

**Сердечно-сосудистые заболевания и управление рисками:
стандарты при сахарном диабете 2023 (рекомендации АДА).
Мнение российских экспертов.**

Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Арабидзе Г.Г., Никифоров В.С., Гафаров В.В., Уметов М.А., Ворохобина Н.В., Константинов В.О., Цыганкова О.В., Кошельская О.А., Руденко Б.А., Бондаренко И.З., Друк И.В., Дудинская Е.Н., Мкртумян А.М.

Сведения об экспертах

1. Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва – председатель
2. Канорский Сергей Григорьевич д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
3. Арабидзе Григорий Гурамович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
4. Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
5. Гафаров Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Новосибирск
6. Уметов Мурат Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, главный внештатный специалист клинический фармаколог министерства здравоохранения и курортов КБР, заведующий кафедрой факультетской терапии КБГУ, Нальчик
7. Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
8. Константинов Владимир Олегович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России, руководитель центра диагностики, профилактики и лечения атеросклероза и дислипидемий, Санкт Петербург
9. Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
10. Кошельская Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск
11. Руденко Борис Александрович, д.м.н., руководитель отдела инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

12. Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва
13. Друк Инна Викторовна, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск
14. Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных заболеваний Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва
15. Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ADA – Американская диабетическая ассоциация
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9

В начале 2023 года в журнале *Diabetes Care* эксперты Американской диабетической ассоциации (ADA) опубликовали документ «Стандарты лечения диабета», который ежегодно обновляется по мере накопления новых данных. Эти рекомендации направлены на улучшение диагностики, лечения и оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом (СД). Один из больших разделов посвящен сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и управлению риском сердечно-сосудистых осложнений. Ниже представлены основные положения этого документа и мнение российских экспертов.

Введение

ССЗ заболевания, связанные с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца – ИБС, цереброваскулярное заболевание или заболевание периферических артерий) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности лиц с СД 2 типа. Ежегодные расходы на борьбу с ССЗ у пациентов с СД в США составляют около 37,3 млрд долларов [1].

Многочисленные исследования показали эффективность контроля отдельных сердечно-сосудистых факторов риска в предотвращении или замедлении развития ССЗ при СД. Более того, одновременный контроль факторов риска ССЗ имеет большее преимущество. Благодаря этому за последние десятилетия агрессивная модификация факторов риска привела к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ у лиц с СД [2-4].

Еще одной важной причиной смертности у лиц с СД является сердечная недостаточность (СН). Проспективные исследования продемонстрировали, что частота госпитализаций по поводу СН (с поправкой на возраст и пол) была в два раза выше у людей с СД по сравнению с теми, у кого его не было [5, 6].

Сердечно-сосудистые заболевания и управление риском

Для профилактики и лечения как ССЗ, связанных с атеросклерозом, так и СН следует систематически оценивать факторы риска не реже одного раза в год у всех лиц с СД. К важным отягчающим факторам риска относятся продолжительность СД, ожирение/избыточный вес, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение, отягощенный по ССЗ семейный анамнез, хроническая болезнь почек (ХБП) и наличие альбуминурии.

Терапия, включающая несколько параллельных подходов, основанных на доказательствах, обеспечивает дополнительное снижение риска микрососудистых, почечных, неврологических и сердечно-сосудистых осложнений. Контроль гликемии, артериального давления (АД) и липидных показателей, а также включение специфических методов лечения с благоприятным влиянием на исходы сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (в зависимости от индивидуальных особенностей) считаются залогом глобального снижения риска осложнений СД.

Шкала риска сердечно-сосудистых осложнений

Шкала риска ССЗ (Risk Estimator Plus, США) является полезным инструментом для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений. В расчет риска СД включен как фактор риска, хотя продолжительность СД или наличие его осложнений, таких как

альбуминурия, в нем не учитываются. Стратификация риска ССЗ может помочь в выборе терапии. Недавно были разработаны шкалы риска и новые сердечно-сосудистые биомаркеры для стратификации риска пациентов с целью вторичной профилактики, но они еще не получили широкого распространения [7, 8].

Артериальная гипертензия и контроль артериального давления

АГ распространена как среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа и является основным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и микрососудистых осложнений [9].

Определение артериальной гипертензии

В отличие от Российских и Европейских рекомендаций, АГ определяется как систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст. на основании среднего значения ≥ 2 измерений на ≥ 2 визитах, что соответствует определению Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации [10]. У лиц с АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. и ССЗ диагноз АГ может быть поставлен на единственном визите. При установленном диагнозе АГ контроль АД должен осуществляться при каждом рутинном посещении врача и, обязательно, в домашних условиях [11, 12], поскольку есть мнение, что домашние измерения могут лучше коррелировать с ССЗ, чем офисные, в том числе за счет увеличения приверженности к приему антигипертензивных препаратов [13, 14]. Отдельно обращается внимание на выявление ортостатической гипотензии, наличие которой может свидетельствовать о вегетативной нейропатии и может потребовать корректировки целевых значений АД.

Целевые значения артериального давления

На страницах документа приводится анализ основополагающих протоколов, сопоставлявших стратегии «жесткого» и «мягкого» контроля систолического и диастолического АД: SPRINT (отсутствовали пациенты с СД), STEP, ACCORD BP, ADVANCE, HOT [15-19]. На основании этих исследований целью антигипертензивной терапии у пациентов с СД 1 и 2 типа эксперты называют АД $< 130/80$ мм рт. ст., если она может быть безопасно достигнута, отметив, что для пациентов с СД 1 типа сегодня отсутствуют качественные данные, подтверждающие эти цифры. В финале дискуссии о целевых значениях АД подчеркивается место персонализированного подхода на основе совместного принятия решения врачом и пациентом с рекомендацией не снижать АД $< 120/80$ мм рт. ст., поскольку это связано с риском нежелательных явлений. Данная стратегия согласуется с мнением ведущих мировых экспертных сообществ:

Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации [9, 10], Международного Общества Гипертензии [11] и Европейского общества кардиологов [12].

Беременность и артериальная гипертензия

Отдельно оговариваются подходы к антигипертензивной терапии у беременных женщин с АГ и СД: аналогично российским рекомендациям, старт терапии у них оправдан при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., а целевые значения АД составляют 110-135/85 мм рт. ст. В то же время нет убедительных данных об оптимальном нижнем пределе, однако интенсивность терапии должна быть снижена при АД $< 90/60$ мм рт. ст. Подобный подход поддерживается Международным Обществом Изучения Гипертензии при Беременности, эксперты которого рекомендуют в качестве целевого систолическое АД в пределах 110-140 мм рт. ст. и диастолическое АД от 80 до 85 мм рт. ст. [20].

В связи с риском развития повреждения плода во время беременности запрещено лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) и спиронолактоном. Также эти препараты не желательны для «индивидуумов с сохраненным фертильным потенциалом», которых необходимо переводить на альтернативные антигипертензивные лекарства, одобренные во время беременности, а именно: метилдопу, лабеталол и нифедипин длительного действия. Гидралазин может рассматриваться в контексте неотложной помощи [16]. Диуретики не рекомендуются для контроля АД во время беременности, но могут использоваться на поздних сроках при необходимости контроля объемных показателей кровообращения [21, 22]. Американский Колледж Акушеров-Гинекологов также рекомендует послеродовое наблюдение в течение 7-10 дней, 72 часа из которых – в стационаре лицам с гестационной гипертензией, преэклампсией и преэклампсией на фоне хронической АГ. Оправдано также их долгосрочное последующее наблюдение в связи с повышенным пожизненным сердечно-сосудистым риском [23].

