

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике

Михаил Михайлович Лукьянов*, Анна Васильевна Концевая, Азалия Орозбековна Мырзаматова, Михаил Борисович Худяков, Елена Юрьевна Окшина, Егор Викторович Кудряшов

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Оценить структуру мультиморбидности, исходы и потенциальный эффект применения дапаглифлозина у больных с сочетанием сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и сахарного диабета (СД) второго типа в российской клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы данные 10 регистров с включением 22957 человек, включая 4370 с СД 2 типа в 6 регионах России. Проведено моделирование сценариев снижения смертности от всех сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди групп пациентов с СД в сочетании с инфарктом миокарда (ИМ) и СД в сочетании с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНсФВ) на основе данных Федерального регистра СД, регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН, относительных рисков, ассоциированных с анализируемыми неблагоприятными событиями по результатам исследования DECLARE.

Результаты. При анализе данных всех 22957 больных с ССЗ, включенных в регистры, выявлено, что доля больных с коморбидным СД составила в среднем 19,0%. Из различных диагнозов сердечно-сосудистой патологии наиболее часто сочетание с СД регистрировалось у больных, перенесших ИМ – 24,0% и острое нарушение мозгового кровообращения – 22,5%; с наличием хронической сердечной недостаточности – 24,0%. В регистре РЕКВАЗА (Рязань) за 4 года наблюдения 699 пациентов с сочетанием ССЗ и СД смертность от всех причин составила 20,9%, а от сердечно-сосудистых причин – 15,6%. На фоне приема дапаглифлозина смоделированное количество потенциально предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в России составит 39124, а сердечно-сосудистых госпитализаций – 37440. Количество потенциально предотвращенных смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с СНсФВ составит 4543, сердечно-сосудистых смертей – 1995, а число предотвращенных сердечно-сосудистых госпитализаций – 7072.

Заключение. По данным регистров больных ССЗ в шести регионах России выявлено, что в реальной клинической практике доля лиц с коморбидным СД составила в среднем 19% как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. Данные подгруппы мультиморбидных пациентов имеют наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия как на ССЗ, так и на СД.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, амбулаторный и госпитальный регистры, проспективное наблюдение, дапаглифлозин.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):59-68. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03

Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice

Mikhail M. Loukianov*, Anna V. Kontsevaya, Azaliya O. Myrzamatova, Mikhail B. Khudyakov, Elena Y. Okshina, Egor V. Kudryashov
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To evaluate the structure of multimorbidity, outcomes and the potential effect of dapagliflozin in patients with a combination of cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes in Russian clinical practice.

Material and methods. The data of 10 registries with the inclusion of 22957 people, including 4370 with type 2 diabetes in 6 regions of the Russian Federation, were analyzed. Scenarios for reducing mortality from all and cardiovascular causes and hospitalizations for CVD were simulated among groups of patients with diabetes combined with myocardial infarction (MI) and diabetes combined with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) based on data from the Federal Registry of diabetes, the RECVASA and REGION registries, relative risks associated with analyzed adverse events from the DECLARE study.

Results. When analyzing the data of all 22957 patients with CVD included in the registries, it was found that the proportion of patients with comorbid diabetes was on average 19.0%. Of the various diagnoses of CVD, the combination with diabetes was most often recorded in patients that had MI – 2.0%, stroke – 22.5% and heart failure – 24.0%. In the RECVASA registry (Ryazan) for 4 years of follow-up of 699 patients with a combination of CVD and diabetes mortality from all causes was 20.9%, and from cardiovascular causes – 15.6%. The simulated number of potentially prevented car-

diovascular deaths with dapagliflozin taking in patients with diabetes combined with MI for 4 years in Russia will be 39124, and 37440 cardiovascular hospitalizations. The number of potentially preventable deaths from all causes among patients with diabetes combined with HFREF will be 4543, cardiovascular deaths in 1995, and the number of prevented cardiovascular hospitalizations will be 7072.

Conclusion. According to data from the registries of CVD patients in 6 regions of the Russian Federation, it was revealed that in real clinical practice the proportion of people with comorbid diabetes averaged 19% both at the outpatient and hospital stages. These subgroups of multimorbid patients have both the highest risk of developing fatal and non-fatal cardiovascular complications, and the largest number of indications for prescribing drugs that affect the prognosis due to effects on both CVD and diabetes.

Keywords: cardiovascular diseases, diabetes, outpatient and hospital registries, follow-up, outcomes, dapagliflozin.

For citation: Loukianov M.M., Kontsevaya A.V., Myrzamatova A.O., Khudyakov M.B., Okshina E.Y., Kudryashov E.V. Patients with Combination of Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes in RECVASA and REGION Registries: Multimorbidity, Outcomes and Potential Effect of Dapagliflozin in the Russian Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):59-68. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-03

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Received / Поступила: 16.01.2020

Accepted / Принята в печать: 20.01.2020

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности больных с сахарным диабетом (СД) [1]. В свою очередь СД – один из основных факторов риска (ФР) раннего развития и прогрессирования ССЗ. В многочисленных отечественных и зарубежных работах продемонстрировано стойкое увеличение частоты нарушений углеводного обмена с возрастом. В Российской Федерации (РФ), как и во многих других странах, прослеживается старение населения, растет доля лиц пожилого возраста. Соответственно, в ближайшие годы среди населения будет возрастать доля лиц с СД [1-4].

