

Обновленные европейские рекомендации по предиабету, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям: мнение российских экспертов

Мамедов М.Н., Шацкая О.А., Бондаренко И.З., Канорский С.Г.,
Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В.

Резюме

В 2019 году на очередном Конгрессе Европейского общества кардиологов (31 августа-4 сентября 2019 года, Париж, Франция) были представлены обновленные рекомендации по предиабету, сахарному диабету (СД) и сердечно-сосудистым заболеваниям, разработанные экспертами двух европейских обществ. В обновленных рекомендациях кроме систематизированных данных представлены и приоритеты сахароснижающей терапии с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов, целевые уровни липидов у больных сахарным диабетом в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и правила применения антитромботической терапии.

Приводятся комментарии российских экспертов по широкому спектру вопросов, представленных в европейских рекомендациях.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, сердечно-сосудистые заболевания, рекомендации

Сведения об экспертах

1. Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска ФГБУ НМИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Москва
2. Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Краснодар
3. Шацкая Ольга Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии и эндоваскулярной хирургии ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, Москва
4. Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и эндоваскулярной хирургии ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, Москва
5. Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург
6. Агафонов Павел Владимирович, к.м.н., докторант при кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Список сокращений

АД – артериальное давление

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗПА – заболевание периферических артерий

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4

ИМ – инфаркт миокарда

ЛЖ – левый желудочек

НГЛТ2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа

рГПП-1 – рецепторы глюкагоноподобного пептида 1 типа

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ФП – фибрилляция предсердий

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ADA – Американская диабетическая ассоциация

HbA1c – гликированный гемоглобин

PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

В 2019 году на очередном Конгрессе Европейского общества кардиологов (31 августа-4 сентября 2019 года, Париж, Франция) были представлены обновленные рекомендации по предиабету, сахарному диабету (СД) и сердечно-сосудистым заболеваниям. Этот документ является совместной разработкой Европейского общества кардиологов (руководитель группы Francesco Cosentino, Швеция) и Европейской ассоциации по изучению СД (руководитель группы Peter Grant, Великобритания). В обновленных рекомендациях кроме систематизированных данных представлены и приоритеты сахароснижающей терапии с точки зрения сердечно-сосудистых эффектов, целевые уровни липидов у больных СД в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и правила применения антитромботической терапии [1].

Ниже представлены комментарии российских экспертов в отношении основных положений европейских рекомендаций по предиабету, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Эпидемиология и определение сахарного диабета

Мамедов М.Н.

СД является серьезной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Отмечается неуклонный прирост его распространенности до 10% в развивающихся странах, в первую очередь, в Китае и Индии. По данным 2017 года СД страдают 60 миллионов взрослых европейцев, у половины которых он еще не диагностирован. В целом, к 2045 году ожидается увеличение числа больных СД более, чем до 600 миллионов человек. Наряду с этим вызывает тревогу «омоложение» сахарного диабета [2].

Классификация СД и предиабета основана на рекомендациях ВОЗ (2006/2011) и ADA (2019) [2, 3]. Для определения возможного влияния пола, этнической принадлежности и возраста на диагностические критерии требуется проведение дальнейших исследований.

Под термином предиабет подразумевает нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе, которые являются промежуточным этапом в развитии СД 2 типа [4].

Для диагностики СД могут использоваться различные методы. В частности, СД диагностируется с помощью определения глюкозы в плазме натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c). Пероральный тест толерантности к глюкозе применяется для диагностики нарушения толерантности к глюкозе. Эксперты рекомендуют проведение скрининга среди пациентов с установленными ССЗ с использованием уровней HbA1c

и/или глюкозы натощак. Пероральный тест толерантности к глюкозе может применяться у этих пациентов в случае неубедительности вышеуказанных показателей [3, 4].

Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных диабетом и предиабетом

В Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года была представлена стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД. В обновленных рекомендациях главный принцип стратификации риска не изменился [1].

К группе очень высокого риска относятся пациенты:

- с СД и установленным ССЗ или другим поражением органов-мишеней;
- с наличием трех и более факторов риска;
- СД 1 типа продолжительностью >20 лет.