Модификация образа жизни

Мероприятия по модификации образа жизни рекомендуются уже для людей с АД $> 120/80$ мм рт. ст. и должны продолжаться наряду с фармакологической коррекцией АД, если будет установлен диагноз АГ. Они включают в себя снижение веса, если необходимо, DASH стиль питания, в том числе снижение содержания натрия (< 2300 мг/день) и увеличение калия в пище, достаточное потребление фруктов и овощей (8-10 порций в день) и обезжиренных молочных продуктов (2-3 порции в день), умеренность в употреблении алкоголя (не более, чем 2 порции в день для мужчин и не более 1 порции в

день для женщин) [24] и повышение уровня физической активности (не менее 150 минут аэробных упражнений средней интенсивности в неделю) [25].

Традиционно подчеркивается, что коррекция образа жизни должна обсуждаться в комплексе с поставленными целями, с учетом возможностей пациента и является важным компонентом лечения АГ за счет гипотензивного эффекта, повышения эффективности некоторых антигипертензивных лекарств, аддитивного взаимодействия с другими факторами метаболического и сосудистого здоровья. Приветствуется использование интернета, мобильных цифровых платформ для более активных напоминаний о «здоровом поведении», что может рассматриваться как компонент ведения пациентов с СД, поскольку эти вмешательства усиливают эффективность медикаментозной терапии АГ [26, 27].

Фармакологическая коррекция

В отличие от российских и европейских рекомендаций, посвященных лечению АГ, в данном документе допускается монотерапия пациентов с СД и АГ, если их АД находится в интервале 130/80-160/100 мм рт. ст. Лицам с подтвержденным офисным АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. в дополнение к модификации образа жизни необходимо незамедлительно начать прием и своевременно титровать дозы двух препаратов с доказанной эффективностью в свободной или фиксированной комбинации в одной таблетке [28-30].

В отличие от российских и европейских рекомендаций для начального лечения АГ не отдается приоритет блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В качестве стартовой терапии можно рассматривать ингибиторы АПФ [31, 32], БРА [31, 32], тиазидоподобные диуретики [33] или дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [34], так как все они обеспечивали снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Назначение ингибитора АПФ или БРА предлагается как предпочтительная стратегия для лечения АГ у пациентов с СД и ИБС или отношением альбумина к креатинину в моче 30-299 мг/г и настоятельно рекомендуется при величине этого отношения более 300 мг/г.

Вместе с тем, в отсутствие альбуминурии риск прогрессирования заболевания почек низкий и ингибиторы АПФ, БРА, как было обнаружено, не обладают лучшей кардиопротекцией в сравнении с тиазидоподобными диуретиками или дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов [35]. Тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон или индапамид, выделяются экспертами как предпочтительные. Для пациентов, получавших ингибитор АПФ, БРА или диуретик, уровень креатинина сыворотки, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), а

также уровень калия в сыворотке должны контролироваться не реже одного раза в год. Бета-блокаторы в рамках данного документа также имеют свою терапевтическую нишу: их целесообразно назначать при наличии предшествовавшего инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии или хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса, однако при отсутствии этих состояний их влияние на смертность не доказано [36-38].

Множественная лекарственная терапия часто требуется для достижения целевых значений АД, особенно на фоне диабетической нефропатии. Однако одновременное применение ингибиторов АПФ и БРА или комбинации ингибитора АПФ или БРА с прямым ингибитором ренина противопоказаны, учитывая отсутствие дополнительного преимущества в предупреждении ССЗ и повышенную частоту нежелательных явлений – гиперкалиемия, обморок и острое повреждение почек [39-41]. Аналогично клиническим рекомендациям ведущих мировых экспертных сообществ, посвященных коррекции ведущих сердечно-сосудистых факторов риска, актуализируется необходимость своевременной интенсификации антигипертензивной терапии (титрование дозы и/или добавление другого препарата) для преодоления терапевтической инерции и достижения целевых значений АД.

Дозирование перед сном. Хотя предыдущие анализы рандомизированных клинических исследований выявляли преимущества вечернего приема антигипертензивных препаратов в сравнении с утренним [42, 43], эти результаты не были воспроизведены в последующих исследованиях. Поэтому предпочтительное использование антигипертензивных средств перед сном в настоящее время не рекомендуется [44].

Гиперкалиемия и острое повреждение почек. Лечение ингибиторами АПФ или БРА может вызвать острое повреждение почек и гиперкалиемию, в то время как диуретики, наряду с острым повреждением почек, способны приводить к гипокалиемии или гиперкалиемии (в зависимости от их механизма действия) [15, 45]. Обнаружение и лечение этих нарушений важно, поскольку они увеличивают риск ССЗ и смерти. Следовательно, сывороточный креатинин и калий должны мониторироваться во время лечения ингибитором АПФ, БРА или диуретиком, особенно у пациентов со снижением рСКФ, которые в наибольшей степени подвержены риску гиперкалиемии и острого повреждения почек [15, 17, 45].

Резистентная артериальная гипертензия

Резистентная АГ определяется как АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., несмотря на терапевтическую стратегию, которая включает в себя модификацию образа жизни, а

также диуретик и два других антигипертензивных препарата с комплементарными механизмами действия в адекватных дозах. То есть, в рекомендациях не подчеркивается необходимость приема максимальных доз препаратов. До постановки диагноза резистентной АГ необходимо исключить несоблюдение режима приема препаратов (например, из-за пропусков приема, побочных эффектов, высокой стоимости лечения), эффект белого халата и вторичную гипертензию. Следовательно, пациенты со вторичной АГ не могут рассматриваться в качестве имеющих резистентную АГ.

Для достижения целевых значений АД пациентам с СД и резистентной АГ к лечению ингибитором АПФ или БРА, тиазидоподобным диуретиком и дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов рекомендуется добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) [44]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшают альбуминурию у пациентов с диабетической нефропатией [19, 46, 47], но необходимо учитывать риск гиперкалиемии при их добавлении к схеме, включающей ингибитор АПФ или БРА. Это актуализирует важность регулярного наблюдения за уровнями креатинина сыворотки и калия, необходимость исследования долгосрочных результатов применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении АГ.

Коррекция нарушений липидного обмена

Основные положения по изменению образа жизни при нарушениях липидного обмена

Данный раздел изложен в соответствии с рекомендациями Американского Колледжа Кардиологов и Американской Кардиологической Ассоциации по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [48]. Необходимо применение средиземноморской диеты со снижением содержания насыщенных жиров и *транс*-жиров в продуктах питания; увеличение потребления омега-3 жирных кислот, клетчатки и растительных станолов/стеролов (например, овсяных хлопьев), бобовых и цитрусовых. Также рекомендуется повышенная физическая активность для улучшения липидного профиля и снижения риска развития АССЗ у людей с СД.

Одновременно с изменением образа жизни рекомендуется оптимизировать гликемический контроль у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (≥ 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]) и/или низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (< 40 мг/дл [1,0 ммоль/л] для мужчин, < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л] для женщин). Гликемический контроль может благотворно влиять на уровень липидов в плазме,

особенно у пациентов с очень высоким уровнем триглицеридов и плохим гликемическим контролем.

Рекомендуется снижение веса у людей с ожирением или избыточной массой тела (при необходимости), что вместе с увеличением физической активности позволяет некоторым пациентам снизить влияние факторов риска на развитие АССЗ. Вмешательство в характер питания должно соответствовать возрасту, фармакологическому лечению, уровню липидов и общему состоянию здоровья каждого пациента.

Особенности контроля липидного профиля, отличающие их от европейских рекомендаций

У взрослых с СД рекомендуется определять липидный профиль – общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин ЛПВП и триглицериды во время постановки диагноза, при первоначальном медицинском обследовании и, по крайней мере, каждые 5 лет после этого у пациентов моложе 40 лет.

