

Особенности сахароснижающей терапии при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа

Для корреспонденции:

Анна Ярославовна Ковалева, a.kovaleva@inbox.ru

Поступила в редакцию 11 сентября 2020 г.

Исправлена 16 января 2021 г.

Принята к печати 10 февраля 2021 г.

Цитировать:

Николаев К.Ю., Бондарева К.И., Ковалева А.Я., Лифшиц Г.И. Особенности сахароснижающей терапии при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(2):27-37. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-2-27-37>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID ID

К.Ю. Николаев, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

К.И. Бондарева, <https://orcid.org/0000-0002-5197-9699>

А.Я. Ковалева, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

Г.И. Лифшиц, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

© К.Ю. Николаев, К.И. Бондарева, А.Я. Ковалева, Г.И. Лифшиц, 2021

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

К.Ю. Николаев¹, К.И. Бондарева^{1,2}, А.Я. Ковалева², Г.И. Лифшиц²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

В статье рассматриваются особенности острого коронарного синдрома у пациентов с диабетической нейропатией. Анализируются данные литературы и клинические рекомендации, отражающие роль сахароснижающей терапии как фактора кардиопротекции при остром коронарном синдроме. Рассматриваются возможные молекулярные механизмы протективного действия различных групп препаратов на кардиомиоциты в состоянии ишемии.

Несмотря на развитие методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, остается множество невыясненных аспектов, к которым относятся точные механизмы кардиопротективного действия сахароснижающих препаратов, дополнительное положительное действие сахароснижающих препаратов на различные группы пациентов (с заболеваниями почек, хронической сердечной недостаточностью и так далее), первичная профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; метформин; острый коронарный синдром; сахарный диабет 2-го типа; сахароснижающая терапия

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) означает группу клинических признаков или симптомов, позволяющих предположить острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию, острый ИМ с подъемом сегмента ST или без него на электрокардиографии. ОКС обычно развивается в результате острого тромбоза на фоне разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки коронарной артерии и вазоконстрикции, которые приводят к внезапному ухудшению коронарного кровотока [1]. Один из значимых биохимических маркеров — креатинфосфокиназа-МВ: попадая в кровоток при некрозе клетки, она рано достигает диагностически значимого уровня. Однако сердечные тропонины I и T обладают наибольшей специфичностью и чувствительностью [2].

Прогноз у больных ОКС и сахарным диабетом (СД) хуже, чем у больных ОКС без нарушения углеводного обмена. При ОКС без подъема ST СД является предиктором высокого риска. Всем пациентам с СД показана коронарная ангиография, сроки которой определяются прежде всего клинической картиной: при рефрактерной стенокардии — в течение 2 ч, при стабильном состоянии больного — в течение 72 ч. Чрескожное вмешательство у больных СД и ОКС в большей степени улучшает прогноз, чем у больных без нарушений углеводного обмена.

Особенность клиники ОКС у пациентов с СД 2-го типа — не столь выраженный болевой синдром, приводящий к нехарактерным проявлениям боли или безболевого варианту ишемии миокарда. Это объясняется вегетативной нейропатией и, как следствие, увеличением порога восприятия ишемической боли [3].

СД — группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. СД 2-го типа — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [4]. Инсулинорезистентность ассоциирована с гиподинамией, ожирением, старением организма. Клетки

островкового аппарата поджелудочной железы реагируют на инсулинорезистентность усилением секреции гормона и увеличением клеточной массы, но в конечном итоге истощаются возможности островкового аппарата и наступает дефицит секреции инсулина [5; 6]. Основные гипотезы, объясняющие возникновение инсулинорезистентности и последующую дисфункцию β -клеток поджелудочной железы при СД 2-го типа, — это оксидативный стресс, отложение амилоида в поджелудочной железе, эктопические жировые депозиты в мышечной ткани, печени и поджелудочной железе, липо- и глюкозотоксичность, однако сложно определить, какой механизм является ведущим у различных пациентов. Каждый из вышеуказанных стрессоров запускает воспалительный процесс в тканях [6].

Особенности течения острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета второго типа

СД является предиктором атипичных проявлений ОКС [3]. Диабетическая кардиомиопатия — выраженное осложнение сахарного диабета. СД приводит к функциональным и структурным изменениям сердца независимо от гипертонии, атеросклероза коронарных артерий или любого другого сердечного заболевания, и это подтверждает диабетическую кардиомиопатию [7]. Одна из основных теорий причинности диабетической кардиомиопатии — диабетическая нейропатия, которая приводит к симпатической денервации, изменяющей кровоток миокарда, что влияет на его перфузию и приводит к отсутствию загрудинной боли [8]. Пациенты с атипичной клинической картиной реже поступают с диагнозом подтвержденного ИМ и имеют более высокий уровень внутрибольничной смертности, чем пациенты с жалобами на боль в груди. Несмотря на атипичные проявления, указанные группы пациентов значительно не различаются с точки зрения типа ОКС, повышения уровня тропонина или коронарного стеноза [3].