К группе высокого риска относятся пациенты с продолжительностью СД ≥ 10 лет без поражения органов-мишеней и других дополнительных факторов риска, тогда как в группу умеренного риска включены молодые пациенты (с СД 1 типа <35 лет или СД 2 типа <50 лет) с продолжительностью СД <10 лет, без других факторов риска.

Пациенты с предиабетом в зависимости клинического статуса и наличия других факторов риска/поражения органов мишеней также могут иметь высокий сердечно-сосудистый риск. Но в целом стратификация риска у пациентов с предиабетом проводится аналогично общей популяции, то есть применяются стандартные шкалы.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с нарушением углеводного обмена подразумевает применение комплексных мер, включая изменения образа жизни (диета, физическая активность, борьба с табакокурением), применение лекарственной терапии для достижения целевых уровней гликемии, артериального давления (АД), липидов и антиагрегантной терапии с целью первичной и вторичной профилактики [6-12].

Принципы изменения образа жизни остаются прежними. Это уменьшение потребления калорийной пищи, широкое применение средиземноморской диеты и умеренная физическая активность ≥ 150 мин/неделю, которые при комплексном применении могут предотвращать СД и его осложнения [1].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является одним из распространенных заболеваний у пациентов с СД (>60% случаев), а также часто ассоциируется с предиабетом, что может быть обусловлено наличием ожирения и гиперинсулинемии [13]. Многочисленные клинические исследования демонстрируют, что оптимальный контроль АД снижает риск микро- и макрососудистых осложнений. Целевые уровни АД в последние годы пересмотрены, что обусловлено результатами ряда крупных исследований. Для пациентов с СД целевой уровень систолического АД составляет до 130 мм рт. ст. но не меньше, чем 120 мм рт. ст., а у пожилых пациентов с СД составляет 130-139 мм рт. ст. Целевой уровень диастолического АД у пациентов с СД составляет <80 мм рт. ст., но не <70 мм рт. ст.

По-прежнему ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II являются важными составляющими комбинированной антигипертензивной терапии. Блокаторы кальциевых каналов или диуретики могут применяться в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В большинстве случаев у пациентов с СД двойная антигипертензивная терапия рекомендуется как стартовое лечение. Важно отметить, что у пациентов с предиабетом риск развития СД ниже при использовании иАПФ или БРА нежели бета-блокаторов или диуретиков [1, 14].

Коррекция нарушений липидного обмена

В рекомендациях представлены новые целевые уровни для пациентов с СД в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска:

- при СД 2 типа и умеренном риске сердечно-сосудистых заболеваний целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет <2,5 ммоль/л;
- при СД 2 типа и высоком сердечно-сосудистом риске целью является уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или его снижение минимум на 50%;
- при СД 2 типа и очень высоком сердечно-сосудистом риске рекомендуется достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ЛПНП не менее 50%.

Статины по-прежнему являются препаратами первого выбора, и, если увеличение их дозы до максимально переносимой не обеспечивает достижения целевых уровней ХС ЛПНП, рекомендовано добавлять эзетимиб, то есть применять комбинированную липидснижающую терапию [15, 16]. Если высокие дозы статинов в сочетании с эзетимибом не обеспечивают достижения целевых уровней ХС ЛПНП, пациентам с очень высоким риском рекомендуется назначать ингибиторы пропротеиновой конвертазы

субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Больным с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов рекомендуется снижение массы тела (в первую очередь за счет уменьшения потребления быстро усваиваемых углеводов и алкоголя) рекомендуется назначение фибратов. В последние годы все чаще обсуждается вопрос о коррекции факторов риска у больных СД 1 типа. Это в первую очередь относится к пациентам высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. В данном случае статины рекомендуются независимо от исходного уровня ХС ЛНПН, что подчеркивает важность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме этого у бессимптомных пациентов с СД 1 типа старше 30 лет статины также могут быть рассмотрены для коррекции гиперхолестеринемии. Женщинам детородного возраста статины не рекомендуются [1].