У молодых людей с более длительным течением заболевания (например, с СД 1 типа, начинающемся в молодом возрасте) может быть целесообразен более частый контроль липидного профиля. Липидограмму следует проверять непосредственно перед началом терапии статинами. После того, как пациент начнет принимать статины, уровень холестерина ЛПНП следует оценивать через 4-12 недель после начала терапии (в российских и европейских рекомендациях через 4-8 недель терапии), а также после любого изменения дозы и на индивидуальной основе (например, для мониторинга приема и эффективности лекарств). Если уровень холестерина ЛПНП не меняется, несмотря на прием лекарств, рекомендуется клиническая оценка для определения необходимости и сроков проведения измерения липидного профиля. У отдельных пациентов плохо изучена высоко вариабельная реакция снижения холестерина ЛПНП, наблюдаемая при приеме статинов. Клиницистам следует попытаться подобрать их дозы или найти альтернативу статинам в случае возникновения побочных эффектов. Имеются данные о пользе даже очень низких доз статинов, гораздо меньших, чем обычно рекомендованные.

Лечение статинами для первичной профилактики

Этот раздел излагается в соответствии с рекомендациями американских эндокринологов [49-51]. Людям с СД в возрасте 40-75 лет без АССЗ предлагается использовать терапию статинами умеренной интенсивности в дополнение к изменению образа жизни (в отличие от российских и европейских рекомендаций не используются уровни риска и шкалы риска, но используется разделение на группы по возрасту). Для людей с СД в возрасте 20-39 лет с дополнительными факторами риска АССЗ рекомендуется начинать терапию статинами в дополнение к изменению образа жизни.

Людам с СД в возрасте 40-75 лет и повышенным риском ССЗ, в том числе с одним или несколькими факторами риска АССЗ, рекомендуется использовать высокоинтенсивную терапию статинами для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л.

Для людей с СД в возрасте 40-75 лет и повышенным сердечно-сосудистым риском, особенно с множественными факторами риска АССЗ и уровнем холестерина ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, может быть целесообразно добавление к максимально переносимой дозе статина эзетимиба или ингибитора пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). У пациентов с СД в возрасте старше 75 лет, уже получающих терапию статинами, целесообразно продолжать такое лечение. У людей с СД в возрасте старше 75 лет может быть целесообразно начать терапию статинами умеренной интенсивности после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков. Терапия статинами противопоказана при беременности.

Лечение статинами для вторичной профилактики

Для людей всех возрастов с СД и АССЗ к коррекции образа жизни следует добавить высокоинтенсивную терапию статинами.

Людам с СД и АССЗ рекомендуется лечение статинами высокой интенсивности с целью снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л. Добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9 с доказанной эффективностью рекомендуется, если эта цель не достигается при использовании максимально переносимой дозы статина.

Людам, которые не переносят максимальные дозы статинов, следует назначать максимально переносимые дозы этих препаратов.

Соответственно, статины являются препаратами выбора для снижения уровня холестерина ЛПНП и кардиопротекции: высокоинтенсивная терапия статинами обеспечивает снижение уровня холестерина ЛПНП приблизительно на $\geq 50\%$, а умеренно интенсивная терапия статинами – на 30-49%. Лечение низкими дозами статинов обычно не рекомендуется людям с СД, но иногда это единственно возможная доза статинов, которую пациент переносит. У пациентов, которые не переносят терапию статинами желаемой интенсивности, следует использовать максимально переносимую дозу статинов.

Высокоинтенсивная терапия статинами (снижает уровень холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$)	Терапия статинами умеренной интенсивности (снижает уровень холестерина ЛПНП на 30-49%)
Аторвастатин 40-80 мг	Аторвастатин 10-20 мг

Розувастатин 20-40 мг	Розувастатин 5-10 мг
	Симвастатин 20-40 мг
	Питавастатин 1-4 мг

Для первичной профилактики пациентам в возрасте ≥ 40 лет рекомендуется умеренно интенсивная терапия статинами, хотя высокоинтенсивную терапию следует рассматривать в контексте дополнительных факторов риска АССЗ. Поскольку в клинической практике часто бывает трудно установить исходный уровень холестерина ЛПНП до начала терапии статинами, у таких пациентов рекомендуется сосредоточиться на целевом уровне холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, а не на процентном снижении холестерина ЛПНП. У этих лиц также может быть целесообразным добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9 к максимально переносимой терапии статинами, если это необходимо для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ и для достижения рекомендуемого целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л. Терапия статинами умеренной интенсивности рекомендуется людям с СД в возрасте ≥ 75 лет. Тем не менее, в этой популяции необходимо регулярно оценивать соотношение риска и пользы лечения, при необходимости снижая дозу.

Рекомендации для возрастной группы до 40 лет и/или с сахарным диабетом 1 типа

Пациенты моложе 40 лет имеют более низкий риск развития ССЗ в течение 10-летнего срока, однако у них высок риск развития ССЗ и ИМ, инсульта или смерти от ССЗ в течение жизни. Людям моложе 40 лет и/или страдающим СД 1 типа с другими факторами риска АССЗ рекомендуется обсудить с врачом относительные преимущества и риски лечения и рассмотреть возможность использования умеренно интенсивной терапии статинами [52].

Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Высокоинтенсивная терапия статинами рекомендуется всем людям с СД и АССЗ для снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного и достижения целевого уровня холестерина ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л. Если эта цель не достигается при максимально переносимой терапии статинами, рекомендуется добавление эзетимиба или ингибитора PCSK9. Данные в поддержку все более низких целевых показателей холестерина ЛПНП у людей с СД и установленным ССЗ получены в результате многочисленных крупных рандомизированных исследований, изучавших преимущества добавления нестатиновых препаратов к терапии статинами. В каждом исследовании было обнаружено значительное преимущество в уменьшении случаев АССЗ, которое было напрямую связано со степенью

дальнейшего снижения холестерина ЛПНП. Эти крупные исследования включали значительное число участников с СД и заранее определенные показатели сердечно-сосудистых исходов у людей с СД и без него. Решение о добавлении нестатинового препарата следует принимать после обсуждения врачом и пациентом его пользы, безопасности и стоимости комбинированной терапии [53-56].

Комбинированная терапия для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности

В целом, по данным авторов рекомендаций, добавление эзетимиба приводило к относительному снижению на 6,4% и абсолютному снижению на 2% риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (атеросклеротических сердечно-сосудистых событий). При этом степень пользы была прямо пропорциональна изменению уровня холестерина ЛПНП, который в среднем составлял 1,8 ммоль/л группе статинов и 1,4 ммоль/л – в группе комбинированной терапии. У пациентов с СД (27% участников исследований) комбинация симвастатина умеренной интенсивности (40 мг) и эзетимиба (10 мг) показала значительное снижение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с абсолютным снижением риска на 5% и снижением относительного риска на 14% по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг.

Влияние ингибирования PCSK9 на исходы АССЗ, как отмечено в данных рекомендациях, изучалось в исследовании FOURIER, в котором приняли участие 27 564 человека с предшествующим АССЗ и высоким риском, которые получали максимально переносимые дозы статинов. Эволокумаб снижал уровень холестерина ЛПНП на 59%. При среднем периоде наблюдения 2,2 года комбинированный исход в виде смерти от ССЗ, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу стенокардии или реваскуляризации регистрировался у 11,3% по сравнению с 9,8% пациентами в группах плацебо и эволокумаба соответственно (снижение относительного риска на 15%; $p < 0,001$). Сумма таких событий как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт снижалась на 20% ($p < 0,001$). Важно отметить, что аналогичные преимущества наблюдались в заранее определенной подгруппе людей с СД, включающей 11 031 пациента (40% участников исследования).

