

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Медовщиков В. В.¹, Ешниязов Н. Б.¹, Хасанова Э. Р.¹

Актуальной проблемой при сахарном диабете 2 типа (СД2) остается профилактика и выбор терапевтических стратегий при сердечной недостаточности (СН). В настоящем обзоре изложена современная концепция формирования СН при СД2 начиная с его ранних этапов, а также рассмотрены группы сахароснижающих и кардиологических препаратов для профилактики и лечения СН в зависимости от ее фенотипов у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, субклиническая дисфункция миокарда, диабетическая кардиомиопатия, диабетическая нефропатия, сохраненная фракция выброса, патофизиология, ингибиторы НГЛТ2.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва; ²Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Медовщиков В. В. — аспирант, ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Ешниязов Н. Б. — аспирант, ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533, Хасанова Э. Р. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-8388-2413.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zkobalava@mail.ru.

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензиногена-II, вч-СРБ —

высокочувствительный С-реактивный белок, вч-ТТ — высокочувствительный тропонин-Т, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, Н/Д — нет данных, НГЛТ2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2-го типа, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОЦК — объем циркулирующей крови, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — СН с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СС — сердечно-сосудистая, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФР — фактор риска, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HR — отношение рисков, NHE — Na⁺/H⁺-обменник, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, RR — относительный риск.

Рукопись получена 13.10.2019

Рецензия получена 08.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешниязов Н. Б., Хасанова Э. Р. Современная парадигма патофизиологии, профилактики и лечения сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):98–111
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Medovchshikov V. V.¹, Yeshniyazov N. B.¹, Khasanova E. R.¹

Prevention and choice of therapeutic strategies in patients with type 2 diabetes (T2D) and heart failure (HF) is an urgent problem. This review presents a modern concept for HF development from early stages of T2D. Glucose-lowering and cardiac medications for the prevention and treatment of HF depending on its phenotypes were considered.

Key words: diabetes, heart failure, subclinical myocardial dysfunction, diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, preserved ejection fraction, pathophysiology, SGLT2 inhibitors.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²Vinogradov City Hospital Moscow, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, eLibrary SPIN: 9828-5409, Medovchshikov V. V. ORCID: 0000-0001-5996-8305, eLibrary SPIN: 6328-4279, Yeshniyazov N. B. ORCID: 0000-0002-5389-754X, eLibrary SPIN: 3153-2533, Khasanova E. R. ORCID: 0000-0001-8388-2413.

Received: 13.10.2019 **Revision Received:** 08.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Kobalava Zh. D., Medovchshikov V. V., Yeshniyazov N. B., Khasanova E. R. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):98–111. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-98-111

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) остаются лидирующими причинами заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1, 2]. В настоящее время частота

и смертность от “классических” осложнений диабета снижаются. В США с 1990 по 2010 гг. среди пациентов с СД2 частота острого инфаркта миокарда (ИМ) снизилась на 67,8%, а инсульта на 52,7% [3].

В России по данным Федерального регистра СД также отмечается отсутствие роста смертности от ИМ и инсульта [4]. Указанная тенденция стала возможной вследствие совершенствования медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств [5]. Однако сохраняющаяся высокая частота заболеваемости и смертности от ССО среди пациентов с СД2 обусловлена вкладом других причин. Так, в ряде исследований показано увеличение частоты сердечной недостаточности (СН) при СД2 и ухудшение прогноза со средней выживаемостью около 4 лет с момента постановки диагноза СН [6] (табл. 1).

Таблица 1

Ключевые положения

- СН одно из самых частых сердечно-сосудистых осложнений СД2
- СД2 увеличивает риск развития СН в 4-5 раз
- СН значительно ухудшает прогноз пациентов с СД2
- СН — независимый фактор риска развития новых случаев СД2
- При СД2 развивается раннее субклиническое повреждение и дисфункция миокарда
- Увеличивается количество пациентов с СН-сФВ и СД2
- Нарушение функции почек и жесткость артерий — главные звенья патофизиологии СН-сФВ
- Интенсивный контроль гликемии не влияет на события, связанные с СН
- Терапия СН-нФВ, основанная на доказательствах, также эффективна у пациентов с СД2, как и у пациентов без СД2
- Отсутствуют доказанные методы лечения СН-сФВ
- Ингибиторы НГЛТ2 продемонстрировали снижение частоты госпитализаций и новых случаев СН
- В исследовании DECLARE-TIMI 58 были доказаны способности дапаглитфлозина в первичной профилактике СН