Больные с сочетанием ССЗ и СД имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений, в частности, у таких пациентов, как минимум, в 2 раза чаще развивается ишемический инсульт. Вопрос о коморбидности СД и ССЗ, ее прогностическом значении остается одним из наиболее актуальных и практически важных в современной медицине [4-6]. В последние несколько лет появились результаты ряда исследований, подтверждающие улучшение ближайших исходов у пациентов с СД и ССЗ при использовании глюкозоснижающей терапии. Положительная динамика результатов лечения больных с сочетанием ССЗ и СД в первую очередь может быть обусловлена использованием препаратов, улучшающих прогноз, а также их широким применением в лечении коморбидных состояний [5, 7-9].

Наличие СД у пациентов с ССЗ ассоциируется с худшим прогнозом, который может быть существенно улучшен с использованием адекватной медикаментозной терапии. В то же время остается не до конца ясным, насколько лекарственные препараты, назначенные по поводу СД, влияют на отдаленные исходы (смертность, развитие СС осложнений, число госпи-

тализаций по поводу ССЗ) у данной категории пациентов в реальной клинической практике. Одной из групп лекарственных препаратов для лечения СД, обладающих доказанным благоприятным действием на прогноз, включая смертность от СС причин, являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2), в частности, дапаглифлозин [10]. Важным методом доказательной медицины для оценки ассоциации лекарственной терапии и исходов у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями являются проспективные медицинские регистры [11].

Данные регистров больных ССЗ с СД позволяют оценить особенности коморбидности, лечения и исходов у больных с сочетанием данных заболеваний [12-19], а имеющиеся в регистрах данные могут быть использованы для анализа мультиморбидной популяции в РФ, а также для оценки возможности применения новых препаратов и прогнозирования их эффективности [20-23].

В связи с вышеизложенным представляется важной и актуальной целью исследования – оценить структуру мультиморбидности, исходы и потенциальный эффект применения дапаглифлозина у больных с сочетанием ССЗ и СД 2 типа в российской клинической практике.

Материал и методы

Проанализированы данные 10 регистров с включением в общей сложности 22957 человек (средний возраст $67,0 \pm 12,6$ лет; 44,7% мужчин), включая 4370 с СД второго типа в следующих регионах РФ: Москва, Рязань, Курск, Московская область, Тула, Ярославль. Четыре из этих исследований являются амбулаторными проспективными (наблюдение в течение 2-4 лет), а 6 – госпитальными, из которых в 5 реги-

страх проводилось проспективное наблюдение в течение 2-4 лет.

Госпитализациями по поводу ССЗ считали все случаи госпитализаций по поводу острых или нарастающих хронических проявлений СС патологии. Госпитализации по поводу ССЗ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) анализировали дополнительно. Данные госпитализации условно расценивали как, по поводу ХСН, вне зависимости от кардиоваскулярной мультиморбидности.

Алгоритм включения пациентов в регистры ССЗ.

1. *Регистр РЕКВАЗА* (Рязань). Включено 3690 человек, постоянно проживающих в г. Рязани и Рязанской области, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г., у которых в амбулаторной карте указано наличие диагноза артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, фибрилляции предсердий (ФП) и их сочетаний.

2. *Регистр РЕКВАЗА-Клиника* (Москва). Включено 8851 человек, постоянно проживающих в г. Москве, госпитализированных в НМИЦПМ в апреле 2013 г. - марте 2019 г., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на наличие АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаний.

3. *Регистр РЕКВАЗА-Клиника* (Московская область). Включено 5778 человек, постоянно проживающих в г. Московской области, госпитализированных в ФГБУ НМИЦ ПМ в апреле 2013 г. - марте 2019 г., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на наличие АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаний.

4. *Регистр РЕКВАЗА ФП Курск*. Включено 502 пациента с ФП, проживающих в г. Курск, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г. - май 2014 г.

5. *Регистр РЕКВАЗА ФП – Москва*. Включено 508 человек с ФП, проживающих в г. Москве, госпитализированных в ФГБУ НМИЦПМ в апреле 2013 г. - марте 2014 г.

6. *Регистр РЕКВАЗА ФП-Тула*. Включено 1225 пациентов с ФП, проживающих в г. Тула и в Тульской области, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.

7. *Регистр РЕКВАЗА ФП-Ярославль*. Включено 404 пациента с ФП, проживающих в г. Ярославль, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.

8. *Регистр РЕГИОН-ПО* (Рязань). Включено 475 человек, проживающих в г. Рязани и Рязанской области, впервые обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период 2014-2015 гг. после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

9. *Регистр РЕГИОН-ЛД* (Рязань). Включено 511 человек, проживающих в г. Рязани и Рязанской области, перенесшие ОНМК любой давности, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани и Рязанской области в период 2012-2013 гг.

10. *Регистр РЕГИОН-Москва*. Включено 900 человек, постоянно проживающих в г. Москва, госпитализированных в один из сосудистых центров на базе клинической больницы г. Москва за период 2012-2017 гг., имеющих в клиническом диагнозе истории болезни указание на ОНМК.

Подробное описание дизайна, протоколы регистров РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП и РЕГИОН, формирования электронной базы данных, а также анализ кардиальной и некардиальной морбидности были опубликованы нами ранее [16-19].