Антиагрегантная терапия

В литературе неоднократно обсуждалась целесообразность применения антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики [17]. Результаты исследования ASCEND (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 15480 пациентов) свидетельствуют, что применение аспирина в дозе 100 мг/сутки с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД статистически значительно снижает суммарную частоту осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, смерть от сердечно-сосудистых причин; $p=0,01$). Эксперты полагают, что в отсутствие противопоказаний аспирин (75-100 мг/сутки) может быть применен для первичной профилактики у пациентов с СД и высоким/очень высоким риском, тогда как пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском аспирин для первичной профилактики не рекомендуется [18]. Важным вопросом применения антиагрегантной терапии является ее безопасность, в частности вероятность желудочно-кишечного кровотечения. С целью защиты желудка и профилактики желудочно-кишечных кровотечений при использовании низких доз аспирина могут применяться ингибиторы протонной помпы [19].

Многофакторное лечение

В условиях коморбидности – СД в сочетании с наличием двух и более факторов риска и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском для его снижения необходимо рассматривать сочетанную терапию. Согласно данным клинических исследований сочетанная терапия для коррекции гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 75%. При этом оптимальная стратегия многофакторного лечения с целью первичной и вторичной

профилактики не установлена. Отсутствуют и данные о гендерных особенностях многофакторного вмешательства [20, 21].

Список литературы

1. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas - 8th Edition*. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
3. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2014;37:S81S90.
4. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation*. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
5. Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryde'n L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:21.
6. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228-2237.
7. American Diabetes Association. *Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care* 2018;41:S38-S50.
8. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. *Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes*. *Diabetes Care* 2014;37:S120S143.
9. Bartnik M, Ryde'n L, Malmberg K, Ohrvik J, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72-77.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes,*

- 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429442.
11. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163:437451.
 12. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491-500.
 13. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603615.
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:30213104.
 15. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;17:112.
 16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
 17. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1760-1776.
 18. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539.

19. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231241.
20. Sandbaek A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, van den Donk M, Wareham NJ, Lauritzen T, Davies MJ, Khunti K. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37:20152023.
21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 580-591.

**Лечение ишемической болезни сердца у пациентов
с преддиабетом и сахарным диабетом**

Шацкая О.А., Бондаренко И.З.

Нарушения углеводного обмена ухудшают прогноз больных с ССЗ [1, 2, 3]. Распространенность СД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) достигает 20-30%, 70% - имеют впервые выявленный СД или нарушенную толерантность к глюкозе, в связи с чем всем больным с ИБС рекомендуется систематически оценивать гликемический статус [4, 5].

Согласно многочисленным исследованиям хороший гликемический контроль снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений у больных СД [6]. При этом акцент делается на том, что этот контроль должен быть безопасным для больных с ССЗ, то есть индивидуально должны определяться целевые значения гликемии. Умеренно интенсивный контроль гликемии доказал свою эффективность по сравнению с более жестким контролем, при котором повышается риск гипогликемии, что отрицательно влияет на риск возникновения и исход сердечно-сосудистых событий [7, 8, 9, 10]. Кроме того, интенсивный контроль гликемии в сочетании с неудовлетворительным гликемическим профилем также негативно влияет на частоту кардиоваскулярных осложнений [11, 12, 13].

Впервые за всю историю изучения СД представлены доказательства сердечно-сосудистого преимущества использования сахароснижающих препаратов у пациентов с ССЗ с очень высоким/высоким кардиоваскулярным риском.

Изучение сердечно-сосудистой безопасности является одной из главных задач при проведении клинических исследований. В настоящее время в центре внимания находятся новые сахароснижающие препараты – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (НГЛТ2).

Опираясь на результаты исследований агонистов ГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND и PIONEER) [14, 15, 16, 17, 18], ингибиторов НГЛТ2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 и CREDENCE) [19, 20, 21, 22], данные классы препаратов рекомендованы больным СД 2 типа с ССЗ или очень высоким/высоким кардиоваскулярным риском, независимо от того, получает ли пациент метформин или нет.

Преимущества агонистов ГПП-1 наиболее вероятно обусловлены уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, тогда как ингибиторы НГЛТ2, по-видимому, уменьшают частоту конечных точек, связанных с сердечной недостаточностью.

Несмотря на отсутствие крупномасштабных рандомизированных клинических исследований по оценке влияния метформина на сердечно-сосудистые события, на сегодняшний день доказано, что длительное использование метформина оказывает кардиопротективное действие, снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением, улучшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [23, 24].