Сокращения: НГЛТ2 — натрий-глюкозный ко-транспортёр 2-го типа, СН-нФВ — СН с низкой фракцией выброса, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

СД2 как фактор риска СН

СД2 — независимый фактор риска развития СН, а уровень глюкозы плазмы натощак и повышение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) значимо связаны с увеличением риска развития СН [7]. К. Лундбек первым сообщил о развитии специфической кардиомиопатии (КМП) у пациентов с СД2, обозначив взаимосвязь СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. Далее во Фрамингемском исследовании сердца было показано, что диабет значимо увеличивает риск развития СН вне зависимости от ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [9]. В исследовании UKPDS получены данные о 16% увеличении риска развития СН при увеличении HbA_{1c} на 1% [10]. Риск развития СН в 4-5 раз выше у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без него [6]. Имеются данные о повышенном риске развития СН у пациентов с диабетом молодого возраста и женщин [11, 12].

В когортном исследовании, включившем более 1,9 млн человек, среди которых СД2 без ССЗ был у 34198 человек, а у 51690 пациентов он развился за период наблюдения с медианой 5,5 лет, СН и заболевания периферических артерий (ЗПА) стали первыми проявлениями ССЗ, связанными с СД2. СН развилась у 14,1% ($n=866$), а на первом месте оказались ЗПА с частотой 16,2% ($n=992$). В среднем СН с момента включения в исследование развивалась через 3,1 год, а средний возраст больных составил 76,9 лет. Для сравнения, в группе пациентов без СД2 ($n=1887062$) при частоте СН 12,2% они составили 3,6 и 79,8 лет, соответственно. Важно отметить, что отношение рисков (HR) развития СН у пациентов с СД2 было выше в два раза по сравнению с лицами без него (табл. 2) [13].

Таблица 2

Риски развития ССО у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без него*

Сердечно-сосудистое осложнение	Отношение рисков (95% доверительный интервал)	p
ЗПА	2,70 (2,12-3,44)	<0,0001
СН	2,02 (1,55-2,63)	<0,0001
Внезапная коронарная смерть	1,93 (1,31-2,84)	0,00098
Стабильная стенокардия	1,62 (1,17-2,23)	0,0030
Нефатальный ИМ	1,48 (1,14-1,91)	0,0031
Ишемический инсульт	1,42 (1,00-2,01)	0,051
Неуточненная ИБС	1,33 (1,03-1,73)	0,031
Нестабильная стенокардия	1,30 (0,86-1,95)	0,21
Транзиторная ишемическая атака	1,24 (0,91-1,69)	0,18
Неуточненный инсульт	1,24 (0,99-1,56)	0,059
Аритмия или внезапная сердечная смерть	1,10 (0,58-2,06)	0,78
Внутричерепное кровоизлияние	1,10 (0,53-2,27)	0,80
Аневризма абдоминального отдела аорты	0,33 (0,15-0,72)	0,0056
Другие причины смерти	1,46 (1,29-1,64)	<0,0001

Примечание: * — после поправок на пол, возраст, факторы риска (индекс массы тела, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, систолическое АД и курение), прием статинов и антигипертензивных препаратов.

Таблица 3

Отношение рисков для ОИМ, инсульта и СН среди пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой

	Контроль	Нет ФР	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР	5 ФР
ОИМ	-	0,84 (0,75-0,93)	1,11 (1,05-1,18)	1,53 (1,48-1,58)	2,21 (2,14-2,28)	3,29 (3,09-3,50)	5,28 (4,48-6,21)
Инсульт	-	0,95 (0,84-1,07)	1,16 (1,11-1,22)	1,40 (1,36-1,44)	1,87 (1,80-1,93)	2,49 (2,26-2,73)	3,58 (2,70-4,76)
СН	-	1,45 (1,34-1,57)	1,51 (1,44-1,58)	1,69 (1,65-1,74)	2,19 (2,12-2,26)	3,28 (3,06-3,52)	5,64 (4,68-6,80)

Примечание: данные представлены в виде HR (95% ДИ).