В рамках проспективного этапа наблюдения оценивалась доля умерших от всех причин и от СС причин, а также частота развития нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), частота госпитализаций по поводу ССЗ. Сбор информации о жизненном статусе, а также о вышеперечисленных событиях за период наблюдения оценивались на срок не менее, чем через год после референсного визита в поликлинику в амбулаторных регистрах, после референсной госпитализации в госпитальных регистрах.

Для оценки потенциального эффекта дапаглифлозина у больных с сочетанием ССЗ и СД использовали данные регистров РФ и результаты международного исследования DECLARE.

Были использованы следующие критерии эффективности: снижение смертности от всех причин, смертности от ССЗ, частоты госпитализаций по поводу ХСН. Проведено моделирование сценариев снижения смертности от всех и СС причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди групп пациентов с СД в сочетании с ИМ и ХСН со сниженной ФВ на основе данных Федерального регистра СД, регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН, относительных рисков (ОР), ассоциированных с анализируемыми неблагоприятными событиями по результатам субанализов исследования DECLARE-TIMI 58 Trial (влияние дапаглифлозин на СС события).

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет STATA 15.0. При анализе результатов использовались методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использова-

Table 1. The prevalence of diabetes mellitus in patients from the registries of cardiovascular diseases (summarized data from 10 registries RECVASA and REGION)

Таблица 1. Доля лиц с сахарным диабетом среди пациентов, включенных в регистры ССЗ (обобщенные данные 10 регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН)

Группы пациентов	Численность группы, n	Сахарный диабет, n (%)*
АГ	21224	4278 (20,2)
ИБС	13026	2944 (22,6)
ХСН	10906	2621 (24,0)
ФП	8671	1680 (19,4)
ИМ	6215	1492 (24,0)
ОНМК	4724	1063 (22,5)
БОД	5327	1120 (21,0)
ХБП	7892	1972 (25,0)
БОП	15425	3956 (19,8)
Анемия	1689	427 (25,3)
Ожирение	5646	1947 (34,5)
Все пациенты	22957	4370 (19,0)

*Представлена доля (%) от общего числа пациентов

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, БОД – болезни органов дыхания, ХБП – хронические болезни почек, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, БОП – болезни органов пищеварения

нием критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных регистров сердечно-сосудистых заболеваний в 6 регионах Российской Федерации

При анализе данных всех 22957 больных с ССЗ, включенных в регистры (табл. 1), выявлено, что доля больных с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (4370 из 22957 человек). Среди больных с СД преобладали женщины (60,5%), доля мужчин со-

ставила 30,5%. Доля случаев сочетания ССЗ и СД была значимо больше среди женщин (20,9%), чем среди мужчин (16,7%; $p = 0,0001$). Больные с сочетанием ССЗ и СД были старше, чем без наличия СД ($69,2 \pm 10,1$ и $66,4 \pm 13,0$; $p < 0,001$), в т.ч. мужчины ($66,2 \pm 10,1$ и $63,5 \pm 13,1$; $p < 0,001$) и женщины ($71,1 \pm 9,7$ и $68,9 \pm 12,5$; $p < 0,001$).

Из различных диагнозов ССЗ наиболее часто сочетание с СД регистрировалось у больных, перенесших ИМ – 24,0% и ОНМК – 22,5%; с наличием ХСН – 24,0%. Из некардиальных заболеваний наиболее часто ССЗ сочетались с ожирением – 34,5%; анемией – 25,3% и хронической болезнью почек (ХБП) – 25,0%.

В табл. 2 представлены обобщенные данные о возрастных и гендерных характеристиках больных с сочетанием ССЗ, СД при наличии и отсутствии перенесенного ранее ИМ, ХБП.

Важно отметить, что доля пациентов с СД, но без ИМ, ХСН и ХБП составила 19,0% (832 из 4370), из них 38% (316) мужчин и 62% (516) женщин. Таким образом, у больных с СД в 81% случаев имелись также коморбидные ХСН и/или ИМ и/или ХБП. В случае дополнительного учета числа случаев ОНМК доля лиц с сочетанием СД и ХСН и/или ИМ и/или ОНМК и/или ХБП составила 91,9% (4018 из 4370).

Ранее (преждевременное) развитие ССЗ у больных СД (возраст мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет), было выявлено в 19,1% случаев. Из них – 198 (23,8%) мужчин и 635 (76,2%) женщин. Средний возраст составил $48,6 \pm 5,6$ и $58,2 \pm 5,9$ лет, соответственно.