В другом исследовании ODYSSEY OUTCOMES 18 924 пациента (28,8% из которых имели СД) с недавним острым коронарным синдромом были рандомизированы для приема ингибитора PCSK9 алирокумаба или плацебо каждые 2 недели дополнительно к максимально переносимой терапии статинами. При этом дозу алирокумаба титровали от 75 до 150 мг для достижения уровня холестерина ЛПНП от 25 до 50 мг/дл. При медиане наблюдения 2,8 года комбинированная терапия алирокумабом и статинами приводила к

большому абсолютному снижению частоты первичной конечной точки у людей с СД (на 2,3%), чем у лиц с преддиабетом (на 1,2%) или нормогликемией (на 1,2%).

В дополнение к моноклональным антителам, нацеленным на PCSK9, разработана терапия малой интерферирующей РНК – инклизиранином, которая недавно стала доступна в США и России. Лечение инклизиранином предполагает менее частое введение по сравнению с моноклональными антителами и вводился в исследованиях в 1-й день, на 90-й день и каждые 6 месяцев. В исследовании ORION-10 47,5% пациентов в группе инклизиранина и 42,4% в группе плацебо, в исследовании ORION-11 – 36,5% и 33,7% пациентов соответственно страдали СД. Предварительно заданная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая смерть от сердечного приступа, а также остановку сердца, несмертельный ИМ или инсульт наблюдалась у 7,4% пациентов в группе инклизиранина и у 10,2% - в группе плацебо в исследовании ORION-10, у 7,8% и 10,3% соответственно в исследовании ORION-11.

Тяжелая гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов натощак ≥ 5 ммоль/л и, особенно, >10 ммоль/л) требует фармакологической терапии (производные фиброевой кислоты и/или рыбий жир – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты) и снижения количества пищевых жиров для уменьшения риска острого панкреатита. По показаниям следует также использовать статинотерапию умеренной или высокой интенсивности для снижения риска сердечно-сосудистых событий. Людям с умеренной гипертриглицеридемией рекомендуется изменение образа жизни, лечение вторичных факторов риска и отказ от лекарств, которые могут повышать уровень триглицеридов [57].

Ведение пациентов с гипертриглицеридемией

В исследовании REDUCE-IT приняли участие 8 179 взрослых, получавших терапию статинами с умеренно повышенным уровнем триглицеридов (1,4-4,9 ммоль/л, медиана исходного уровня 2,16 ммоль/л), у которых было установлено ССЗ (вторичная профилактика) или СД плюс по крайней мере еще один фактор риска ССЗ (первичная профилактика) [58]. Пациенты были рандомизированы для получения икозапентэтила (омега-3 полиненасыщенная жирная кислота) в дозе 4 г/день (2 г два раза в день во время еды) в сравнении с плацебо. Достигалось снижение относительного риска на 25% ($p<0,001$) для первичной конечной точки, состоящей из смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии. Это снижение риска при приеме икозапентэтила наблюдалось у людей с СД или без него. Комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта снижалась на 26% ($p<0,001$). Следует отметить, что подобные данные об эффективности

других омега-3 полиненасыщенных жирных кислот отсутствуют, и результаты исследования REDUCE-IT не следует экстраполировать на другие продукты.

Комбинированная терапия статинами и фибратами не улучшает исходы АССЗ и, как правило, не рекомендуется (в отличие от российских и европейских рекомендаций). Комбинированная терапия (статины и фибраты) связана с повышенным риском аномальных уровней трансаминаз, миопатии и рабдомиолиза. Риск рабдомиолиза больше при применении более высоких доз статинов и почечной недостаточности и, по-видимому, выше при сочетании статинов с гемфиброзилом (по сравнению с фенофибратом).

Риск сахарного диабета при использовании статинов

Хотя использование статинов связано с риском развития СД, снижение частоты сердечно-сосудистых событий при приеме статинов намного перевешивает риск возникновения СД даже у пациентов с самым высоким риском его развития. Метаанализ 13 рандомизированных исследований статинов с участием 91 140 человек показал, что отношение шансов для нового диагноза СД составляет 1,09, то есть в среднем лечение статинами 255 пациентов в течение 4 лет приводило к одному дополнительному случаю СД при одновременном предотвращении 5,4 сосудистых событий среди этих 255 пациентов [59].

Опасения того, что статины или другие гиполипидемические средства могут вызывать когнитивную дисфункцию или деменцию, в настоящее время не подтверждаются доказательствами и не должны сдерживать их использование у лиц с СД и высоким риском АССЗ [60].

Применение антитромбоцитарных препаратов

Имеется большая доказательная база того, что для лиц с документально подтвержденным ССЗ применение аспирина для вторичной профилактики приносит гораздо большую пользу, чем риск [61]. Доказано, что аспирин эффективен в снижении ССЗ и смертности у пациентов высокого риска с перенесенным ИМ или инсультом (вторичная профилактика) [62].

Убедительных доказательств в пользу применения конкретной дозы аспирина в настоящее время нет. При этом средние суточные дозы, использовавшиеся в большинстве клинических исследований с участием пациентов с СД, варьировались от 50 до 650 мг, но обычно находились в диапазоне 100-325 мг/сутки. Соответственно, для уменьшения побочных эффектов, прежде всего, снижения риска больших кровотечений,

целесообразным является использование минимально возможной дозы аспирина [63]. Для пациентов с СД и высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском европейскими экспертами рекомендовано применение аспирина в дозе 75-100 мг/сутки. [62].

В исследовании ADAPTABLE с участием лиц с установленным ССЗ, у 38% из которых был СД, не отмечалось существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий или больших кровотечений между пациентами, которым назначали 81 мг или 325 мг аспирина ежедневно [64].

Хотя у лиц с СД имеется нарушение функции тромбоцитов, неясно, какое влияние, если таковое имеется, оказывает это открытие на необходимую дозу аспирина для кардиопротекторного эффекта при СД. Существует множество альтернативных путей активации тромбоцитов, которые не зависят от тромбоксана А₂ и, следовательно, не чувствительны к воздействию аспирина [65]. «Резистентность к аспирину» была описана при СД с помощью разнообразных методов измерения *ex vivo* и *in vitro* (агрегометрия тромбоцитов, измерение тромбоксана В₂) [66], но в других исследованиях ухудшение реакции на аспирин у пациентов с СД не подтверждалось [67]. Показано, что более частые режимы дозирования аспирина могут снижать реактивность тромбоцитов у лиц с СД [68]; однако только этих наблюдений недостаточно, чтобы рекомендовать применение более высоких доз аспирина в этой группе в настоящее время. По данным метаанализа сформулирована гипотеза о том, что эффективность низких доз аспирина снижается у лиц с весом >70 кг [69]. Однако исследование ASCEND выявляло пользу низких доз аспирина у лиц с таким весом, что противоречило выдвинутой гипотезе [70]. В соответствии с рекомендациями ADA, дозы аспирина 75-162 мг/сутки являются оптимальными [71].

Таким образом, в качестве стратегии вторичной профилактики у пациентов с СД и АССЗ в анамнезе следует использовать терапию аспирином в дозе 75-162 мг/сутки. А [71]

В последние годы в качестве альтернативы аспирину изучаются возможности применения других антитромбоцитарных средств, в частности клопидогрела [12]. Однако, имеются данные о меньшей эффективности клопидогрела, по сравнению с аспирином у пациентов с СД [73].

В то же время, в случае документально подтвержденной аллергии на аспирин у лиц с СД и АССЗ рекомендуется использовать клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. В [71]

Применение комбинированной антитромбоцитарной терапии имеет несомненное преимущество перед монотерапией аспирином у лиц, перенесших острый коронарный синдром и чрескожное коронарное вмешательство. Так, прием антагониста рецепторов P2Y₁₂ в комбинации с аспирином целесообразен в течение как минимум 1 года у

пациентов, перенесших острый коронарный синдром, и может принести пользу после этого периода.