Смертность среди пациентов с СД 2-го типа после ОКС выше, чем у пациентов без него. Такое расхождение может быть связано со степенью атеросклероза, так как прогрессия СД отражается эндотелиальной дисфункцией и изменением энергетического обмена, которые приводят к атеросклерозу в артериях среднего и крупного калибра, создавая повреждения в коронарных и периферических артериях. Кроме того, атеросклеротические

бляшки имеют тенденцию образовываться в более ранний период и быстрее прогрессировать [9]. Также более высокая смертность может быть связана с величиной ремоделированного участка левого желудочка (ЛЖ), возникновением значительных желудочковых аритмий [3].

Инсулинорезистентность при СД 2-го типа может привести к уменьшению регенераторного потенциала кардиомиоцитов после ишемии. Является ли инсулинорезистентность фактором, прогнозирующим неблагоприятные исходы у пациентов с СД 2-го типа и ОКС, неизвестно [10].

Жирные кислоты — преобладающий источник энергии при нормальных условиях в миокарде взрослого человека, однако глюкоза выступает важным и предпочтительным субстратом при патологических состояниях, таких как ишемия и реперфузия, поскольку более эффективна при синтезе высокоэнергетических соединений при затрате одной молекулы кислорода, нежели молекула жирной кислоты. Во время острой ишемии, в условиях нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования усиленный гликолиз становится основным механизмом, благодаря которому сердце поддерживает выработку аденозинтрифосфата, и является критическим для выживания кардиомиоцитов. Таким образом, ускорение утилизации глюкозы в кардиомиоцитах во время острой ишемии — потенциальная терапевтическая стратегия для защиты клеток миокарда и улучшения функционального восстановления сердца. Это особенно важно в условиях резистентности к инсулину [11].

Общепринятый целевой диапазон гликемии у больных ОКС окончательно не определен. По результатам клинических исследований, для большинства больных обоснованными являются следующие показатели:

- глюкоза плазмы перед едой в течение суток 6,1–7,8 ммоль/л;
- периодическое повышение гликемии до 10 ммоль/л;
- глюкоза плазмы выше 6,0 ммоль/л из-за опасности гипогликемии и усугубления ишемии миокарда.

Гликемический контроль во время кардиологической реабилитации оказывает положительный эффект на рост пика потребления кислорода независимо от сахароснижающей терапии [12]. Пациенты с СД 2-го типа после ОКС или шунтирования

коронарной артерии имеют очень высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий. Выбор оптимальной сахароснижающей терапии зависит от метаболического профиля пациента (инсулинорезистентность, недостаточность инсулина). Повышение смертности по причине сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с гипогликемией, свидетельствует о необходимости ограничить долгосрочное использование препаратов, влияющих на секрецию инсулина, — сульфонилмочевины и инсулина [13].

Влияние сахароснижающей терапии на течение острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета второго типа

При лечении ОКС на фоне СД 2-го типа следует учитывать факт приема пациентами множества препаратов. В перекрестном американском опросе 875 человек с СД 2-го типа 50 % респондентов сообщили, что принимали как минимум 7 рецептурных лекарств, а 49 % — 2 и более сахароснижающих препарата. Помимо сахароснижающих наиболее часто респонденты принимали антигипертензивные (71 %) и корректирующие гиперлипидемию препараты (53 %) [3]. При учете этих данных важно принимать во внимание гликемическое воздействие кардиопротекторных лекарственных веществ, и наоборот. Европейское общество кардиологов (англ. European Society of Cardiology) выпустило новые рекомендации по ведению пациентов с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, по которым к препаратам первой линии относят ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), так как данная группа препаратов во время клинических исследований улучшила сердечно-сосудистый прогноз, однако в исследовании препарат принимался на фоне терапии метформином [14]. Американская диабетологическая ассоциация (англ. American Diabetes Association) [15], российское эндокринологическое сообщество препаратом первой линии также считают метформин [4]. Выбор сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня гликемии зависит от клинической ситуации и должен быть строго индивидуализирован [16]. ОКС у больного СД 2-го типа не является показанием к переводу на инсулинотерапию. Многие пациенты могут продолжать пероральный прием сахароснижающих препаратов [1].