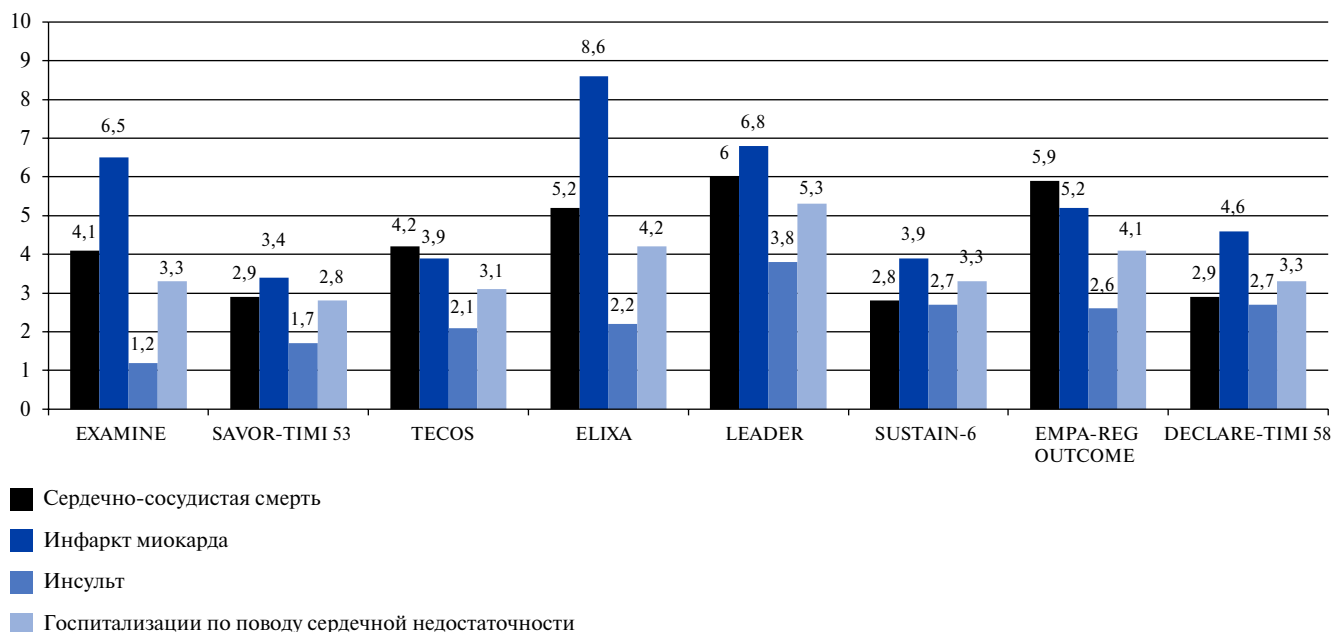
Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФР — факторы риска: HbA_{1c}, артериальная гипертензия, курение, атерогенные липопротеины и альбуминурия.

Рис. 1. Частота (%) ССО в исследованиях сахароснижающих препаратов.

В исследовании Rawshani A, et al. показано, что даже при контроле клинических факторов риска у пациентов с СД2 риск госпитализаций вследствие СН значимо выше, чем ИМ и инсульта. В исследование было включено 271174 пациента с СД2 и 1355870 пациентов без него, сопоставимых по полу, возрасту и месту проживания в Швеции. Медиана наблюдения составила 5,7 лет. Показано, что пациенты моложе 55 лет при наличии 5 факторов риска имеют более высокий риск госпитализаций вследствие СН по сравнению с другими ССО, чем контрольная группа (HR 11,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 7,16-19,01). HR госпитализаций из-за СН, ИМ и инсульта в зависимости от контроля факторов риска по сравнению с контролем представлены в таблице 3 [14].