Основной целью лечения ИБС у больных СД является снижение риска развития и прогрессирования осложнений, а также снижение уровня смертности. Рекомендуемая антиишемическая терапия включает использование бета-адреноблокаторов, ингибиторов иАПФ, нитратов и антагонистов кальция.

У больных с СД, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), особенно в сочетании с сердечной недостаточностью (ФВ менее 40%), длительный пероральный прием бета-адреноблокаторов приводит к снижению уровня смертности. Предпочтение следует отдавать карведилолу и небивололу, которые улучшают чувствительность к инсулину и не оказывают отрицательного влияния на гликемический профиль [25, 26].

Применение иАПФ рекомендуется для профилактики основных сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности у всех больных СД и стабильной ИБС или острым коронарным синдромом и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [27]. При непереносимости иАПФ целесообразно назначать БРА II. Антагонисты

минералокортикоидных рецепторов рекомендуются пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ или сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ [25, 28].

Использование нитратов и блокаторов кальциевых каналов показано для облегчения симптомов стенокардии у больных, получающих бета-адреноблокаторы или при наличии противопоказаний к данной группе препаратов [29].

Лечение гиперхолестеринемии является одной из главных задач для профилактики сердечно-сосудистых событий и снижения кардиоваскулярной смертности как у больных СД 2 типа, так и у больных СД 1 типа. В настоящее время статины являются препаратами первой линии у пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП [30]. Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендуется комбинированная терапия с эзетимибом [31, 32]. У пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, с постоянным высоким уровнем ХС ЛПНП, несмотря на лечение максимально переносимой дозой статина в комбинации с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов рекомендуется ингибиторы PCSK9 [33, 34, 35, 36].

Список литературы

1. Ritsinger V, Tanoglidis E, Malmberg K, Nasman P, Ryden L, Tenerz A, Norhammar A. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:23-32.
2. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:1233-1240.
3. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, Simoons ML; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969_2974.
4. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, McGuire DK, Goyal A, Spertus JA, Kosiborod M. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2014;168:466_470.e1.
5. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose

- regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880_1890.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837_853.
 7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Mancia, G, Liu L, Mogensen, CE, Pan, N, Poulter, C, Rodgers, A, Williams, B, Bompoint, S, de Galan, BE, Joshi, R, Travert, F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560_2572.
 8. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575_1585.
 9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545_2559.
 10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129_139.
 11. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:5_33.
 12. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543_551.
 13. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with

- stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529_2540.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311_322.
 15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834_1844.
 16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*;doi:10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
 17. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519_1529.
 18. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanos F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121_130.
 19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117_2128.

20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644_657.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE_TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347_357.
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295_2306.
23. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740_751.
24. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179_190.
25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119_177.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonz_alez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129_2200.

27. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202_2212.
28. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309_1321.
29. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581_590.
31. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387_2397.
32. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571_1582.
33. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713_1722.

34. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, Murphy SA, Kuder JF, Gouni-Berthold I, Lewis BS, Handelsman Y, Pineda AL, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941_950.
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097_2107.
36. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tunon J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG, Committees OO, Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618_628.

Хроническая сердечная недостаточность

Канорский С.Г.

Предиабет и СД ассоциируются с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной или сниженной фракцией выброса ЛЖ и 30-40% участников современных исследований лечения ХСН страдали СД [1,2]. В свою очередь пациенты с ХСН без СД подвержены повышенному риску развития СД, а патофизиология такого влияния требует дальнейшего изучения [3]. При сочетании СД и ХСН, особенно со сниженной фракцией выброса ЛЖ, значительно повышается риск госпитализации из-за прогрессирования ХСН, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин [4]. Предиабет и недиагностированный СД у пациентов с ХСН связаны с более высоким риском смерти и других неблагоприятных клинических исходов [5], что указывает на целесообразность активного выявления нарушений углеводного обмена в этой популяции.

Основными причинами ХСН у пациентов с СД являются ИБС, артериальная гипертензия, профилактика и лечение которых способны снижать риск манифестации ХСН. Авторы новых европейских рекомендаций по лечению СД, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний 2019 года признают патогенетическую роль в развитии ХСН прямого влияния инсулинорезистентности/гипергликемии на миокард, но одновременно не подтверждают наличие убедительных доказательств существования специфической диабетической кардиомиопатии [6].