Влияние препаратов группы ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы второго типа

Утилизация глюкозы инициируется проникновением в клетку через переносчиков, что и определяет лимитирующий поток глюкозы в клетки миокарда. Транспортеры глюкозы подразделяются на два основных семейства: облегченные транспортеры глюкозы (GLUT) и натрий-зависимые котранспортеры [6; 7]. Среди 12 подтипов облегченных транспортеров глюкозы, сохраняющихся у млекопитающих, GLUT1 и GLUT4, по-видимому, являются основными переносчиками глюкозы в сердце, а GLUT4 считается наиболее распространенным, составляя примерно 70 % переносчиков глюкозы. GLUT4 находится в основном во внутриклеточных везикулах в базальных условиях и транслоцируется на плазматическую мембрану в ответ на поступление инсулина, а также при патологических процессах, таких как ишемическое повреждение. Ранее сообщалось, что GLUT4 представляет собой защитный механизм против реперфузионной травмы и других стрессов. Однако экспрессия GLUT4 в миокарде снижается в условиях инсулинорезистентности, таких как СД, в связи со снижением поглощения глюкозы, что приводит к нарушению утилизации глюкозы в сердце [11].

В исследовании канаглифлозина CANVAS представили положительное влияние на комбинированную конечную точку (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульт), однако эффект относительно индивидуальных конечных точек оказался статистически незначимым. Пациентов, получавших канаглифлозин, реже госпитализировали по поводу ухудшения хронической сердечной недостаточности, однако не выявлено значимого влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность [17]. В исследовании DECLARE-TIMI 58 с участием пациентов с СД 2-го типа дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, не увеличивал риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИМ, инсульт, однако влиял на течение хронической сердечной недостаточности в виде меньшего количества госпитализаций по поводу декомпенсации течения заболевания [18].

В первом исследовании исходов сердечной недостаточности DAPA-HF изучали применение дапаглифлозина в дополнение к стандартному лечению пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса вне зависимости от наличия

или отсутствия СД 2-го типа. Дапаглифлозин снижает первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине хронической сердечной недостаточности, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением хронической сердечной недостаточности) на 26 %, а также каждый из ее компонентов в отдельности. Также наблюдались значимые улучшения качества жизни пациентов и снижение общей смертности на 17 % [19].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME анализировали влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему пациентов с СД 2-го типа: 7 020 пациентов с СД 2-го типа и атеросклерозом коронарных, периферических или церебральных артерий рандомизировали на получение эмпаглифлозина или плацебо иНГЛТ2 на фоне стандартной терапии (74 % — метформин, 4 % — инсулин, 43 % — препараты сульфонилмочевины, 11 % — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), 3 % — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1); монотерапию получали 29 % пациентов, комбинированную терапию — 48 %). Частота наступления комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) снизилась на 14 % по сравнению с группой плацебо ($p = 0,04$). Такое различие достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38 % ($p < 0,001$) и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35 % ($p = 0,002$). Показатели частоты наступления ИМ и инсульта остались без изменений [20].

Предполагаемые механизмы кардиопротекции ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера второго типа

Препараты данной группы способны усиливать натрийурез вследствие ингибирования реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек. Таким образом, иНГЛТ2 предположительно повышают эффективность диуретиков. Диуретический эффект приводит к снижению преднагрузки, а следовательно, растяжения миокарда и числа желудочковых аритмий. В 2016 г. Н. Kusaka и соавт. изучали влияние эмпаглифлозина на модели генетического преддиабета / метаболического синдрома у крыс [21]. После 10 нед. лечения эмпаглифлозин значительно уменьшал массу ЛЖ, размер кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и инфльтрацию макрофагами миокарда. V. Woo и соавт.



Рис. 1. Кардиопротективные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
Примечание. НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

сообщили, что эмпаглифлозин может ослаблять перикоронарный артериальный фиброз и утолщение коронарных артерий [22]. Снижение фиброза миокарда связано с ослаблением экспрессии глюкокортикоид-регулируемой киназы-1, которая является частью профиброзного сигнального пути, а также эпителиального натриевого канала (рис. 1).

На модели острой ишемии миокарда дапаглифлозин действует как антиоксидант и опосредует снижение воспалительной реакции в миокарде. У крыс с ишемией миокарда, получавших дапаглифлозин в течение 2 дней, наблюдалось ослабление уровней супероксида и нитротирозина в тканях сердца. Накопленные данные показали, что иНГЛТ2 могут снижать апоптоз кардиомиоцитов. На генетической модели диабетических мышей лечение дапаглифлозином в течение 8 нед. значительно снижало количество апоптотических клеток в ЛЖ. Перед рентгеноконтрастными вмешательствами у пациентов с ОКС рекомендуется отменить иНГЛТ2 [23].