Таким образом, СН у пациентов СД2 является не только частым, но одним из ранних и первых проявлений ССО. Тем не менее, в исследованиях по сердечно-сосудистой (СС) безопасности сахароснижающих препаратов СН не включалась в число первичных конечных точек. Данные о СН доступны по итогам “пост-хок” анализов или в числе вторич-

ных точек. Подтверждением актуальности СН служит тот факт, что частота госпитализаций вследствие СН в клинических исследованиях сахароснижающих препаратов высока и почти равна ИМ и инсультам (рис. 1).

Переломным моментом послужило включение СН в качестве первичной конечной точки эффективности в завершившемся недавно исследовании DECLARE-TIMI 58 с дапаглифлозином [15].

Особенности повреждения миокарда при СД2

При наличии предиабета и диабета развивается раннее субклиническое повреждение миокарда. В ряде исследований показано, что при СД2 развивается бессимптомная систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) без предшествующих АГ и ИБС [16]. В популяционном исследовании From AM, et al. было установлено, что частота бессимптомной диастолической дисфункции среди 1760 пациентов СД2 была 23% (n=411). В многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, АГ, ИБС и эхокардиографические пара-

Таблица 4

Уровни маркеров,
определенных в исследовании ADVANCE

	СН+	СН-	p
NT-proBNP, пг/мл	353,0 (131,0; 819,0)	75,0 (31,0; 172,0)	<0,05
вч-ТТ, нг/л	12,0 (6,0; 20,0)	5,0 (1,5; 10,0)	<0,05
ИЛ6, пг/мл	3,05 (2,13; 4,49)	2,19 (1,57; 3,21)	<0,05
вч-СРБ, мг/л	2,35 (1,19; 5,89)	1,75 (0,84; 3,91)	<0,05

Сокращения: вч-ТТ — высокочувствительный тропонин-Т, ИЛ6 — интерлейкин-6, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

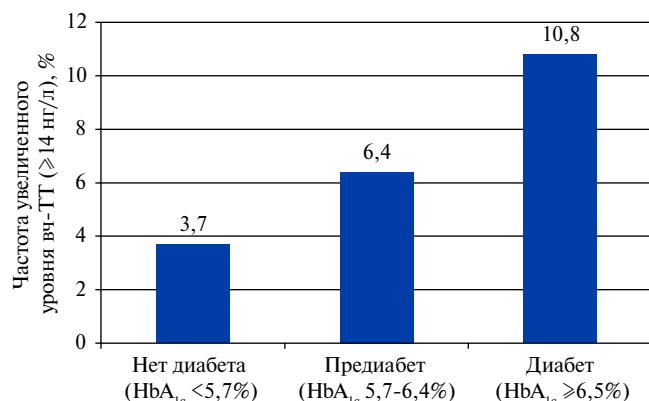


Рис. 2. Частота повышения вч-ТТ ≥14 нг/л среди пациентов без ССЗ в зависимости от степени нарушений углеводного обмена.



Рис. 3. Потенциальные механизмы, приводящие к повреждению миокарда при СД2.

метры, диастолическая дисфункция была независимо связана с развитием СН (HR 1,61, 95% ДИ 1,17-2,20; $p=0,003$) [17].

В исследовании SHORTWAVE выявлено увеличение частоты бессимптомной дисфункции ЛЖ у пациентов с СД2 без явных ССЗ. При обследовании 386 пациентов с СД2 бессимптомная систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ были обнаружены у 68% пациентов, в том числе изолированная систолическая дисфункция у 27%, изолированная диастолическая дисфункция у 16%, а комбинированная дисфункция у 25%. При сравнении параметров функции ЛЖ у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием АГ, распространенность эхокардиографических нарушений была одинаковой в обеих группах (39% vs 42%). Частота любого вида дисфункции ЛЖ составила 69% и 60% в группах пациентов с СД2 с наличием и отсутствием АГ, соответственно [18]. Различия в указанных случаях были статистически

не значимы. Таким образом, СД2 независимо от АГ приводит к дисфункции ЛЖ, как систолической, так и диастолической.