Результаты исследований подтверждают применение либо тикагрелора, либо клопидогрела, если не проводилось чрескожное коронарное вмешательство, и клопидогрела, тикагрелора или прасугрела, если оно было выполнено [74]. У пациентов с СД и перенесенным ИМ давностью 1-3 года добавление тикагрелора к аспирину значительно снижало риск повторных ишемических событий, включая сердечно-сосудистую смерть и смерть от ИБС [75]. Аналогичным образом, добавление тикагрелора к аспирину уменьшало риск ишемических сердечно-сосудистых событий по сравнению с приемом только аспирина у лиц с СД и стабильной ИБС [76, 77]. Однако при двойной антитромбоцитарной терапии была отмечена более высокая частота крупных кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние, что требует более взвешенного подхода (тщательного учета риска кровотечений) через 1 год после острого коронарного синдрома.

Поэтому наиболее обоснованной представляется рекомендация экспертов ADA о том, что *двойная антитромбоцитарная терапия (низкая доза аспирина плюс ингибитор рецепторов P2Y₁₂) целесообразна в течение года после острого коронарного синдрома и может принести пользу после этого периода. А [71]*

Чистая клиническая польза (влияние на сумму ишемических и геморрагических осложнений) выше при терапии тикагрелором у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе, в то время как у пациентов без такого вмешательства подобного преимущества не наблюдается [77].

В этой связи, в соответствии с рекомендацией экспертов ADA, *лицам с предшествующим коронарным вмешательством, высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность длительного применения двойной антитромбоцитарной терапии для предотвращения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. А [71]*

Однако, раннее прекращение приема аспирина по сравнению с продолжением двойной антитромбоцитарной терапии после коронарного стентирования может снизить риск кровотечения без соответствующего увеличения рисков смертности и ишемических событий, как показано в анализе группы пациентов с СД, включенных в исследование TWILIGHT и недавний метаанализ [78, 79].

В последние годы в качестве медикаментозного подхода к снижению сердечно-сосудистого риска у лиц со стабильной коронарной болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий рассматривается применение комбинации аспирина и низких доз

ривароксабана. В исследовании COMPASS, в котором приняли участие 27 395 человек с установленной ИБС и/или заболеванием периферических артерий, аспирин в дозе 100 мг 1 раз в день плюс ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день превосходили аспирин 100 мг 1 раз в день плюс плацебо в снижении риска сердечно-сосудистых ишемических событий, включая серьезные неблагоприятные события со стороны конечностей. Абсолютные преимущества комбинированной терапии оказались более значительными в группе из 10 341 участника исследования с СД [80, 81]. Аналогичная стратегия лечения была оценена в исследовании сосудистых исходов VOYAGER PAD [82], в котором 6564 человек с заболеваниями периферических артерий, перенесших реваскуляризацию, были рандомизированы для приема ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) и аспирина или плацебо и аспирина. В группе ривароксабана отмечалось значительное снижение частоты ишемических сердечно-сосудистых осложнений, включая серьезные неблагоприятные события со стороны нижних конечностей. Однако, наблюдался повышенный риск большого кровотечения при добавлении ривароксабана к лечению аспирином как в COMPASS, так и в VOYAGER PAD. Эти данные убеждают в необходимости тщательного отбора пациентов для приема комбинированной терапии аспирином и ривароксабаном, что подтверждает следующая рекомендация экспертов ADA.

У лиц со стабильной болезнью коронарных и/или периферических артерий и низким риском кровотечений следует рассмотреть комбинированную терапию аспирином плюс ривароксабаном в низких дозах для предотвращения серьезных побочных эффектов со стороны конечностей и сердечно-сосудистой системы. А [71]

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать аспирин и другие антитромбоцитарные препараты для первичной профилактики лицам с низким риском ССЗ (например, мужчинам и женщинам в возрасте <50 лет с СД без других основных факторов риска ССЗ), поскольку риск кровотечения, вероятно, перевесит небольшую пользу [83]. Предыдущие рандомизированные контролируемые исследования аспирина у людей с СД не смогли последовательно продемонстрировать значительное снижение риска ССЗ. Это ставит под вопрос эффективность применения аспирина для первичной профилактики у людей с СД, хотя предполагались некоторые половые различия [84-86].

В исследовании ASCEND с участием 15 480 человек с СД, но без явных ССЗ, обследуемые были рандомизированы для приема аспирина в дозе 100 мг в день или плацебо [70]. Первичной конечной точкой эффективности были сосудистая смерть, ИМ, или инсульт/транзиторная ишемическая атака. В течение среднего периода наблюдения 7,4 года отмечалось значительное снижение частоты событий первичной конечной точки

эффективности на 12% ($p=0,01$), но частота больших кровотечений значительно, в 1,3 раза, увеличивалась в группе аспирина ($p=0,003$), причем это увеличение было связано с желудочно-кишечными и другими экстракраниальными кровотечениями. Значимых различий исходов в зависимости от пола, массы тела, продолжительности СД, исходного риска ССЗ выявлено не было. В двух других крупных рандомизированных исследованиях аспирина для первичной профилактики у людей без СД (ARRIVE) [87] и у пожилых пациентов (ASPREE) [88], в котором приняли участие 11% больных СД, обнаруживалось отсутствие пользы аспирина в отношении первичной конечной точки эффективности при повышенном риске кровотечения.

Анализ имеющихся данных может свидетельствовать о том, что аспирин оказывает умеренное влияние на ишемические сосудистые события, причем абсолютное снижение их частоты зависит от риска ССЗ. Главным побочным эффектом аспирина является повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, который в условиях реальной практики может достигать 5 случаев на 1000 пациентов в год. При этом для взрослых с риском ССЗ $>1\%$ в год количество предотвращенных аспирином их случаев будет таким же, как и количество вызванных препаратом кровотечений, хотя эти осложнения не оказывают равного воздействия на долгосрочное здоровье [89].

Таким образом, применение аспирина для первичной профилактики ССЗ должно быть тщательно обосновано и, как правило, не рекомендовано. Аспирин может быть рассмотрен в контексте высокого сердечно-сосудистого риска при низком риске кровотечения [90-93], но, как правило, не у пожилых людей. Для лиц старше 70 лет (с СД или без него) риск применения аспирина, по-видимому, превышает пользу [70, 88]. Применение аспирина у пациентов в возрасте до 21 года, как правило, противопоказано из-за связанного с ним риска развития синдрома Рея. Следует также учитывать готовность пациентов длительно принимать аспирин [94].

В этой связи обоснована рекомендация экспертов ADA о том, что *терапия аспирином (75-162 мг/сутки) может рассматриваться в качестве стратегии первичной профилактики у пациентов с СД, подверженных повышенному сердечно-сосудистому риску, после всестороннего обсуждения с пациентом преимуществ по сравнению с сопоставимым повышенным риском кровотечения. А [71]*

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Кардиологическое тестирование

Кандидатами на углубленное или инвазивное корональное тестирование являются больные СД, у которых имеются: 1) типичные или атипичные корональные симптомы и 2) аномалии на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя. ЭКГ с физической нагрузкой без эхокардиографической визуализации или с ней можно использовать в качестве первоначального теста. У взрослых с СД в возрасте ≥ 40 лет измерение кальциноза коронарных артерий также подходит для оценки сердечно-сосудистого риска. Фармакологическая стресс-эхокардиография или ядерная визуализация должны быть рассмотрены у людей с СД, у которых патологические изменения ЭКГ в покое исключают стресс-тестирование с физической нагрузкой (например, блокада ветвей левой ножки пучка Гиса или аномалии ST-T). При детренированности лиц, которым требуется стресс-тестирование, у них также можно провести фармакологическую стресс-эхокардиографию или ядерную визуализацию.