Применение метформина

Метформин — лекарственное вещество из подгруппы бигуанидов; самый часто назначаемый сахароснижающий препарат для лечения СД 2-го типа. Американская диабетологическая ассоциация [15], российские клинические рекомендации называют метформин препаратом первой линии для контроля СД [4]. Однако согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по сахарному диабету, преддиабету у пациентов

с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2019 г., инициирующую терапию можно проводить новыми сахароснижающими препаратами — ингибиторами ГПП-1 и НГЛТ2 [14]. При исследовании метформин принимали как группа пациентов, получавших новые сахароснижающие препараты, так и группа плацебо, в связи с этим авторы считают, что применение метформина не объясняет положительный эффект на сердечно-сосудистые исходы, и рекомендуют прием монотерапии ингибиторами ГПП-1 и НГЛТ2.

Метформин снижает гипергликемию, уменьшая глюконеогенез печени и повышая чувствительность к инсулину. Препарат обычно легко переносится, самыми частыми побочными явлениями являются желудочно-кишечные расстройства, особенно диарея. Реже отмечались повреждение печени и лактоацидоз. Хотя точные механизмы действия еще не понятны, основной способностью метформина является стимулирование фосфорилирования и, следовательно, активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, что приводит к ингибированию глюконеогенных генов [24].

Несмотря на очевидные преимущества внедрения реперфузионной терапии, большая часть пациентов в острый период ИМ погибает от осложнений, поэтому важно понимать механизмы возникновения реперфузионной травмы и дисфункции ЛЖ. Экспериментальные данные свидетельствуют о благоприятном эффекте метформина на функцию ЛЖ. Этот эффект в значительной степени опосредован активацией

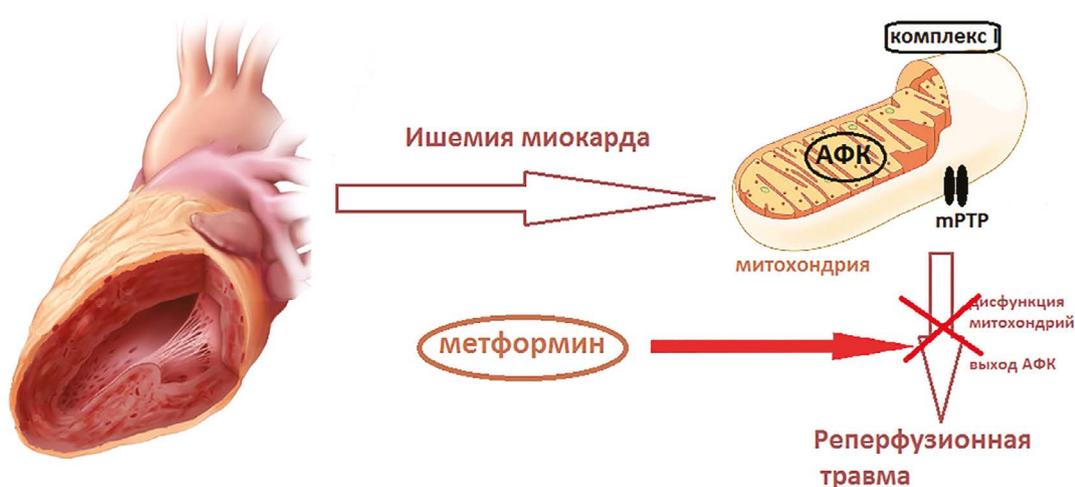


Рис. 2. Механизм кардиопротекции метформина

Примечание. Предполагается, что метформин обеспечивает кардиопротекцию путем ингибирования митохондриального комплекса I и ингибирования аденозинмонофосфат-деаминазы. Это опосредованно активирует путь фосфоинозитид-3-киназы, который ингибирует открытие митохондриальной поры избирательной проницаемости, что смягчает пагубные эффекты притока кальция и образования активных форм кислорода при реперфузии. mPTP — митохондриальная пора избирательной проницаемости; АФК — активная форма кислорода.

аденозинтрифосфат-активируемой протеинкиназы, которая играет ключевую роль в таких биохимических процессах, как гликолиз, окислительное фосфорилирование жирных кислот, митохондриальный биогенез, усвоение глюкозы. Эти процессы значительно способствуют повышению уровня аденозинтрифосфата и восстановлению сократительной способности миокарда. Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа также активирует эндотелиальную синтазу оксида азота и способствует аутофагии, предотвращая воспаление и гибель клеток (рис. 2).

У пациентов с СД и ИМ с элевацией ST ретроспективный анализ показал, что прием метформина ассоциирован с уменьшением зоны некроза в сравнении с пациентами, не принимавшими препарат, тем самым показан положительный эффект помимо контроля уровня глюкозы. Согласно рандомизированному исследованию GIPS-III, метформин может улучшать функцию ЛЖ после ИМ с подъемом сегмента ST даже у пациентов без СД. Однако препарат не рекомендован больным СД и ОКС из-за риска лактацидоза при развитии тканевой гипоксии [25].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Глюкагоноподобный пептид-1 — гормон инкретинового ряда, секретируемый в кишечнике в ответ

на прием пищи. Он увеличивает секрецию инсулина и ингибирует выработку глюкагона, действуя на β -клетки поджелудочной железы. Таким образом, агПП-1 снижают концентрацию сахара в крови и замедляют эвакуацию желудочного содержимого, способствуя усилению чувства насыщения и потере веса.