Установлены ассоциации маркеров миокардиального стресса и воспаления с ранним повреждением миокарда при СД2 и дебютом СН. В исследовании ARIC среди пациентов с диабетом без ССЗ ($n=9331$) исходное наличие СД2 было ассоциировано с более высокими уровнями высокочувствительного тропонина-Т (вч-ТТ) (9-13 нг/л) у 15,7% пациентов по сравнению с 6,2% среди лиц без диабета, что свидетельствует о развитии раннего субклинического повреждения миокарда. В течение периода наблюдения у пациентов с диабетом и предиабетом, у которых не развились ССЗ, концентрации вч-ТТ ≥14 нг/л встречались чаще по сравнению с лицами без диабета (рис. 2) [19].

Предиабет и СД2 после коррекции на СС факторы риска были значимо связаны с увеличением субклинического повреждения миокарда. Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем вч-ТТ и СД2 достоверно увеличивались риски развития СН (HR 6,37, 95% ДИ 4,27-9,51) по сравнению с пациентами без СД2 и нормальным уровнем вч-ТТ [19].

В образцах крови, полученных у 3098 больных СД2 из когорты исследования ADVANCE, были изучены маркеры миокардиального стресса, повреждения и воспаления для прогнозирования частоты и прогрессирования СН (табл. 4) [20].

Риск СН значительно возрастал при увеличении всех биомаркеров после поправки на возраст, пол, меры по снижению артериального давления (АД) и контролю глюкозы, а также клинические факторы риска ($p<0,01$). HR (95% ДИ) на увеличение одного стандартного отклонения для NT-proBNP, вч-ТТ, ИЛ6 и вч-СРБ составили 3,06 (2,37-3,96), 1,50 (1,27-1,77), 1,48 (1,27-1,72) и 1,32 (1,12-1,55), соответственно. Следовательно, исходно, еще до диагностики СН, у пациентов с СД2 наблюдались высокие уровни маркеров миокардиального стресса, повреждения и воспаления, которые были ассоциированы с развитием СН [20].

Таким образом, при СД2 развиваются субклинические повреждение и дисфункция ЛЖ, не связан-

ные с атеросклеротическим процессом, но ассоциированные с возникновением СН. Потенциальные механизмы, приводящие к повреждению миокарда при СД2 вследствие гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии представлены на рисунке 3 [7, 11].

Поражение миокарда, развивающееся при прямом влиянии связанных с СД2 метаболических процессов на функцию миокарда, обозначается термином диабетическая КМП. Диабетическая КМП определяется как состояние, возникающее при СД2 независимо от АГ, атеросклеротического поражения коронарных артерий и других заболеваний сердца [21].

Учитывая повреждение миокарда, развивающееся при СД2, были предприняты попытки повлиять на течение СН сахароснижающими препаратами, имеющими инсулин-зависимый механизм действия. В исследованиях FIGHT (пациенты с и без СД2 и СН с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) и LIVE (пациенты с и без СД2 и ФВ $\leq 45\%$) применение лираглутида по сравнению с плацебо не влияло на смертность, повторные госпитализации вследствие СН, а также на сократительную способность миокарда [22, 23]. В исследовании VIVID (пациенты с СД2 и СН-нФВ) видаглиптин по сравнению с плацебо не оказал влияния на ФВ, толщину стенок и массу миокарда [24]. Таким образом, попытка лечения СН с позиций “классического” представления о ее патогенезе при СД2 не достигла успеха. В свою очередь в исследованиях с препаратами из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (НГЛТ2) впервые были получены положительные результаты влияния на СН, что послужило одной из причин дополнения и пересмотра патофизиологии СН при СД2.

Стадии и фенотипы СН при СД2

В настоящее время существует несколько классификаций СН — классификации по стадиям, эхокардиографическим фенотипам и функциональным классам. Важно, что субклиническая дисфункция ЛЖ отражена в отечественных и зарубежных классификациях СН. Согласно российской классификации хронической СН, I стадия является начальным поражением сердца и характеризуется бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [25]. В американской классификации СН, включающей 4 стадии, пациенты с СД2, исходно имеющие высокий риск развития СН, как минимум относятся к стадиям А (нет структурных изменений сердца и симптомов СН) или В (есть структурные изменения сердца, но симптомов СН нет) [26]. Все это подтверждает данные о развитии субклинического повреждения миокарда при СД2 и свидетельствует о необходимости первичной профилактики СН. Кроме того, современные возможности эхокардиографии, к при-

меру, оценка скорости продольной деформации и диссинхронии ЛЖ с помощью спекл-трекинга (speckle tracking), могут обнаруживать еще более ранние изменения в систолической функции ЛЖ, еще до появления явных структурных изменений, обнаруживаемых при стандартном эхокардиографическом обследовании [27, 28].