Проанализированы данные об исходах, СС событиях за время проспективного наблюдения: в регистрах РЕКВАЗА (Рязань), РЕГИОН-ЛД (Рязань), РЕГИОН-Москва – 4 года; в регистрах РЕКВАЗА ФП-Москва, РЕКВАЗА ФП-Курск, РЕКВАЗА ФП-Ярославль, РЕГИОН-ПО (Рязань) – 2 года. Общее число больных

Table 2. Age and gender characteristics of patients with a combination of diabetes mellitus, cardiovascular diseases and the presence/absence of chronic kidney disease (summarized data in 10 registries)

Таблица 2. Возрастные и гендерные характеристики больных с сочетанием сахарного диабета, ССЗ и наличием/отсутствием ХБП (обобщенные данные 10 регистров)

Группы пациентов	Средний возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
ИМ (все; n=1286; 29,4%*)	69,3±9,7	706 (54,9)	580 (45,1)
ХСН (все; n=2621; 60,0%*)	70,3±9,8	992 (37,8)	1629 (62,2)
ХБП (все; n=1971; 45,1%*)	70,4±10,1	728 (36,9)	1243 (63,1)
ИМ+ХСН (n=939; 21,5%*)	70,0±9,6	496 (52,8)	443 (47,2)
ИМ+ХБП (n=615; 14,1%*)	71,1±9,6	326 (53,0)	289 (47,0)
ХСН+ХБП (n=1281; 29,3%*)	71,4±9,6	463 (36,1)	818 (63,9)
ИМ+ХСН+ХБП (n=491; 11,2%*)	71,8±9,3	253 (51,5)	238 (48,5)
Все пациенты с СД в 10 регистрах (n=4370 из 22957; 19,0%)	69,2±10,1	1713 (39,2)	2657 (60,8)

Представлены обобщенные данные 10 регистров в виде взвешенных средних величин

*Доля от всех случаев СД

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

Table 3. Outcomes in patients with a combination of cardiovascular diseases and diabetes mellitus included in the RECVASA and REGION registries (prospective observation data in 7 registers)

Таблица 3. Исходы у больных сочетанием ССЗ и сахарного диабета, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕГИОН (данные проспективного наблюдения в 7 регистрах)

Группы пациентов	Смерть от всех причин, n (%)	Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	Нефатальный мозговой инсульт, n (%)
ИМ (все; n=287)	105 (36,6)	23 (8,0)	23 (8,0)
ХСН (все; n=1023)	277 (27,1)	40 (3,9)	65 (6,4)
ХБП (все; n=530)	139 (26,2)	23 (4,3)	34 (6,4)
ИМ+ХСН (n=247)	92 (37,7)	22 (8,9)	20 (8,1)
ИМ+ХБП (n=123)	48 (39,0)	11 (8,9)	123(9,8)
ХСН+ХБП (n=444)	127 (28,6)	21 (4,7)	32 (7,2)
ИМ+ХСН+ХБП (n=116)	47 (40,5)	11(9,5)	12 (10,3)
Все пациенты с СД в 7 регистрах (n=1356)	356 (26,2)	48 (3,5)	76 (5,6)

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

Table 4. Outcomes in patients with a combination of cardiovascular diseases and diabetes mellitus included in the RECVASA registry (data of prospective observation for 4 years; Ryazan, n=3690)

Таблица 4. Исходы у больных сочетанием ССЗ и сахарного диабета, включенных в регистр РЕКВАЗА (данные проспективного наблюдения за 4 года; г. Рязань, n=3690)

Группы пациентов	Смерть от всех причин, n (%)	Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	Нефатальный мозговой инсульт, n (%)
ИМ (все; n=112)	40 (35,7)	32 (28,6)	8 (7,1)	7 (6,3)
ХСН (все; n=569)	129 (22,7)	97 (17,1)	13 (2,3)	17 (3,0)
ХБП (все; n=355)	82 (23,1)	59 (16,6)	9 (2,5)	12 (3,4)
ИМ+ХСН (n=111)	39 (35,1)	31 (27,9)	8 (7,2)	7 (6,3)
ИМ+ХБП (n=68)	27 (39,7)	21 (30,9)	5 (7,4)	4 (5,9)
ХСН+ХБП (n=307)	77 (25,1)	56 (18,2)	9 (2,9)	11 (3,6)
ИМ+ХСН+ХБП (n=68)	27 (39,7)	21 (30,9)	5 (7,4)	4 (5,9)
Все пациенты с СД в регистре (n=699)	146 (20,9)	109 (15,6)	13 (1,9)	18 (2,6)

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек

с СД, включенных в регистры с длительностью наблюдения 4 года, составило 985 человек, а в регистрах с двухлетним наблюдением – 371 человек.

При обобщении данных 7 проспективных регистров (длительность наблюдения от 2 до 4 лет) смертность составила в среднем 26,2% (умерло 356 пациентов из 1356; табл. 3). Наиболее высокой смертность была у больных, перенесших ИМ (36,6%), особенно при сочетании данного СС осложнения с ХСН (37,7%); ХБП (39,0%); ХСН и ХБП (40,5%), т.е. в 1,4-1,5 раза выше, чем в среднем для всех случаев СД. Средняя длительность наблюдения составила 3,5 лет.

Среди регистров с четырехлетним наблюдением наиболее высокая смертность зарегистрирована в регистрах РЕГИОН-ЛД (Рязань) и РЕГИОН-Москва (41,0% и 38,1%), наименьшая – в регистре РЕКВАЗА, Рязань (20,9%), среди регистров с двухлетним наблюдением наиболее высокая смертность зарегистрирована в регистре РЕКВАЗА ФП-Курск (43,3%, с учетом госпитальной летальности, и 29,9% в постгоспитальном периоде), наименьшая – в регистре РЕКВАЗА ФП-Москва (8,5%).