Скрининг бессимптомных пациентов

Скрининг бессимптомных пациентов с высоким риском АССЗ не рекомендуется [95] отчасти потому, что эти пациенты уже должны получать интенсивную медикаментозную терапию – лечение, которое обеспечивает преимущества, аналогичные инвазивной реваскуляризации [96, 97]. В проспективных исследованиях измерение коронарного кальция предполагалось в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у людей с СД, превосходящего оценку, использовавшуюся в популяциях исследований UKPDS и Framingham [98-100]. Однако рандомизированное наблюдательное исследование продемонстрировало отсутствие клинической пользы от рутинного скрининга бессимптомных людей с СД 2 типа и нормальной ЭКГ [101]. Несмотря на нарушение перфузии миокарда при визуализации более, чем у каждого пятого пациента, частота неблагоприятных корональных исходов была сходной у скринированных и нескринированных пациентов. Соответственно, неизбирательный скрининг не является экономически эффективным. Исследования показали, что подход к начальной диагностической оценке, основанный на факторах риска, и последующее диспансерное наблюдение за больными ИБС не помогают определить, у каких людей с СД 2 типа при скрининговых тестах будет обнаружена немая ишемия миокарда [102, 103].

Любые преимущества новейших неинвазивных методов скрининга заболеваний коронарных артерий, например, оценка кальциноза при компьютерной томографии и компьютерно-томографическая ангиография остаются недоказанными у бессимптомных людей с СД в отношении определения подгрупп пациентов для различных стратегий лечения. У бессимптомных людей с СД и более высоким бременем коронарной болезни выше риск будущих корональных событий [98, 104, 105], и дополнительные

визуализирующие тесты могут обеспечить обоснование интенсификации лечения и/или привести к информированному принятию решения пациентом, его готовности к началу терапии и активному участию в ней. В то время как методы скрининга патологии коронарных артерий, такие как оценка коронарного кальция, могут улучшить оценку сердечно-сосудистого риска у людей с СД 2 типа [106], их рутинное использование сопровождается радиационным облучением и способно привести к ненужным инвазивному тестированию, такому как коронарография, и проведению процедуры реваскуляризации. Окончательный баланс преимущества, стоимости и риска такого подхода у бессимптомных больных остается спорным, особенно при современной установке на агрессивный контроль факторов риска АССЗ.

Коррекция образа жизни и фармакотерапия

Интенсивное вмешательство в образ жизни с фокусом на снижение веса за счет уменьшения потребления калорий и повышения физической активности, как это было в исследовании Look AHEAD, может рассматриваться для улучшения контроля гликемии, поддержания хорошей физической формы и коррекции некоторых факторов риска АССЗ [107]. Пациентам с повышенным риском АССЗ следует принимать статины, ингибиторы АПФ или БРА, если у них имеется АГ, и, возможно, аспирин, если нет противопоказаний к этим препаратам. В связи с очевидными преимуществами ингибиторов АПФ или БРА у людей с СД, заболеванием почек или АГ, эти препараты рекомендуются для снижения АД у людей с установленным АССЗ (особенно ИБС) [108-110]. У людей с СД 2 типа и ХБП следует рассматривать лечение финереноном для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и прогрессирования ХБП [111-114]. Бета-блокаторы следует применять у лиц со стенокардией напряжения или СН со сниженной фракцией выброса и в течение 3 лет после ИМ у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [115, 116].

Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистые исходы

В 2008 году Food and Drug Administration выпустила для производителей лекарственных средств руководство по оценке сердечно-сосудистых исходов в ходе проведения исследований всех новых препаратов для лечения СД 2 типа из-за опасений по поводу повышенного сердечно-сосудистого риска. Согласно этому руководству, ранее одобренные лекарства для лечения СД 2 типа не подлежали подобной оценке безопасности. Недавно опубликованные результаты исследований предоставили дополнительные данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах у людей с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким их риском (табл. 1 и 2).

В исследованиях сердечно-сосудистых исходов при лечении всеми ингибиторами дипептидилпептидазы 4 до сих пор не наблюдалось сердечно-сосудистых преимуществ этих препаратов по сравнению с плацебо. В исследовании CAROLINA продемонстрирована аналогичная эффективность ингибитора ДПП-4 линаглиптина и производного сульфонилмочевины глимепирида во влиянии на сердечно-сосудистые исходы, несмотря на снижение частоты гипогликемии в группе лечения линаглиптином [117]. Однако исследования других новых средств лечения СД 2 типа завершились со смешанными результатами.

Исследования ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

В рандомизированном исследовании EMPA-REG OUTCOME у больных СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) эмпаглифлозин уменьшал риск суммы неблагоприятных исходов (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) на 14% ($p=0,04$ для превосходства) и сердечно-сосудистую смертность на 38% ($p<0,001$) в сравнении с плацебо [118]. Результаты программы исследований ингибитора НГЛТ-2 канаглифлозина CANVAS, с одной стороны, показали значительное уменьшение риска комбинации неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульт) по сравнению с плацебо. Но, с другой стороны, в группе канаглифлозина отмечалось увеличение риска ампутации нижних конечностей [119]. В исследовании CREDENCE у больных СД 2 типа и ХБП в группе канаглифлозина снижался риск суммы случаев терминальной стадии болезни почек, удвоения креатинина сыворотки или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин по сравнению с плацебо. В этом исследовании не было значительного увеличения числа ампутаций нижних конечностей, переломов, острой почечной недостаточности или гиперкалиемии при приеме канаглифлозина по сравнению с плацебо. Однако в группе канаглифлозина отмечался повышенный риск диабетического кетоацидоза по сравнению с плацебо [120]. Результаты рандомизированного исследования DECLARE-TIMI 58 у больных СД 2 типа с установленными АССЗ (только 40% участников) или множественными факторами их риска соответствовали заданным критериям не меньшей эффективности по сравнению с плацебо в отношении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но не показали снижения их частоты. Уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с СН в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо отражало более низкую частоту госпитализации по поводу СН при отсутствии различий риска сердечно-сосудистой смерти между группами [121]. В исследовании DAPA-CKD у пациентов с ХБП и СД 2 типа или без СД в группе дапаглифлозина существенно снижался риск суммы неблагоприятных исходов

(устойчивое снижение рСКФ не менее 50%, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) по сравнению с группой плацебо [122]. В исследовании VERTIS CV ингибитор НГЛТ-2 эртуглифлозин оказался равным плацебо по влиянию на риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и установленными АССЗ. При этом эртуглифлозин снижал риск госпитализации по поводу СН, что согласуется с выводами исследований других ингибиторов НГЛТ-2 [123]. Ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 сотаглифлозин, в настоящее время не утвержденный FDA в США, в исследовании SCORED у людей с СД 2 типа, ХБП и другими факторами сердечно-сосудистого риска снижал суммарную частоту неблагоприятных событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация или срочное обращение за медицинской помощью по поводу СН). Побочные эффекты сотаглифлозина были аналогичны тем, которые наблюдались при использовании других ингибиторов НГЛТ-2, но они также включали повышение частоты диареи, связанное с ингибированием НГЛТ-1 [124].

Исследования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

В крупных рандомизированных исследованиях с участием пациентов с СД 2 типа доказана способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида в LEADER [125], семаглутида в SUSTAIN-6 [126], дулаглутида в REWIND [127] снижать риск сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ или нефатального инсульта по сравнению с плацебо. Пероральная форма семаглутида в рандомизированном исследовании PIONEER [128], альбиглутид в Harmony Outcomes [129], ликсисенатид в ELIXA [130] и эксенатид в EXSCEL [131] не превосходили плацебо во влиянии на сумму этих неблагоприятных исходов.