В настоящее время, как в общей популяции, так и среди пациентов с СД2, выделяется три эхокардиографических фенотипа СН — СН-нФВ, СН с промежуточной фракцией выброса и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) [29, 30]. Учитывая различные патофизиологические механизмы, приводящие к их развитию, а также результаты исследований лекарственных препаратов, указанные фенотипы СН представляют собой состояния, имеющие различную патофизиологическую природу [31].

Главной общепризнанной причиной возникновения СН-нФВ является ИБС и перенесенный ИМ и как следствие гибель кардиомиоцитов и заместительный фиброз [29]. В патофизиологии СН при СД2 важное место занимает нейрогуморальная активация. Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) способствует развитию атеросклероза, апоптоза кардиомиоцитов, фиброза миокарда и сосудистого воспаления [7, 32].

В последнее время в связи с улучшением диагностики и увеличения частоты факторов риска СН-сФВ, таких как диабет, ожирение и АГ, все большее количество госпитализаций приходится на долю пациентов с СН-сФВ [33, 34]. Все это в зависимости от конкретных причин подчеркивает актуальность понимания патофизиологии и лечения сопутствующих заболеваний, характерных для СН-сФВ.

В свою очередь результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что развитие СН-сФВ при СД2 обусловлено не только увеличением внутрисосудистого объема жидкости [35]. Была сформулирована новая концепция патофизиологии СН-сФВ, связанная с нарушением функции почек [36, 37]. Она заключается в том, что СН-сФВ не изолированное нарушение диастолической функции, а системное заболевание, характеризующееся помимо нее хроническим системным воспалением, дисфункцией эндотелия сосудов и нарушением водно-солевого обмена [38, 39]. СД2, приводящий к диабетической нефропатии и независимому от других процессов запуску вышеуказанных механизмов, может способствовать раннему возникновению и прогрессированию дисфункции миокарда и развитию СН. Также показано, что диабетическая нефропатия характеризуется увеличением задержки натрия [30].

Мнение экспертов и данные реальной клинической практики подтверждают, что СД2 приводит к развитию СН через механизмы как опосредованные атеросклерозом, так и независимые от него. Все это

Таблица 5

Частота СД2 в регистрах СН

Название регистра	Количество пациентов, n	Частота СД2, % (n)	Ссылки
OPTIMIZE-HF	48612	42% (20162)	[41]
ESC Heart Failure Long-Term Registry	9428	36,5% (3440)	[42]
COMMIT-HF	1397	42,6% (595)	[43]
ОРАКУЛ-РФ	2498	24%	[44]

Таблица 6

Оценка влияния интенсивного и стандартного контроля гликемии на СН в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Количество пациентов, n	Доля пациентов с СН, %	Оценка СН	Результаты	Ссылки
ACCORD	10251	4,9/4,8*	Комбинированная первичная точка (смертность вследствие СН)	Нет различий (6,9% и 7,2%, $p=0,16$)	[52]
			Компонент вторичной точки (фатальная и нефатальная СН)	Нет различий (3,0% и 2,4%, $p=0,17$)	
VADT	1791	Н/Д	Комбинированная первичная точка (впервые диагностированная и ухудшение СН)	Нет различий HR 0,91, 95% ДИ 0,67-1,25, $p=0,57$	[53]
ADVANCE	11140	Н/Д	Компонент вторичной точки (смерть, госпитализация из-за СН или ухудшение функционального класса NYHA)	Нет различий (3,9% и 4,1%)	[54, 55]

Примечание: * — интенсивная терапия/стандартная терапия.

Сокращения: Н/Д — нет данных, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики СН при СД2.

Развитие СД2 у пациентов с СН

Установлено, что у пациентов с СН с высокой частотой обнаруживаются как нарушение метаболизма глюкозы, так и инсулинорезистентность [7], которая присутствует у 60% пациентов с ранее установленной СН [11]. Кроме того, у пациентов без диабета инсулинорезистентность прогрессирует с увеличением тяжести СН [40]. Частота СД2 в госпитальных и амбулаторных регистрах СН варьирует от 42% до 24% (табл. 5).