В исследовании LEADER анализировали влияние лираглутида при СД, наблюдалось незначительное снижение частоты нефатальных ИМ и острых нарушений мозгового кровообращения относительно плацебо-контроля [25]. В исследовании ELIXA оценивали влияние ликсенатида у пациентов с СД 2-го типа и недавно произошедшим сердечно-сосудистым событием (ОКС). Применение препарата не оказывало влияния на прогноз у пациентов после ОКС по сравнению с плацебо-контролем [26]. Аналогично в исследовании EXSCEL продемонстрировали безопасность эксенатида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [27]. В исследовании SUSTAIN-6 проводили прием семаглутида (аГПП-1 пролонгированного действия) под контролем плацебо у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Прием препарата был ассоциирован со снижением нефатального ИМ на 26 %, влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не было [28].

Экспрессия рецепторов ГПП-1 обнаружена в различных тканях сердечно-сосудистой системы на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты

и белка. Хотя нативный ГПП-1 улучшает функцию эндотелия, увеличивает сократимость желудочков, усиливает поглощение глюкозы миокардом и оказывает цитопротекторное и метаболическое действие на кровеносные сосуды и кардиомиоциты, эндогенный канонический рецептор ГПП-1 не экспрессируется во многих типах клеток, чувствительных к ГПП-1. Следовательно, некоторые из описанных в доклинических исследованиях функций ГПП-1 могут отражать косвенные механизмы или же механизмы действия продуктов распада пептида, независимых от рецепторов. Хотя отдельный рецептор для этих пептидов не идентифицирован, определено их действие через цитоплазматические и митохондриально-связанные пути. Действие пептида приводит к снижению продукции активных форм кислорода в гепатоцитах, эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах.

Периоперационное внутривенное введение ГПП-1 во время и после аортокоронарного шунтирования не привело к изменениям фракции выброса ЛЖ и сердечного индекса, однако уменьшало потребность в инотропных препаратах. В пилотном исследовании с небольшим числом пациентов с СД и без него, перенесших операцию по чрескожной реваскуляризации, проводилась инфузия ГПП-1 в первые 72 ч после острой ишемии. В результате зафиксированы повышение фракции выброса ЛЖ и улучшение региональной сократимости миокарда. Аналогичные данные получены с аГПП-1. В результате обработки лираглутидом уменьшалась образовавшаяся область некроза и повышалась фракция выброса ЛЖ после чрескожного вмешательства при ИМ с и без подъема сегмента ST [29].

Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4

Дипептидилпептидаза-4 — многофункциональный фермент, расположенный на поверхности множества клеток, который способен инактивировать инкретины, включая ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный пептид, лишая их антигипергликемических эффектов. Таким образом, при использовании иДПП-4 восстанавливается пул активных ГПП-1 и глюкозозависимых инсулинотропных пептидов, увеличиваются глюкозозависимый синтез и секреция инсулина, нормализуется гликемия [5].

Наиболее популярные иДПП-4 — ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин — обычно используются либо как монотерапия,

либо в составе комбинированной терапии с другими препаратами. Согласно последнему руководству, опубликованному Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американским колледжем эндокринологии (англ. American College of Endocrinology), препараты данной группы различны во многих аспектах, соответственно, их применение может привести к разнообразным клиническим результатам [30].

Ситаглиптин останавливает апоптоз кардиомиоцитов, уменьшает фиброз сердечной мышцы при ренальной гипертензии. Также препарат способствует аутофагии, что оказывает протективный эффект на эндотелиальные клетки, однако влияние препарата на аутофагию в мезенхимальных стволовых клетках было различным. Коэффициент выживаемости мезенхимальных стволовых клеток может быть восстановлен ситаглиптином посредством ингибирования апоптоза и аутофагии, поэтому более эффективно использовать данный препарат в качестве основной терапии для пациентов, перенесших ИМ. Во время трехлетнего исследования ситаглиптин не увеличивал число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, частота повторных инфарктов во время пребывания в стационаре, отека легких, острой почечной недостаточности значительно снизилась при терапии ситаглиптином пациентов с СД и острым коронарным синдромом [26].

Также иДПП-4 оказывают противовоспалительное, противопоптотическое и антиоксидантное действие, могут повышать количество циркулирующих клеток — предшественниц эндотелия и кардиальных мезенхимальных стволовых клеток, которые ускоряют регенерацию в сердечно-сосудистую систему [13].