В настоящее время можно достигать значимого уменьшения риска сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа при лечении ингибиторами НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин), а также агонистами рецепторов ГПП-1 (лираглутид, семаглутид и дулаглутид). По данным метаанализов препараты этих двух классов способны сопоставимо снизить риск больших неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у людей с СД 2 типа и установленным АССЗ [132, 133]. Ингибиторы НГЛТ-2 также уменьшают риск госпитализации по поводу СН и прогрессирования заболевания почек у людей с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или множественными факторами его риска, или ХБП с альбуминурией [134,135]. Поэтому пациентам с СД 2 типа и установленным АССЗ, множественными факторами риска АССЗ или диабетическим поражением почек рекомендуются ингибиторы НГЛТ-2 с доказанной эффективностью для снижения риска

серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или госпитализации по поводу СН. Больным СД 2 типа с установленным АССЗ или множественными факторами риска АССЗ рекомендуются агонисты рецепторов ГПП-1 с доказанной эффективностью для снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Сочетанное применение ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 может обеспечить дополнительное улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов [136].

Сахароснижающая терапия и сердечная недостаточность

При часто встречающемся сочетании СД 2 типа и СН отмечаются повышенная заболеваемость и смертность, что требует обоснованного выбора сахароснижающих препаратов для улучшения исходов. Тиазолидиндионы повышают риск развития СН и их следует избегать у людей с симптомной СН [137]. Наблюдательные исследования людей с СД 2 типа и СН не выявляли негативного влияния метформина на исходы [138]. Несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных исследований, метформин может применяться для лечения гипергликемии у людей со стабильной СН, пока функция почек остается в пределах рекомендуемого диапазона для его использования. Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин в рандомизированном исследовании SAVOR-TIMI 53 увеличивал риск госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [139]. Однако другие препараты этого класса в исследованиях сердечно-сосудистых исходов – алоглиптин в исследовании EXAMINE, ситаглиптин в TECOS и линаглиптин в CARMELINA не оказывали такого эффекта [137]. Не наблюдалось увеличения риска госпитализации по поводу СН в исследованиях агонистов рецепторов ГПП-1 ликсисенатида, лираглутида, семаглутида, эксенатида, альбиглутида и дулаглутида по сравнению с плацебо [137].

При использовании ингибиторов НГЛТ-2 у больных СД 2 типа отмечалось снижение частоты госпитализаций по поводу СН в рандомизированных исследованиях эмпаглифлозина EMPA-REG OUTCOME [118], канаглифлозина CANVAS [119] и дапаглифлозина DECLARE-TIMI 58 [121] по сравнению с плацебо. У пациентов с СН II-IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракцией выброса $\leq 40\%$ дапаглифлозин в исследовании DAPA-HF [140] и эмпаглифлозин в EMPEROR-Reduced снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН по сравнению с плацебо [141]. У пациентов с СН II-IV класса по классификации NYHA и фракцией выброса $>40\%$ эмпаглифлозин в рандомизированном исследовании EMPEROR-Preserved [142] и дапаглифлозин в DELIVER существенно уменьшали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН [143]. Около половины участников данных проектов имели СД, наличие которого не влияло на

регистрировавшиеся исходы. Метаанализ этих четырех исследований ингибиторов НГЛТ-2, дополненный данными SOLOIST-WHF с применением сотаглифлозина, продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, первой госпитализации по поводу СН и смертности от всех причин у широкого круга пациентов с СН, что поддерживает их новую роль в качестве базовой терапии СН независимо от фракции выброса и сопутствующей терапии [144].

У людей с СД 2 типа и установленной СН со сниженной (<40%), умеренно сниженной (41-49%) или сохраненной ($\geq 50\%$) фракцией выброса лечение ингибиторами НГЛТ-2 с доказанной пользой в этой популяции пациентов рекомендуется для снижения риска прогрессирования СН и сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 рекомендуются в этой популяции пациентов для уменьшения симптомов, физических ограничений и улучшения качества жизни [145-147]. Наблюдаемые преимущества, вероятно, представляют собой класс-эффект ингибиторов НГЛТ-2, не связаны со снижением уровня гликемии, аналогичны у больных с СН и СД 2 типа, а также без СД.

Финеренон у людей с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Люди с СД находятся в группе повышенного риска ХБП, что увеличивает и сердечно-сосудистый риск. Селективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон в рандомизированном исследовании FIDELIO-DKD у людей с ХБП 3 или 4 стадии, выраженной альбуминурией и СД 2 типа улучшал исходы ХБП [148]. В исследовании FIGARO-DKD у пациентов с диабетическим поражением почек на фоне максимальной терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы финеренон снижал риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [111]. В сводном анализе FIDELITY подтверждалось улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов у больных с СД 2 типа и ХБП под действием финеренона [113]. Поэтому у людей с СД 2 типа и ХБП с альбуминурией, получающих максимально переносимые дозы ингибитора АПФ или БРА II, следует рассматривать добавление финеренона для улучшения сердечно-сосудистых исходов и снижения риска прогрессирования ХБП.

Особенности клинического применения препаратов

У людей с СД 2 типа и высоким риском АССЗ, СН или ХБП следует использовать возможности терапии ингибиторами НГЛТ-2 и/или агонистами рецепторов ГПП-1 в

качестве части комплексного подхода к снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов. Препараты этих классов должны быть включены в схемы терапии независимо от необходимости дополнительной коррекции гликемии и применения метформина. Ингибиторы НГЛТ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1 в сочетании с препаратами для лечения АГ, дислипидемии, гипергликемии, антитромботической терапией обеспечивают дополнительное улучшение прогноза пациентов. Поэтому их применение следует начинать у людей с установленным сердечно-сосудистым или почечным заболеванием, у которых впоследствии может быть диагностирован СД, поскольку кардиопротекторы целесообразно использовать с самого начала лечения СД. Добавление ингибиторов НГЛТ-2 или агонистов рецепторов ГПП-1 к терапии длительно существующего СД может оказаться более сложным, особенно если пациенты уже получают комплексную сахароснижающую терапию. В таком случае при лечении ингибиторами НГЛТ-2 или агонистами рецепторов ГПП-1 может потребоваться замена некоторых или всех ранее назначенных сахароснижающих препаратов, чтобы минимизировать риск гипогликемии и других нежелательных эффектов, снизить расходы на лечение. Тесное сотрудничество между врачами первичного звена и специалистами может помочь облегчить эту коррекцию терапии и улучшить исходы у людей с СД 2 типа и высоким риском осложнений.