Данные о смертности от всех причин и от СС причин приведены в совокупности только для регистра РЕКВАЗА (Рязань), т.к. в данном регистре информация о причинах смерти была известна в 95% случаев, а в остальных регистрах доля летальных случаев с известной причиной смерти не превышала 50%. В регистре РЕКВАЗА (Рязань) за 4 года наблюдения 699 пациентов с сочетанием ССЗ и СД смертность от всех причин составила 20,9% (146 случаев), а от СС причин – 15,6% (109 случаев; табл. 4).

В подгруппах «ИМ+ХСН+ХБП» и «ИМ+ХБП» зарегистрирована наиболее высокая смертность от всех причин (39,7%) и от СС причин (30,9%). Следует отметить, что у всех 68 больных с сочетанием ХБП и перенесенного ИМ также диагностировалась и ХСН (в 100% случаев), в то время как из 111 пациентов с сочетанием ИМ и ХСН дополнительно имела место ХБП у 68 (61,3%) больных.

Доля лиц с развитием нефатального ИМ в самой мультиморбидной подгруппе «ИМ+ХСН+ХБП» была наибольшей за время наблюдения как в регистре РЕКВАЗА (7,4%), так и в среднем по данным 7 регистров

Table 5. Number of hospitalizations for cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus included in the RECVASA and REGION registries (data for the prospective observation period in 7 registries)

Таблица 5. Число госпитализаций по поводу ССЗ у больных сахарным диабетом, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕГИОН (данные за период проспективного наблюдения в 7 регистрах)

Группа пациентов	Число пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ, n (%)	Общее число госпитализаций по поводу ССЗ, n
ИМ (все; n=287)	91 (31,7)	179
ХСН (все; n=1023)	272 (26,6)	474
ХБП (все; n=530)	143 (26,9)	224
ИМ+ХСН (n=247)	87 (35,2)	175
ИМ+ХБП (n=123)	45 (36,6)	83
ХСН+ХБП (n=444)	131 (29,5)	208
ИМ+ХСН+ХБП (n=116)	45 (38,8)	83
Все пациенты с СД в 7 регистрах (n=1356)	311 (22,9)	523
ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек		

Table 6. The proportion of repeated hospitalizations of their total number in patients with a combination of cardiovascular disease and diabetes with reduced or preserved left ventricle ejection fraction

Таблица 6. Доля повторных госпитализаций от общего их числа у больных с сочетанием ССЗ и СД при сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Группа пациентов	ФВЛЖ<45% (n=37)	ФВЛЖ≥45% (n=316)	p
ХСН+ИМ в анамнезе	18,2%	53,9%	0,009
ХСН без ИМ в анамнезе	57,1%	59,3%	0,91
Все пациенты с известной ФВЛЖ (n=353)	25,0%	47,1%	0,057
ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка			

(9,5%). По обобщенным данным всех проспективных регистров в подгруппе «ИМ+ХСН+ХБП» (116 из 1356 пациентов; 8,6% от всех включенных в регистры с сочетанием ССЗ и СД) была также наибольшей и доля случаев развития нефатальных ОНМК за период наблюдения (10,3%).

У больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ<45%) по сравнению с подгруппой «ХСН и ФВ≥45%» по данным 7 регистров чаще имели место случаи смерти от всех причин (29,7% и 20,6%, p=0,003), а также случаи госпитализации по поводу ХСН (40,5% и 35,1%; p=0,43). Доля умерших от СС причин в регистре РЕКВАЗА была

выше у лиц с ФВЛЖ<45%, чем среди лиц с ФВЛЖ≥45% (40,0% и 18,7%, соответственно, p=0,046).

Всего за время наблюдения было госпитализировано 356 из 1356 пациентов с СД (22,9%), в т.ч. с диагнозом ХСН – 272 из 2013 (26,6%) пациентов (табл. 5). Важно подчеркнуть, что доля госпитализированных пациентов с диагнозом ХСН была в 2,4 раза больше, чем у пациентов без ХСН (11,3%; 39 из 345; p=0,0001). При этом доля повторных госпитализаций от общего их числа была в 2,1 раза больше (42,6% по сравнению с 20,4%).

Доля пациентов с сочетанием ССЗ, СД и ХСН со сниженной ФВЛЖ, госпитализированных по поводу ССЗ (условно, по поводу ХСН) составила 40,5%, что существенно не отличалось от таковой у пациентов с сохраненной ФВЛЖ – 35,1% (p=0,46), в т.ч. у лиц с ИМ в анамнезе (32,1% и 47%; p=0,46) и без перенесенного ИМ (44,4% и 29,6%; p=0,34). Проанализирована также доля повторных госпитализаций от общего их числа у пациентов с сочетанием ССЗ, СД и ХСН при наличии сниженной и сохраненной ФВЛЖ (табл. 6). В целом статистически значимых различий между группами не было, но среди больных с перенесенным ИМ доля повторно госпитализированных была выше в группе с сохраненной ФВЛЖ. Возможно, это было отчасти обусловлено более высокой смертностью в группе пациентов со сниженной ФВЛЖ.

Среди больных с ХСН доля госпитализированных за период наблюдения (38,8%) и доля повторных госпитализаций от общего их числа (45,9%) за период наблюдения были наибольшими в подгруппе «ХСН+ИМ+ХБП», т.е. у наиболее мультиморбидных пациентов, что превышало аналогичные показатели у лиц с ХСН без ИМ и ХБП (24,1%; госпитализировано 185 из 799 пациентов, p=0,0003; доля повторных госпитализаций – 38,1%). Более детальный анализ подгрупп госпитализовавшихся по поводу ССЗ больных в сравниваемых регистрах будет представлен в последующих публикациях.

