandsen, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 311-22. doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827)
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):776-785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
12. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, 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. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3346-3358. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082>

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1. Критерии включения/исключения пациентов в РКИ

	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Возраст, лет	≥30	≥18	≥50	≥50	≥50
HbA _{1c}	Исключаются пациенты при HbA _{1c} <5,5% или >11,0%	≥6,5% и ≤10,0%	≥7,0%	≥7,0%	≤9,5%
ГПН/ЛГПТ	ГПН ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл) или ЛГПТ ≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)				
Текущая терапия	Исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, любой иДПП-4 за 90 дней до скрининга	0–3 пероральных ПССП (разрешено одновременное применение ингибиторов DPP-4) ± инсулиновая терапия, отдельно или в комбинации с двумя ± аргПП-1, прамлинтид в комбинации с двумя ± ПССП (использование базальных и прандиальных инсулинов разрешено в любой комбинации индивидуальных или предварительно смешанных инсулинов)	ПССП, или человеческий инсулин НПХ, или аналог инсулина длительного действия, или предварительно приготовленный инсулин, отдельно или в комбинации с ПССП; исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, прамлинтид в течение 90 дней до скрининга, любой иДПП-4 в течение 30 дней до скрининга, любой инсулин, кроме базального НПХ, аналога инсулина пролонгированного действия или предварительно приготовленного инсулина в течение 90 дней до скрининга	Стабильная доза 0–2 ПССП ± человеческого НПХ инсулин, или аналог инсулина пролонгированного действия, или предварительно смешанный инсулин, оба типа инсулина либо отдельно, либо в сочетании с одним или двумя ПССП; исключаются пациенты, принимающие: любой аргПП-1, прамлинтид в течение 90 дней до скрининга, любой иДПП-4 в течение 30 дней до скрининга, любой инсулин, кроме базального НПХ, аналога инсулина пролонгированного действия или предварительно приготовленного инсулина в течение 90 дней до скрининга	Стабильная доза 0–2 ПССП ± базального инсулина в течение ≥3 мес; исключаются пациенты с терапией аГПП-1 в анамнезе
ИМТ					≥23 кг/м ²

ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND
Пациенты с ССЗ (100%):	Пациенты с ССЗ в анамнезе ($\approx 70\%$ пациентов):	≥ 50 лет и наличие ССЗ в анамнезе:	≥ 50 лет и наличие клинических признаков ССЗ:	≥ 50 лет и ССЗ:
	инфаркт миокарда, предшествующая ревааскуляризация; стеноз $> 50\%$ при ангиографии; инсульт; подтвержденное заболевание сонных артерий в анамнезе; подтвержденное атеросклеротическое заболевание периферических артерий, ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,99$, ЧКВ	инфаркт миокарда; инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); предшествующая ревааскуляризация коронарных, сонных или периферических артерий; стеноз $> 50\%$ при ангиографии или визуализации коронарных артерий; наличие в анамнезе симптоматической ИБС, подтвержденной положительным стресс-тестом, или любое изображение сердца или нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ; подтвержденная бессимптомная ишемия сердца; ХСН II–III класса (NYHA); ХПН (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	инфаркт миокарда; инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА); предшествующая ревааскуляризация коронарных, сонных или периферических артерий; стеноз $> 50\%$ при ангиографии или визуализации коронарных артерий; наличие в анамнезе симптоматической ИБС, подтвержденной положительным стресс-тестом, или любое изображение сердца или нестабильная стенокардия с изменениями ЭКГ; подтвержденная бессимптомная ишемия сердца; ХСН II–III класса (NYHA); ХПН (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	инфаркт миокарда; инсульт; предшествующая ревааскуляризация; нестабильная стенокардия + изменения на ЭКГ; ЧКВ; ишемия миокарда, подтвержденная методами визуализации ≥ 55 лет и субклиническое поражение сосудов:
Наличие / отсутствие ССЗ	инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; клинические проявления, соответствующие острому коронарному синдрому, которые привели к госпитализации в течение 180 дней после события и до скрининга	≥ 60 лет и отсутствие ССЗ в анамнезе:	≥ 60 лет и субклинические признаки ССЗ:	≥ 60 лет и 2 фактора СС-риска:
	пациенты с любым уровнем СС-риска ($\approx 30\%$ пациентов)	стойкая микроальбуминурия или протеинурия; артериальная гипертензия и гипертензия левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка по данным визуализации; ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,9$	стойкая микроальбуминурия (30–299 мг/л) или протеинурия; артериальная гипертензия и гипертензия левого желудочка по данным ЭКГ или визуализации; систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка по данным визуализации; ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) $< 0,9$	табакокурение; гиполипидемическая терапия; ХС-ЛПНП $\geq 3,4$ (130 мг/дл); для мужчин: ХС-ЛПВП $< 1,0$ (40 мг/дл) для женщин: ХС-ЛПВП $< 1,3$ (50 мг/дл); или TG $\geq 2,3$ (200 мг/дл); прием ≥ 1 гипотензивного препарата, или САД ≥ 140 , или ДАД ≥ 95 мм рт. ст.; соотношение: талия: бедра $> 1,0$ для мужчин и $> 0,8$ для женщин
Исключаются пациенты, у которых:	СД1 типа; кетоацидоз до скрининга, операция АКШ в анамнезе; ЧКВ в течение 15 дней до скрининга; запланированная ревааскуляризация в течение 90 дней после скринингового визита; СКО < 30 мл/мин/1,73 м ²	СД1 типа; острая декомпенсация гликемического контроля (в т.ч. кетоацидоз), требующая немедленной интенсификации лечения; острое коронарное или цереброваскулярное событие в течение предыдущих 14 дней; запланированная ревааскуляризация; ХСНIV класса по NYHA; хронический диализ	СД1 типа; острая декомпенсация гликемического контроля (в т.ч. кетоацидоз), требующая немедленной интенсификации лечения; острое коронарное или цереброваскулярное событие в течение предыдущих 14 дней; запланированная ревааскуляризация; ХСНIV класса по NYHA; хронический диализ	неконтролируемый диабет, требующий немедленной терапии; тяжелая гипогликемия в течение 1 года; терапия аГПП-1, коронарное или цереброваскулярное событие в предыдущие 2 мес или запланированная ревааскуляризация; СКО < 15 мл/мин/1,73 м ² или на хроническом диализе

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, к.м.н., доцент [**Olga K. Vikulova**, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova st., Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., проф. [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6542-2552>; eLibrary SPIN: 6823-5049; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 61-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12803>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Galstyan GR, Shestakova MV. Effects of GLP-1RAs on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: review of real-world data on target populations from diabetes registry in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):61-71. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12803>