Таблица 1. Результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов НГЛТ-2

Исследование	EMPA-REG OUTCOME (n = 7020)	CANVAS Program (n = 10 142)	DECLARE- TIMI 58 (n = 17 160)	CREDESCENCE (n = 4401)	DAPA-CKD (n = 4304; СД 2 типа n = 2906)	VERTIS CV (n = 8246)
Вмешательство	Эмпаглифлозин/ плацебо	Канаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо	Канаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо	Эргуглифлозин/ плацебо
Год начала / отчет	2010/2015	2009/2017	2013/2018	2017/2019	2017/2020	2013/2020
Первичная конечная точка	3-компонентная MACE 0.86 (0.74–0.99)	3-компонентная MACE 0.86 (0.75–0.97)	3-компонентная MACE 0.93 (0.84–1.03) сердечно- сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0.83 (0.73–0.95)	ТСБП, удвоение креатинина или смерть от почечных или сердечно- сосудистых причин 0.70 (0.59–0.82)	≥50% снижение pСКФ, ТСБП, или смерть от почечных или сердечно- сосудистых причин 0.61 (0.51–0.72)	3-компонентная MACE 0.97 (0.85–1.11)
Сердечно-сосудистая смерть	0.62 (0.49–0.77)	0.87 (0.72–1.06)	0.98 (0.82–1.17)	0.78 (0.61–1.00)	0.81 (0.58–1.12)	0.92 (0.77–1.11)
Инфаркт миокарда	0.87 (0.70–1.09)	0.89 (0.73–1.09)	0.89 (0.77–1.01)	—	—	1.04 (0.86–1.26)
Инсульт	1.18 (0.89–1.56)	0.87 (0.69–1.09)	1.01 (0.84–1.21)	—	—	1.06 (0.82–1.37)
Госпитализация по поводу СН	0.65 (0.50–0.85)	0.67 (0.52–0.87)	0.73 (0.61–0.88)	0.61 (0.47–0.80)	—	0.70 (0.54–0.90)
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	0.99 (0.74–1.34)	—	—	—	—	—
Смертность от всех причин	0.68 (0.57–0.82)	0.87 (0.74–1.01)	0.93 (0.82–1.04)	0.83 (0.68–1.02)	0.69 (0.53–0.88)	0.93 (0.80–1.08)

Примечание. MACE – серьезные неблагоприятные кардиальные события (major adverse cardiac events); ТСБП – терминальная стадия болезни почек.

Таблица 2. Результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СН с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

	DAPA-HF (n = 4744; 1983 с СД 2 типа)	EMPEROR-Reduced (n = 3730; 1856 с СД 2 типа)	EMPEROR-Preserved (n = 5988; 2938 с СД 2 типа)	DELIVER (n = 6263; 2807 с СД 2 типа)
Вмешательство	Дапаглифлозин/ плацебо	Эмпаглифлозин/ плацебо	Эмпаглифлозин/ плацебо	Дапаглифлозин/ плацебо
Критерии включения	СН II-IV класса NYHA и ФВ ЛЖ ≤40%, с СД 2 типа или без него	СН II-IV класса NYHA и ФВ ЛЖ ≤40%, с СД2 или без него	СН II-IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ >40% с СД2 или без него	СН II-IV класса по NYHA и ФВ ЛЖ >40% с СД2 или без него
Год начала / отчет	2017/2019	2017/2020	2017/2020	2018/2022
Первичный результат	Ухудшение СН или сердечно-сосудистая смерть 0.74 (0.65–0.85)	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0.75 (0.65–0.86)	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0.79 (0.69–0.90)	Ухудшение СН или сердечно-сосудистая смерть 0.82 (0.73–0.92)
Вторичная конечная точка	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН 0.75 (0.65–0.85)	Все госпитализации по поводу СН 0.70 (0.58–0.85) Средняя величина снижение рСКФ 1.73 (1.10–2.37)	Все госпитализации по поводу СН (первая и повторные) 0.73 (0.61–0.88) уровень снижения рСКФ (–1.25 vs –2.62 мл/мин/1.73 м ² ; P <0,001)	Общее число случаев ухудшения СН и сердечно-сосудистая смерть 0.77 (0.67–0.89) Изменения KCCQ TSS через 8 месяцев 1.11 (1.03–1.21) Среднее изменение 2.4 (1.5–3.4) Смертность от всех причин 0.94 (0.83–1.07)
Сердечно-сосудистая смерть	0.82 (0.69–0.98)	0.92 (0.75–1.12)	0.91 (0.76–1.09)	0.88 (0.74–1.05)
Госпитализация по поводу СН	0.70 (0.59–0.83)	0.69 (0.59–0.81)	0.73 (0.61–0.88)	0.77 (0.67–0.89)
Смертность от всех причин	0.83 (0.71–0.97)	0.92 (0.77–1.10)	1.00 (0.87–1.15)	0.94 (0.83–1.07)

Примечание. KCCQ TSS – Канзасский опросник для больных с кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score); рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Список литературы

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–928.
2. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132:923–931.
3. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613–1624.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–172.
5. 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.
6. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and casefatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018;138:2774–2786.
7. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911–921.
8. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation* 2016;134:304–313.
9. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–e248.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
13. Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161:2205–2211.
14. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
15. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005428.
16. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:245–252.

17. James MT, Grams ME, Woodward M, et al.; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015;66:602–612.
18. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068.
19. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41: 64–68.
20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–1131.
22. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55:44–45.
23. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213–1217.
24. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
25. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–520.
26. Mao Y, Lin W, Wen J, Chen G. Impact and efficacy of mobile health intervention in the management of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001225.
27. Stogios N, Kaur B, Huszti E, et al. Advancing digital health interventions as a clinically applied science for blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2020;36:764–774.
28. Bakris GL, Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:202–209.
29. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646–653.
30. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al.; TRIUMPH Study Group. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:566–579.
31. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med* 2016;13:e1001971.

32. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–2056.
33. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:116–125.
34. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85.
35. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.
36. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
37. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–1689.
38. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA* 2020;324:488–504.
39. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
40. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.
41. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.
42. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (10):CD004184.
43. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–1276.
44. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in Blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61:82–88.
45. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277–284.
46. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641–2650.
47. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:884–894.
48. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646

49. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl. 2):1–87.
50. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673–1678.
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
52. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2843–2863.
53. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
54. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 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.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
56. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and 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 randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618–628.
57. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al.; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2969–2989.
58. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl J Med* 2019;380:11–22.
59. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–742.
60. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159:688–697.
61. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
62. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
63. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–2024.

64. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al.; ADAPTABLE Team. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:1981–1990.
65. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482–2494.
66. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, et al. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2015;10:e0126767.
67. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, et al. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:503–509.
68. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:224–230.
69. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–399.
70. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–1539.
71. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S158-S190.
72. Blicher TM, Hommel K, Kristensen SL, et al. Benefit of clopidogrel therapy in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease—a Danish nation-wide cohort study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e001116.
73. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;308(9):882-889.
74. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl.):e637S–e668S.
75. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2732–2740.
76. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309–1320.
77. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2019;394:1169–1180.
78. Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2403–2413.
79. Wiebe J, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Early aspirin discontinuation after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018304.
80. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al.; COMPASS Steering Committee and Investigators. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes

- mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;141:1841–1854.
81. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205–218.
 82. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004.
 83. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
 84. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840–a1840.
 85. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211–218.
 86. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
 87. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036–1046.
 88. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–1518.
 89. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006;144:326–336.
 90. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198–206.
 91. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542–1551.
 92. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37:830–838.

93. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973–1980.
94. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2016;316:709–710.
95. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al.; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–2736.
96. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.
97. Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.
98. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251.
99. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663–1669.
100. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.
101. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547–1555.
102. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954–1961.
103. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71.
104. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33:1358–1363.
105. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2009;104:890–896.
106. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1332–1340.
107. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154.
108. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a

scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e779–e806.

109. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al.; Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183.

110. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.

111. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; IGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.

112. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022;145:437–447.

113. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIODKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–484.

114. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.

115. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? *Curr Cardiol Rev* 2012; 8:77–84.

116. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164.

117. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; 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;321:69–79.

118. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

119. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.

120. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
121. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
122. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446.
123. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435.
124. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129–139.
125. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311–322.
126. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
127. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130.
128. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851.
129. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529.
130. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
131. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
132. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031.
133. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
134. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
135. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–158.

136. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Epeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2022;145:565–574.
137. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-872.
138. Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism* 2022;130:155160.
139. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; 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.
140. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
141. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
142. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
143. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–1098.
144. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al.; SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757–767.
145. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568–574.
146. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021;27:1954–1960.
147. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med* 2022;28:809–813.
148. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.