Изучение результативности различных способов лечения ХСН показало сопоставимую эффективность всех стандартных схем лекарственной и немедикаментозной терапии при наличии и отсутствии СД. Исключением является алискирен, который не рекомендуется пациентам с СД из-за риска серьезных нежелательных явлений [7]. иАПФ, БРА II, сакубитрил/валсартан, способные уменьшать риск развития СД, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, рекомендуется назначать в низких дозах с последующим их повышением, контролируя уровень калия и креатинина в крови. Также для лечения ХСН у больных с СД рекомендованы бета-адреноблокаторы и, по показаниям, ивабрадин, дигоксин, диуретики, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, сердечная ресинхронизирующая терапия, аортокоронарное шунтирование при двух- или трехсосудистой ИБС. Вместе с тем трансплантация сердца при терминальной стадии ХСН в меньшей степени улучшала 10-летнюю выживаемость пациентов при наличии СД [8].

Исследования сердечно-сосудистых исходов при СД обеспечили основу для внесения изменений в новые европейские рекомендации по лечению СД, предиабета и сердечно-сосудистых заболеваний 2019 года у пациентов с СД и высоким риском возникновения или уже существующей ХСН. Для лечения СД в таких случаях следует в первую очередь назначать ингибиторы НГЛТ2, способные тормозить развитие ХСН, снижать число госпитализаций по поводу декомпенсации и смертность пациентов [9,10]. Более того, на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2019 года были представлены результаты исследования DAPA-HF, в котором дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, значительно снижал суммарный риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу декомпенсации, а также смерти от всех причин у больных с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ не только у больных с СД, но и без диабета [11]. Несмотря на отсутствие однозначного понимания механизма подобного прогностического эффекта ингибиторов НГЛТ2, сами результаты лечения не вызывают сомнений и открывают новые перспективы лечения ХСН.

Нарушения ритма сердца

СД предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий (ФП) посредством вегетативной дисфункции, электромеханического и структурного ремоделирования миокарда, вариабельности гликемии, предсердной экстрасистолии. При сочетании СД и ФП значительно повышается риск инсульта, ХСН и смерти от ССЗ и всех причин [12], что указывает на необходимость агрессивной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в такой ситуации. Учитывая слабую выраженность симптомов ФП у части больных, требуется активное выявление данной аритмии с помощью доступных методов регистрации электрокардиограммы. Пероральные антикоагулянты следует широко применять для снижения риска инсульта при ФП, но у больных СД необходимо тщательно контролировать изменения функции почек, чтобы избежать передозировки из-за уменьшения выведения этих препаратов [13].

Наличие СД ассоциируется с повышенным примерно в четыре раза риском внезапной сердечной смерти, как у мужчин, так и у женщин. Причины, лежащие в основе повышенной уязвимости и электрической нестабильности у пациентов с СД, вероятно, связаны с эпизодами гипогликемии во время интенсивной гликемизирующей терапии [14], с кардиальной автономной нейропатией [15], способствующих удлинению интервала QTc. Частота внезапной сердечной смерти значительно выше у пациентов с СД и фракцией выброса ЛЖ менее 35% [16]. Таким больным показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, а при одновременном расширении комплекса QRS – аппарата с возможностью проведения кардиальной ресинхронизирующей терапии [17]. У пациентов с СД и желудочковыми нарушениями ритма сердца рекомендовано проводить такие же диагностические исследования (электрокардиография, в том числе при физической нагрузке, эхокардиография, коронарография или магнитно-резонансная томография), как и у больных без СД. Их задача – выявление структурной патологии сердца, наличие которой влияет на прогноз больше, чем само нарушение ритма. Аналогичным, при наличии и отсутствии СД, является и подавление аритмии лекарственными средствами (бета-адреноблокаторы, собственно антиаритмические препараты) или с помощью катетерной аблации.