Применение производных сульфонилмочевины

Безопасность данной группы препаратов для сердечно-сосудистой системы до сих пор вызывает споры. Отдельные представители группы производных сульфонилмочевины не являются селективными по отношению к панкреатическим β-клеткам и, таким образом, могут увеличивать сердечно-сосудистый риск, что происходит при связывании с рецепторами в других тканях, таких как миокард и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Гипогликемическое действие препаратов группы основано на стимуляции β-клеток поджелудочной

железы, что приводит к усилению выброса эндогенного инсулина. На мембране β -клеток происходит связывание молекулы лекарственного вещества с рецептором, ассоциированным с аденозинтрифосфат-зависимыми калиевыми каналами. В результате высвобождаются запасы инсулина β -клеток. Однако при длительном лечении стимулирующий эффект препарата нивелируется. Предполагается, что это связано с уменьшением количества рецепторов на поверхности β -клеток [31; 32].

Влияние на сердечно-сосудистую систему препаратов рассматриваемой группы не определено. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о повышении сердечно-сосудистого риска при терапии производными сульфонилмочевины, в то время как рандомизированные контролируемые исследования такого повышения не показывают [33]. Одним из возможных объяснений противоречивых доказательств является тот факт, что препараты данной группы объединены без учета различий в фармакологических и фармакокинетических свойствах. Так, например, гликлазид, по-видимому, избирательно связывается с рецепторами поджелудочной железы, тогда как глибурид и глибенкламид связываются неселективно с рецепторами поджелудочной железы и миокарда. Связывание с рецепторами миокарда предположительно может уменьшать защитные эффекты ишемического кондиционирования; следовательно, связывание глибурида / глибенкламида с рецепторами сульфонилмочевины на кардиомиоцитах может приводить к увеличению размера зоны ИМ и снижению функциональной активности ЛЖ на постгоспитальном этапе [34]. С другой стороны, механизм взаимодействия глибенкламида с аденозинтрифосфат-зависимыми калий-каналами кардиомиоцитов можно оценить как положительный. По результатам клинических исследований, глибенкламид обладает наиболее выраженным антиаритмическим эффектом в условиях ишемии по сравнению с другими производными сульфонилмочевины [35]. Возможным механизмом антиаритмического действия глибенкламида в этих случаях считают снижение потери калия клетками миокарда на фоне выраженной ишемии.

Инсулинотерапия

В сердце инсулин регулирует перенос глюкозы, гликолитическую скорость, синтез гликогена, рост, сократимость кардиомиоцитов и их выживание, действуя главным образом через белки семейства

субъединиц рецептора инсулина (IRS-1/2), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), киназы АКТ и мишень млекопитающих метаболической сигнальной системы рапамицина (mTOR) [36]. У пациентов с инсулинозависимым СД 2-го типа частота легкой гипогликемии меньше, чем у пациентов с СД 1-го типа (2 эпизода легкой гипогликемии в неделю), но она постепенно увеличивается с ростом продолжительности инсулиновой терапии. В ответ на гипогликемию происходит активация симпатoadриновой системы, имеющей гемодинамический, гемостатический, гемореологический и электрофизиологический эффекты, которые могут влиять на сердечно-сосудистую функцию и потенциально приводить к ишемии миокарда, аритмиям или внезапной смерти. При лечении пациента с ОКС необходимо снизить риск гипогликемии, вызванной терапией. По этой причине инсулин и препараты, стимулирующие секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины), следует использовать в случае крайней необходимости [37].

Заключение

Эффективность использования сахароснижающей терапии для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа и ОКС не установлена. Недостаточно изучено влияние метформина на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС, выявлены случаи лактоацидоза, поэтому метформин не рекомендован при ОКС. Инсулинотерапия сопряжена с потенциально опасной при ОКС гипогликемией.

Несмотря на развитие методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа, сохраняется множество невыясненных аспектов: 1) точные механизмы кардиопротективного действия сахароснижающих препаратов, 2) дополнительное положительное действие сахароснижающих препаратов для различных групп пациентов (с заболеваниями почек, хронической сердечной недостаточностью и так далее), 3) первичная профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа [17].

Также немаловажно влияние сахароснижающих препаратов на кардиомиоциты в состоянии острой ишемии. Важным метаболическим показателем для прогноза исходов ОКС можно считать глюкозу плазмы крови, определяемую у больного в первые минуты/часы от развития индексного события [38; 39]. Эффективность и безопасность агПП-1, иНГЛТ2 и иДПП-4 при ОКС изучается [17–23].