Данные отечественных регистров позволяют провести моделирование эффекта применения дапаглифлозинов в российской клинической практике с учетом данных исследования DECLARE и его субанализов.

Результаты моделирования потенциального эффекта применения дапаглифлозина (Dapagliflozin) в российской клинической практике

Согласно результатам субанализов исследования DECLARE-TIMI 58 терапия дапаглифлозином приводила к лучшему прогнозу среди групп пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ и СД в сочетании с ИМ (табл. 7).

Table 7. The risk of adverse events among patients with diabetes with dapagliflozin therapy (according to the DECLARE study)
Таблица 7. Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД на фоне терапии дапаглифлозином
(по данным исследования DECLARE)

Конечная точка	ОР (95%ДИ)	p	Ссылка
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД			
Смерть от сердечно-сосудистых причин/госпитализация по поводу ХСН	0,83 (0,73-0,95)	0,005	[10]
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД в сочетании с ИМ			
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,92 (0,69-1,23)	0,56	[28]
Госпитализация по поводу ХСН	0,71 (0,53-0,94)	0,77	[28]
Риск развития неблагоприятных событий среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ			
Смерть от всех причин	0,59 (0,40-0,88)	0,016	[29]
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,55 (0,34-0,90)	0,012	[29]
Госпитализация по поводу ХСН	0,64 (0,43-0,95)	0,449	[29]

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса

Table 8. Indicators used to calculate the potential effect of dapagliflozin in a population of patients with diabetes mellitus in combination with myocardial infarction or with heart failure with a reduced ejection fraction (Sources: Federal Registry of Diabetes Mellitus, RECVASA-Ryazan Registry, DECLARE study)

Таблица 8. Показатели, применяемые для расчетов потенциального эффекта дапаглифлозина в популяции пациентов с СД в сочетании с ИМ, а также с сочетанием СД и ХСН со сниженной ФВ (источники: Федеральный регистр СД, регистр РЕКВАЗА-Рязань, исследование DECLARE)

Параметр	Данные для расчетов	Источники
Всего пациентов с СД в сочетании с ИМ, n	136798	Регистр СД II [23]
Доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	44,1	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
Кратность госпитализаций, n	2,14	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
Доля сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	28,6	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
% снижения числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ, %	29	Исследование DECLARE [28]
% снижения числа случаев сердечно-сосудистой смерти среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, %	8	Исследование DECLARE [28]
Всего пациентов с СД в сочетании с ХСН	37312	Регистр СД II [23]
Доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ среди СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	40,5%	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Кратность госпитализаций, n	1,3	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Доля общей смертности у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ	29,7%	Регистры РЕКВАЗА, РЕГИОН
Доля сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ, %	40	Регистр РЕКВАЗА (Рязань)
% снижения госпитализации по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	36	Исследование DECLARE [29]
% снижения общей смертности среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	41	Исследование DECLARE [29]
% снижения сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, %	45	Исследование DECLARE [29]

СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, РФ – Российская Федерация, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса

Сценарий моделирования потенциальной эффективности применения дапаглифлозина, связанной с СС смертностью и госпитализацией у пациентов с СД в сочетании с ИМ в течение 4 лет

По данным Федерального регистра СД в РФ в 2017 году было зарегистрировано 136798 пациентов с СД в сочетании с ИМ [23]. По данным Регистра РЕКВАЗА Рязань за 4 года доля смертей от ССЗ составила 28,6%, доля госпитализированных пациентов по поводу ССЗ

среди пациентов с СД в сочетании с ИМ составила 44,1%, кратность госпитализаций была равна 2,14 (табл. 8).

Смоделированное число СС смертей в РФ за 4 года для лиц с СД в сочетании с ИМ составило 39124 человек (табл. 8). Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ в Российской популяции за 4 года составило 129102. Используя величину ОР изучаемых событий на фоне

терапии дапаглифлозином [10, 28-29], был проанализирован эффект сокращения потенциального числа предотвращенных СС смертей и госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ в РФ за 4 года.

Таким образом на фоне приема препарата дапаглифлозина число потенциально предотвращенных СС смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года составит 39 124, а СС госпитализаций – 37440, соответственно (табл. 8). Дапаглифлозин показал в исследовании снижение смертности от СС причин, хотя разница не была статистически значимой.

Сценарий моделирования потенциальной эффективности применения дапаглифлозина, связанной с общей и СС смертностью и госпитализацией по поводу ССЗ у пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в течение 4 лет

Смоделированное число смертей от всех причин в РФ за 4 года для лиц с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ составило 11082 человек, число СС смертей – 4432, соответственно (табл. 9). Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в Российской популяции за 4 года составило 19645. Используя величину ОР изучаемых событий на фоне терапии дапаглифлозином [10,28-29], был проанализирован эффект сокращения потенциального числа предотвращенных смертей от всех и СС причин и госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в РФ за 4 года. Так, число потенциально предотвращенных смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ на фоне приема препарата дапаглифлозина за 4 года составит 4543, смертей от СС причин – 1995, а число предотвращенных СС госпитализаций – 7072 (табл. 9).