Заболевания периферических артерий

В качестве периферических рассматриваются все артерии, кроме аорты, коронарных и внутричерепных артерий [18]. Заболевание периферических артерий (ЗПА) значительно чаще встречается по мере увеличения продолжительности СД, при субоптимальном гликемическом контроле, наличии известных факторов сердечно-

сосудистого риска [19]. Атипичные симптомы со стороны нижних конечностей из-за сопутствующей нейропатии со сниженной болевой чувствительностью приводят к поздней диагностике ишемии, указывая на актуальность скрининга ЗПА. Рекомендуется определять лодыжечно-плечевой индекс, величина которого менее 0,9 (или более 1,4 в результате кальциноза) обычно указывает на наличие ЗПА и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертельного исхода [19,20]. Пациентам с перемежающейся хромотой рекомендованы физические тренировки минимум по 30-45 мин 3 раза в неделю, хотя их эффективность ниже при СД [21]. Тщательное лечение гипергликемии способно улучшать исходы при угрожающей ишемии нижних конечностей [22]. При тяжелом инвалидизирующем ЗПА следует применять реваскуляризацию, когда это возможно, и только при ее неудаче рассматривать ампутацию [18]. В исследовании COMPASS у больных с ЗПА (44% с СД) комбинированное лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и аспирином 100 мг 1 раза в день за период наблюдения 23 месяца снижало риск неблагоприятных событий со стороны нижних конечностей, включая ампутацию, на 46% ($p=0,0037$) по сравнению с монотерапией аспирином [23]. Эти данные позволили рекомендовать комбинированную антитромботическую терапию пациентам с высоким ишемическим риском для предупреждения сосудистых осложнений со стороны артерий нижних конечностей (класс рекомендаций IIa).

Атеросклеротическое поражение сонной артерии должно быть быстро исключено у всех пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом, хотя систематический скрининг не рекомендуется. Реваскуляризацию сонной артерии по-прежнему предлагается рассматривать у бессимптомных лиц при наличии одного или нескольких факторов риска инсульта (предшествующие транзиторная ишемическая атака/инсульт, ипсилатеральный немой инфаркт мозга, прогрессирование стеноза, бляшки высокого риска), а также при риске периоперационного инсульта или смерти менее 3% и ожидаемой продолжительности жизни больного более 5 лет [18]. Пациентам с симптомами реваскуляризация сонной артерии показана при стенозе более 70% и ее следует рассмотреть при стенозе более 50%, если предполагаемая частота периоперационного инсульта или смерти менее 6% [18]. Эндартерэктомия сонных артерий остается стандартом лечения, в то время как стентирование может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с высоким риском осложнений эндартерэктомии [18]. В послеоперационном периоде оба эти способа вмешательства обеспечивают одинаковую защиту от повторного инсульта и одинаковую частоту повторных процедур реваскуляризации [24]. Реваскуляризация сонных артерий у

пациентов с СД ассоциируется с более высоким риском периоперационного инсульта и смерти [25], последующего рестеноза при использовании как эндартерэктомии, так и стентирования [26].

Список литературы

1. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Latini R, Cosmi F, Tavazzi L, Maggioni AP; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005156.
2. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:1956-1964.
3. Demant MN, Gislason GH, Kober L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia* 2014;57:1595-1600.
4. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care* 2017;40:671-678.
5. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744-758.
6. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718-1727.
7. Rosano GMC, Seferovic P, Farmakis D, Filippatos G. Renin inhibition in heart failure and diabetes: the real story. *Eur J Heart Fail* 2018;20:149-151.
8. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699-704.

9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. [Epub ahead of print].
12. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-1135.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
14. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, Sheridan PJ, Heller SR. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-1747.
15. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? *J Diabetes Res* 2017;2017:5374176.
16. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Makikallio TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiomaki JS, Schmidt G, Huikuri HV. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:1396-1403.

17. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-2329.
18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
19. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509-1526.
20. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
21. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2016;8:363-377.
22. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;19:307-314.

23. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-229.
24. Li Y, Yang JJ, Zhu SH, Xu B, Wang L. Long-term efficacy and safety of carotid artery stenting versus endarterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0180804.
25. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63:1099-1107.
26. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755-763.

Профиль кардиоваскулярной безопасности препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа

Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В.