Список литературы / References

1. Рабочая группа Европейского кардиологического общества (ESC) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(3):9-63. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(3):9-63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63>
2. Long A., Long B., Koefman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):494-497. PMID: 29269163. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.036>
3. Toth P.P. Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes. *J Fam Pract*. 2017;66(12 Suppl):supp_az_1217. PMID: 29300792.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Гомова И.С., Джемилева З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Шестакова Е.А. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(151):1-144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Y., Tokmakova A.Y., Shamkhalova M.S., Jarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Gomova I.S., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Y., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Motovilina O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Cakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(151):1-144. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM22151>
5. Буряковская А.А., Исаева А.С. Сахарный диабет: роль генетических факторов в развитии заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(1):85-94. [Buryakovskaya A.A., Isayeva A.S. Diabetes mellitus: the role of genetic factors in the onset of the disease. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal = International Journal of Endocrinology*. 2017;13(1):85-94 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.1.2017.96763>
6. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении. *Биомедицинская химия*. 2015;61(1):70-82. [Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Mazunin I.O., Vasilenko M.A., Fattakhov N.S. Insulin resistance pathogenesis in metabolic obesity. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2015;61(1):70-82 (In Russ.)] PMID: 25762600. <https://doi.org/10.18097/pbmc20156101070>
7. Chen J., Cai J., Wei M., Zhang X., Zhong M., Liu M., Yu Y., Chen Q. Effects of Guizhi decoction for diabetic cardiac autonomic neuropathy: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(39):e22317. PMID: 32991439; PMCID: PMC7523786. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022317>
8. Victor de Sousa C., Sales M.M., Aguiar Sda S., Boulosa D.A., Rosa Tdos S., Baldissera V., Simões H.G. Double product break point estimates ventilatory threshold in individuals with type 2 diabetes. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(6):1775-1780. PMID: 27390414; PMCID: PMC4932055. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.1775>
9. Bednarska J., Bednarska-Chabowska D., Adamiec-Mroczek J. Coronary artery disease: New insights into revascularization treatment of diabetic patients. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(7):1163-1167. PMID: 29211367. <https://doi.org/10.17219/acem/68980>
10. Sharma A., Sekaran N.K., Coles A., Pagidipati N.J., Hoffmann U., Mark D.B., Lee K.L., Al-Khalidi H.R., Lu M.T., Pellikka P.A., Truong Q.A., Douglas P.S. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007019. PMID: 29089344; PMCID: PMC5721780. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007019>
11. Yoshii A., Nagoshi T., Kashiwagi Yu., Kimura H., Tanaka Yo., Oi Yu., Ito K., Yoshino T., Tanaka T.D., Yoshimura M. Cardiac ischemia-reperfusion injury under insulin-resistant conditions: SGLT1 but not SGLT2 plays a compensatory protective role in diet-induced obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):85. PMID: 31262297; PMCID: PMC6604374. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0889-y>
12. Vergès B., Patois-Vergès B., Iliou M.-C., Simoneau-Robin I., Bertrand J.-H., Feige J.-M., Hervé D., Bogdan C., Michel F., DARE Study group. Influence of glycemic control on gain in VO2 peak, in patients with type 2 diabetes enrolled in cardiac rehabilitation after an acute coronary syndrome. The prospective DARE study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:64. PMID: 26152221; PMCID: PMC4495681. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0055-8>
13. Paneni F., Lüscher T.F. Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: A review of clinical trial results across drug classes. *Am J Cardiol*. 2017;120(15):S17-S27. PMID: 28606340. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.015>
14. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. PMID: 31497854. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1).
16. Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л., Шевела А.И. Персонализированная медицина. Лечить не болезнь, а больного. *Наука из первых рук*. 2012;(44):58-65. [Lifshits G.I., Filipenko M.L., Shevela A.I. Personalized medicine. Treat not the disease, but the patient. *Nauka iz pervykh ruk = Science First Hand*. 2012;(44):58-65 (In Russ.)].
17. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondou N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. PMID: 28605608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
18. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G., Zelniker T.A., Kuder J.F., Murphy S.A., Bhatt D.L., Leiter L.A., McGuire D.K., Wilding J.P.H., Ruff C.T., Gause-Nilsson I.A.M., Fredriksson M., Johansson P.A., Langkilde A.-M.,