Обсуждение

Результаты анализа данных 10 регистров больных ССЗ в 6 регионах РФ (всего включено 22957 человек) выявили, что в реальной клинической практике доля пациентов с коморбидным СД составила в среднем 19,0% (n=4370), в т.ч. в госпитальных регистрах – 19,03% (16,1-25,3%). Это практически совпадает с данными исследования, проведенного в четырех других странах (Дания, Великобритания, Грузия, Новая Зеландия) – 19,1% [8], но несколько меньше, чем в исследовании, выполненном в США (29,6%) [9], и существенно ниже, чем в регистре REACH (43,6%) и в многоцентровом регистровом исследовании в Бразилии (56,5%) [12-13].

По данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН среди больных с сочетанием ССЗ и СД в значительной части

случаев имеют место: перенесенный ИМ – 29,4% (11,6-37,4%), ХСН – 60,0% (30,9-98,4%) и ХБП – 45,1% (12,7-54,7%). Наиболее близкими к этим значениям оказались данные исследования, проведенного в Польше [14], где доля пациентов с перенесенным ИМ составила 23,8%, с ХСН – 61,7%, ХБП – 27,7%. Однако в большинстве как зарубежных, так и российских регистров таких пациентов оказалось существенно меньше. Так, в исследовании, проведенном в США [15], пациентов с ИМ в анамнезе было 21,5%, с ХСН – 27%, с ХБП – 7,3%. В регистре ПРОФИЛЬ пациенты с перенесенным ИМ составили 17,9%, с ХСН – 30,3%, что сопоставимо и с результатами регистров в различных регионах РФ [24-26].

Смертность от всех причин у больных с сочетанием ССЗ и СД по данным нашего исследования была выше, чем при ССЗ без СД (26,2% и 18,7%, соответственно), что согласуется с результатами крупных международных регистровых исследований [5,9-11]. Кроме того, у данной категории больных в 2,2 раза чаще развивались нефатальные ИМ, в 1,5 раза – нефатальные ОНМК, в 1,2 раза была больше доля пациентов, госпитализированных по поводу ССЗ за время наблюдения. Сходные результаты были выявлены и у пациентов с сочетанием СД и ХСН, в группе которых смертность и частота госпитализаций по поводу ХСН (40,5% и 35,1%) были в 1,4 раза выше, что также было отмечено и в ряде зарубежных исследований [27].

У больных с СД в сочетании с ХСН, перенесенным ИМ и ХБП по данным ряда исследований доказано снижение риска фатальных и нефатальных СС событий на фоне лечения препаратами группы ингибиторов НГЛТ-2 (натрий-глюкозного ко-транспортера-2), в частности, дапаглифлозином [10]. Результаты недавно опубликованного Скандинавского регистра подтверждают, что прием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 в сравнении с ингибиторами дипептидил пептидазы 4 ассоциируется со снижением частоты ИМ, инсульта, смертности от всех причин, СС смертности. В исследовании CVD-REAL установлено, что у пациентов с ССЗ и СД терапия ингибиторами НГЛТ-2 приводила к снижению частоты развития ИМ и ОНМК [5].

Прием дапаглифлозина в течение 4 лет пациентами с СД в сочетании с ИМ может сопровождаться эффектом сокращения количества СС смертей (3130) и снижением СС госпитализаций (37440). Среди группы пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ прием дапаглифлозина может сопровождаться эффектом сокращения количества смертей от всех причин (4543), от СС (1995) и госпитализаций по поводу ССЗ (7072).

Table 9. Estimated values of the indicators of total and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with diabetes mellitus in combination with myocardial infarction or with heart failure with a reduced ejection fraction in Russia for 4 years

Таблица 9. Расчетные величины показателей общей и сердечно-сосудистой смертности и госпитализации среди пациентов с СД в сочетании с ИМ и СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ в РФ за 4 года

Параметр	Данные
Расчетное число пациентов с СД в сочетании с ИМ, госпитализированных по поводу ССЗ за 4 года, n	60328
Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года, n	129102
Потенциальное снижение числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ИМ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	37440
Расчетное число сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в РФ, n	39124
Потенциальное число предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ИМ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	3130
Расчетное число пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ, госпитализированных по поводу ССЗ за 4 года, n	15111
Расчетное число госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года, n	19645
Потенциальное снижение числа госпитализаций по поводу ССЗ среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	7072
Расчетное число смертей от всех причин среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, n	11082
Потенциальное число предотвращенных смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	4543
Расчетное число сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ, n	4432
Потенциальное число предотвращенных сердечно-сосудистых смертей среди пациентов с СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ за 4 года в РФ на фоне приема дапаглифлозина за 4 года, n	1995
СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, РФ – Российская Федерация, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса	

Заключение

По данным регистров больных ССЗ в шести регионах РФ выявлено, что в реальной клинической практике доля лиц с коморбидным СД составила в среднем 19% как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах. Данные подгруппы мультиморбидных пациентов имеют как наиболее высокий риск развития фатальных и нефатальных СС осложнений, так и наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия на ССЗ и на СД. Наиболее высокая смертность от всех причин в среднем за 3,5 года наблюдения регистрируется у больных с СД, перенесших ИМ (36,6%), особенно – при сочетании данного СС осложнения с ХСН (37,7%), т.е. в 1,5 раза выше, чем для всех случаев СД, а также у пациентов с ХСН и ФВ < 45% (40,0%). Таким образом, в реальной клинической практике проблема лечения, профилактики фатальных и нефатальных СС осложнений у больных с сочетанием ССЗ и СД, а в особенности – у лиц с перенесенным ИМ, с ХСН и ХБП является весьма серьезной и далекой от своего решения, учитывая достаточно высокие смертность и частоту развития СС осложнений. Применение лекарственных средств с доказанным благоприятным

влиянием на прогноз за счет воздействия как на ССЗ, так и на СД является широко востребованным и имеет большое практическое значение.