Исследованиями последних лет показано различное влияние отдельных классов сахароснижающих препаратов на наиболее частые заболевания сердечно-сосудистой системы и их осложнения. Актуальность этого аспекта подтверждается принятым в 2008 году решением FDA о повышении требований к регистрации противодиабетических препаратов. Они должны не только снижать уровень гликемии, но и обладать безопасным кардиологическим профилем [1]. Вместе с тем, до последнего времени в современной диабетологии не были четко сформулированы принципы использования препаратов для лечения СД 2 типа с учетом их влияния на риск развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Большим шагом вперед в данном вопросе явились новые Рекомендации по предиабету, диабету и заболеваниям сердечно-сосудистой системы Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного

диабета 2019 г., где на основании результатов крупных рандомизированных исследований сердечно-сосудистых исходов весь арсенал сахароснижающих препаратов разделен на группы в зависимости от их профиля кардиоваскулярной безопасности.

К препаратам, несомненно повышающим риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь ХСН, отнесены гипогликемизирующие средства из класса тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон) [2] и ингибитор дипиптедилпептидазы-4 (иДПП-4) саксаглиптин [3], которые повышали частоту госпитализаций больных СД2 по поводу ХСН. Наибольший риск наблюдался у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≤ 60 мл/мин, а также повышенным исходным уровнем маркера сердечной недостаточности NT-proBNP. Таким образом, розиглитазон, пиоглитазон и саксаглиптин противопоказаны при сочетании СД2 и заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также при высоком риске развития ХСН.

К группе сахароснижающих препаратов, которые могут увеличивать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, отнесен инсулин, задерживающий натрий и воду в организме, а также производные сульфонилмочевины, применение которых сопряжено с высоким риском гипогликемии. Использование данных препаратов при патологии сердечно-сосудистой системы может рассматриваться только после назначения метформина и препаратов с позитивным влиянием на прогноз [4].

Препараты с нейтральным эффектом в отношении сердечно-сосудистой системы включают ингибиторы альфа-глюкозидазы и ингибиторы ДПП-4 (кроме саксаглиптина). По данным крупного проспективного исследования ингибитора альфа-глюкозидазы акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистым заболеванием (исследования ACE) было показано, что акарбоза не влияет на частоту крупных нежелательных явлений со стороны сердца (МАСЕ) [5]. Всесторонняя оценка кардиоваскулярной безопасности проводилась в отношении представителей группы ингибиторов ДПП-4 (глиптинов). К настоящему времени проведено пять крупных проспективных исследований в популяции пациентов с СД2, где оценивались сердечно-сосудистые эффекты таких ингибиторов ДПП-4 как саксаглиптин (SAVOR-TIMI 53) [6], алоглиптин (EXAMINE) [7], ситаглиптин (TECOS) [8] и линаглиптин (CARMELINA, CAROLINA) [9]. В четырех из этих исследований получено статистически значимое подтверждение не меньшей безопасности по сравнению с плацебо в отношении первичного комплексного сердечно-сосудистого исхода (для препаратов алоглиптин, ситаглиптин и линаглиптин). Вместе с тем, ни один из представителей класса глиптинов не показал значимой пользы со стороны сердечно-сосудистой системы в исследуемой популяции пациентов (с длительным течением сердечно-сосудистого заболевания и СД2).

Наконец, к препаратам с позитивным влиянием на сердечно-сосудистую систему относят метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (рГПП-1) и ингибиторы НГЛТ2. К настоящему времени крупномасштабных рандомизированных исследований, направленных на оценку влияния метформина на риск сердечно-сосудистых осложнений, не проводилось. Вместе с тем, наблюдательные исследования и исследования на основе баз данных показали улучшение сердечно-сосудистого прогноза при длительном применении метформина [10]. В Рекомендациях 2019 г. сообщается, что использование метформина следует рассмотреть у пациентов с избыточной массой тела и СД2 без сердечно-сосудистых заболеваний, либо с умеренным сердечно-сосудистым риском (класс рекомендаций IIa).