- Sabatine M.S., DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. PMID: 30415602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
19. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A., Bengtsson O., Ponikowski P., Sabatine M.S., Sjöstrand M., Solomon S.D., DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1402-1411. PMID: 31309699. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1548>
 20. Filippatos T.D., Lontos A., Papakitsou I., Elisaf M.S. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019;131(2):82-88. PMID: 30757937. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1581971>
 21. Kusaka H., Koibuchi N., Hasegawa Y., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):157. PMID: 27835975; PMCID: PMC5106779. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0473-7>
 22. Woo V., Connelly K., Lin P., McFarlane P. The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(7):1283-1295. PMID: 30767677. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1576479>
 23. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-2117. PMID: 30132036. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
 24. Bromage D.I., Yellon D.M. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:109. PMID: 26271457; PMCID: PMC4536861. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0273-5>
 25. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. PMID: 27295427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 26. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V., Lawson F.C., Ping L., Wei X., Lewis E.F., Maggioni A.P., McMurray J.J.V., Probstfield J.L., Riddle M.C., Solomon S.D., Tardif J.-C., ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257. PMID: 26630143. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
 27. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Yu., Buse J.B., Chan J.C., Choi J., Gustavson S.M., Iqbal N., Maggioni A.P., Marso S.P., Öhman P., Pagidipati N.J., Poulter N., Ramachandran A., Zinman B., Hernandez A.F.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239. PMID: 28910237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
 28. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. PMID: 27633186. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
 29. Andrikou E., Tsioufis C., Andrikou I., Leotsinis I., Tousoulis D., Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(6):347-351. PMID: 30528435. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.11.008>
 30. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A., Dagogo-Jack S., DeFronzo R.A., Einhorn D., Fonseca V.A., Garber J.R., Garvey W.T., Grunberger G., Handelsman Ye., Henry R.R., Hirsch I.B., Jellinger P.S., McGill J.B., Mechanick J.I., Rosenblit P.D., Umpierrez G.E., American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE) et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84-113. PMID: 26731084. <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>
 31. Nauck M.A., Meier J.J., Cavender M.A., Abd El Aziz M., Drucker D.J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849-870. PMID: 28847797. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>
 32. Zhou Y., Guo Z., Yan W., Wang W. Cardiovascular effects of sitagliptin — an anti-diabetes medicine. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(7):628-635. PMID: 29679391. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12953>
 33. Azoulay L., Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: A methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care.* 2017;40(5):706-714. PMID: 28428321. <https://doi.org/10.2337/dc16-1943>
 34. Abdelmoneim A.S., Eurich D.T., Senthilselvan A., Qiu W., Simpson S.H. Dose-response relationship between sulfonylureas and major adverse cardiovascular events in elderly patients with type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(10):1186-1195. PMID: 27102581. <https://doi.org/10.1002/pds.4014>
 35. Аметов А.С., Кондратьева Л.В. Возможности клинического применения глибенкламида в XXI в. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2017;(21):33-43. [Ametov A.S., Kondrtieva L.V. The possibilities of clinical use of glibenclamide in the 21st century. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2017;(21):33-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00052>
 36. Kim D., Roy S. Effects of diabetes on mitochondrial morphology and its implications in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(10):10. PMID: 32756920; PMCID: PMC7441301. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.10>
 37. Johnson-Rabbett B., Seaquist E.R. Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review. *J Diabetes.* 2019;11(9):711-718. PMID: 30983138. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12933>
 38. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am J Cardiol.* 2017;120(15):S4-S16. PMID: 28606343. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.009>
 39. Ma X., Dong L., Shao Q., Cheng Y., Lv S., Sun Y., Shen H., Wang Z., Zhou Y., Liu X. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):31. PMID: 32156279; PMCID: PMC7063826. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01006-7>

Peculiarities of hypoglycaemic therapy in acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus

Konstantin Yu. Nikolaev¹, Karina I. Bondareva^{1,2}, Anna Ya. Kovaleva², Galina I. Lifshits²

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Anna Ya. Kovaleva, a.kovaleva@inbox.ru

This study assessed the features of the course of acute coronary syndrome in patients with diabetic neuropathy. Additionally, the role of antihyperglycaemic therapy as a cardio protection factor in this syndrome was determined by analysing the available literature data and clinical guidelines. Various antihyperglycaemic drug groups demonstrate possible molecular mechanisms of protection against ischemic cardiomyocytes. Cardiovascular disease treatment for patients with type 2 diabetes mellitus is rapidly developing. However, many aspects, including the exact mechanisms of the cardio protective action of antihyperglycaemic drugs, the presence of an additional positive effect of antihyperglycaemic drugs for patients with other diseases (e.g. kidney disease and chronic heart failure), and possible primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes, remain unclear.

Keywords: acute coronary syndrome; hypoglycemic therapy; metformin; SGLT-2 inhibitors; type 2 diabetes mellitus

Received 11 September 2020. Revised 16 January 2021. Accepted 10 February 2021.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

ORCID ID

K.Yu. Nikolaev, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

K.I. Bondareva, <https://orcid.org/0000-0002-5197-9699>

A.Ya. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

G.I. Lifshits, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Copyright: © 2021 Nikolaev et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Nikolaev K.Yu., Bondareva K.I., Kovaleva A.Ya., Lifshits G.I. Peculiarities of hypoglycaemic therapy in acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2021;25(2):27-37. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2021-2-27-37>