Согласно крупным субанализам исследования DECLARE прием дапаглифлозина сопровождался наибольшей эффективностью среди пациентов двух выделенных групп – СД в сочетании с ИМ (снижение госпитализаций по причине ХСН на 29%) и СД в сочетании с ХСН со сниженной ФВ (снижение общей смертности на 41%, смертности от СС причин на 45% и госпитализаций по поводу ХСН – на 36%). Результаты этих субанализов дали возможность смоделировать потенциальную эффективность терапии дапаглифлозином среди выделенных групп пациентов с СД в российской популяции.

Disclosures. The scientific grant for the study was provided by “Astra Zeneca”, but it did not affect the results of the study and the authors' own opinion.

Конфликт интересов. Научный грант на выполнение исследования предоставлен компанией «Астра Зенек»», что не отразилось на результатах и собственном мнении авторов.

References / Литература

- Bertoluci M.C., Rocha V.Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25. DOI:10.1186/s13098-017-0225-1.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol.* 2018; 23(6):7-122 (In Russ.) [Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский Кардиологический Журнал. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104-12 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный Диабет.* 2016;19(2):104-12]. DOI:10.14341/DM2004116-17.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):13-

- 41 (In Russ.) [Дедов, И.И., Шестакова, М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный Диабет. 2017;20(1):13-41]. DOI:10.14341/DM8664.
6. Luitse M.J.A., Biessels G.J., Rutten G., et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:261-71. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70005-4.
7. Pasternak V., Ueda P., Eliasson B., et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ.* 2019;366:l4772. DOI:10.1136/bmj.l4772.
8. International Diabetes Atlas, 2017. 8th edition [cited by Oct 20, 2019]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017 [cited by Oct 20, 2019]. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
8. Bath P.M.W., Appleton J.P., Beridze M. Baseline characteristics of the 3096 patients recruited into the "Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke" trial. *International Journal of Stroke.* 2017;12(5):524-38. DOI:10.1177/1747493016677988.
9. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., Matsouka R.A. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get with The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2376-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehy036.
10. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389.
11. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registries in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
12. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-57. DOI:10.1001/jama.2010.1322.
13. Schaan B.D., Neto J., Moreira L.B., et al. Diabetes and cardiovascular events in high-risk patients: Insights from a multicenter registry in a middle-income country. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017;127:275-84. DOI:10.1016/j.diabres.2017.03.021.
14. Bednarski J., Cieszewska E., Strzelecki A., et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy for stroke prevention in atrial fibrillation patients in the clinical practice of a single district hospital in Poland. *Kardiol Pol.* 2013;71(12):1260-5. DOI:10.5603/KP.a2013.0179.
15. Arnold S.V., Inzucchi S.E., Tang F., et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR_ Research to Practice project. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017;24(15):1637-45. DOI:10.1177/2047487317729252.
16. Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):879-86 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886.
17. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Лукьянов М.М. и соавт. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
18. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
19. Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):34-40 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. с соавт. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):34-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-34-40.
20. Ng C.S., Lee J.Y.C., Toh M., et al. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pr.* 2014;105(2):151-63. DOI:10.1016/j.diabres.2014.03.020.
21. Seuring T., Archangelidi O., Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(8):811-31. DOI:10.1007/s40273-015-0268-9.
22. Dedov I.I. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(1):30-43 (In Russ.) [Дедов И.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. Сахарный Диабет. 2016;19(1):30-43].
23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-59 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального Регистра Сахарного диабета. Статус 2017. Сахарный Диабет. 2018;21(3):144-59]. DOI:10.14341/DM9686.
24. Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):260-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутищенко Н.П. Изучение практики назначения бета-блокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):260-4]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264.
25. Kotova E.Y., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for the development of stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovsk Medico-biological Journal.* 2011;2:100-7 (In Russ.) [Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в Ульяновске (по данным регистра инсульта). Ульяновский Медико-биологический Журнал. 2011;2:100-7].
26. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y., Kuzmina Z.M., et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal.* 2017;3:80-5 (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М., и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2017;3:80-5].
27. Dauriz M., Mantovani A., Bonapace S., et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40:1597-605. DOI:10.2337/dc17-0697.
28. Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Raz I., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-27. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
29. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O., et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139:2528-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

About the Authors:

Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Anna V. Kontsevaya – MD, PhD, Deputy Director for Research and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Azaliia O. Myrzamatova – MD, PhD, Researcher, Department of Public Health Improvement, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Mikhail B. Khudyakov – Leading Engineer, Department of Public Health Improvement, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Elena Y. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Концевая Анна Васильевна – д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ
Мырзаматова Азалия Орозбековна – к.м.н., н.с., отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ПМ
Худяков Михаил Борисович – ведущий инженер, отдел укрепления общественного здоровья, НМИЦ ПМ
Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ
Кудряшов Егор Викторович – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