Для оценки влияния на сердечно-сосудистые исходы препаратов группы агонистов рецепторов ГПП-1 проведено семь рандомизированных исследований у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Известно, что препараты данной группы обладают позитивным влиянием на некоторые параметры сердечно-сосудистой системы, включая умеренное снижение систолического АД и уменьшение массы тела, а также непосредственные положительные эффекты в отношении сердца и сосудов [11]. Не меньшая безопасность по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых исходов показана для ликсисенатида (исследование ELIXA) [12], эксенатида (исследование EXSCEL) [13] и дулаглутида (исследование REWIND) [14]. Для таких препаратов как лираглутид (исследование LEADER) [15] и семаглутид (SUSTAIN-6, PIONEER-6) [16, 17] отмечено значимое снижение частоты сердечно-сосудистых исходов, что свидетельствует о позитивном профиле кардиоваскулярной безопасности. Постепенное улучшение исходов в процессе лечения данными препаратами может свидетельствовать о том, что позитивные эффекты могут быть связаны с замедлением процессов атерогенеза.

Наилучшие результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности отмечены для препаратов из группы ингибиторов НГЛТ2. Этот вывод основан на результатах четырех рандомизированных исследований у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Так, по данным исследования EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин значимо снижал частоту развития комбинированного первичного сердечно-сосудистого исхода (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт) по сравнению с плацебо, причем наиболее выраженное влияние отмечалось в отношении сердечно-сосудистой смерти. [18] Положительные эффекты другого представителя данного класса канаглифлозина показаны в исследованиях CANVAS и CREDENCE: отмечено значимое снижение первичной сердечно-сосудистой

конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный ИМ и несмертельный инсульт) и госпитализаций по поводу ХСН, в том числе у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (с СД2 и ХБП с альбуминурией). [19] При изучении дапаглифлозина в рамках исследования DECLARE-TIMI 58 значимого снижения «больших» кардиоваскулярных событий (MACE) не наблюдалось, однако использование дапаглифлозина приводило к снижению частоты комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН. Положительные эффекты представителей данной группы противодиабетических препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы не связаны с выраженностью гипогликемического действия и развиваются раньше, чем происходит снижение массы тела пациентов. Быстрое и значительное снижение числа госпитализаций по поводу ХСН во всех четырех исследованиях может свидетельствовать о том, что положительный кардиоваскулярный профиль данной группы препаратов объясняется влиянием на параметры гемодинамики (снижение объема циркулирующей плазмы, непосредственное влияние на метаболизм и функцию кардиомиоцитов). В результате это приводит к снижению числа явлений, связанных с ХСН [20]

Важно отметить, что для инициации сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа высокого или очень высокого риска (то есть у большинства больных) впервые рекомендовано вместо метформина использовать монотерапию ингибиторами НГЛТ2 или агонистами рГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. В случае недостаточной эффективности монотерапии пациентам дополнительно назначают метформин, а при сохранении нецелевых значений гликемии последовательно добавляют препарат из групп ингибиторов НГЛТ2 или агонистов рГПП-1 (неиспользованных ранее), ингибитор ДПП-4, базальный инсулин, производные СМ.

У этой же категории пациентов СД 2 типа (высокого и очень высокого риска), ранее получавших противодиабетические препараты, в проводимую терапию необходимо включить ингибитор НГЛТ2 или агонист рГПП-1 с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. При сохранении недостаточного контроля гликемии — последовательно добавляют еще один препарат из ранее не использованной группы ингибиторов НГЛТ2 или агонистов ГПП-1, ингибитор ДПП-4, базальный инсулин, производные СМ. Необходимо подчеркнуть, что в качестве приоритетного выбора у больных с СД2 типа высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска следует назначать эмпаглифлозин или лираглутид (класс рекомендаций IB) с доказанным снижением риска смерти. Таким образом, представители групп агонистов ГПП-1 и ингибиторов НГЛТ2 должны быть рекомендованы для использования у пациентов с СД2 и высоким/очень

высоким сердечно-сосудистым риском в качестве приоритетных, независимо от предшествующего лечения.

Список литературы

1.U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes, December 2008.

2. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773-2778..

3.Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* 2015;132(15):e198.

4.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853..

5.Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Ryden L, Schroder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendera M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-886.

6.Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.

7.White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.

8.Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.

9. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:6979.
10. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740751.
11. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;136:849870.
12. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:22472257.
13. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:12281239.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121130.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311322.

16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsboll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*;doi:10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
18. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebocontrolled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
19. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erondou N, Desai M, Shaw W, Vercruysse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387-393.
20. Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37:3192-3200