По данным Датского общенационального регистра пациентов, перенесших первый ИМ, риск развития СД2 у пациентов с СН, по сравнению с группой без СН, был выше в 1,34-3,02 раза. В группе пациентов, принимавших ингибиторы РААС (иРААС) и с легкой степенью тяжести СН частота СД2 была ниже, чем при отсутствии лечения иРААС и тяжелой СН [45].

В исследовании Guglin M, et al. среди 3748 пациентов без анамнеза диабета было показано, что СН является фактором риска СД2. При исходно нормальном уровне глюкозы натощак СН значительно увеличивала шансы развития нарушений углеводного обмена (отношение шансов (ОШ) 2,18, 95% ДИ 1,03-4,6; $p=0,043$) или дебюта СД2 (ОШ 4,78, 95% ДИ 1,84-12,4; $p<0,001$). После поправки на возраст, пол и другие ССЗ, СН значимо увеличивала риск развития СД2

(ОШ 2,43, 95% ДИ 1,38-4,29; $p=0,002$) [46]. Таким образом, СН независимо от других факторов увеличивает частоту возникновения новых случаев СД2.

Вместе с тем остаются неясными патофизиологические механизмы взаимосвязи СН и СД2. Предполагается, что наблюдаемая при СН нейрогормональная активация, в частности, повышение уровня кортизола и катехоламинов, увеличивает уровень глюкозы в крови [47]. Активация симпатической системы стимулирует глюконеогенез и гликогенолиз, увеличивая синтез глюкозы в печени [46].

Другими потенциальными механизмами, связывающими СН и СД2, являются хроническое воспаление поперечно-полосатых мышц и жировой ткани, активация ряда факторов, включая фактор некроза опухоли альфа и интерлейкинов, характерные для обоих состояний. Изменение передачи сигнала инсулина в скелетных мышцах, печени, жировой ткани и миокарде приводит к различным системным метаболическим нарушениям и могут приводить как к развитию СД2, так и потенцировать повреждение миокарда при СН [48-50].

Влияние сахароснижающей терапии на риск развития и течение СН

Контроль гликемии при СН

В настоящее время отсутствуют данные о положительном влиянии строгого контроля гликемии на СС события у больных СД2 и СН [51]. С целью сравнения интенсивной и стандартной сахароснижающей тера-

Таблица 7

Оценка СН в исследованиях по СС безопасности сахароснижающих препаратов

Исследование (Препарат)	Количество пациентов, n	Частота СН, %	Оценка СН	Влияние на СН**	Ссылки
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4					
EXAMINE (Алоглиптин)	5380	28,0/27,8*	Не входила в число первичных и вторичных точек Пост-хок анализ	Нейтральное 3,9% vs 3,3% (p=0,220)	[63, 64]
SAVOR-TIMI 53 (Саксаглиптин)	16492	12,8	Комбинированная вторичная точка	Отрицательное 3,5% vs 2,8% (p=0,007)	[65]
TECOS (Ситаглиптин)	14671	18	Компонент вторичной точки	Нейтральное 3,1% vs 3,1% (p=0,98)	[66]
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1					
ELIXA (Ликсисенатид)	6068	22,5/22,3*	Отдельный компонент и в составе комбинированной вторичной точки	Нейтральное 4,0% vs 4,2% (p=0,75)	[67]
LEADER (Лираглютид)	9340	14,0	Компонент вторичной точки	Нейтральное 4,7% vs 5,3% (p=0,14)	[68]
SUSTAIN-6 (Семаглютид)	3297	23,6	Отдельный компонент и в составе комбинированной вторичной точки	Нейтральное 3,6% vs 3,3% (p=0,57)	[69]
EXSCEL (Эксенатид)	14752	16,2	Компонент вторичной точки	Нейтральное 3,0% vs 3,1% (p=0,75)	[70]
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа					
EMPA-REG OUTCOME (Эмпаглифлозин)	7020	10	Компонент вторичной точки	Положительное 2,7% vs 4,1% (p=0,002)	[71]
CANVAS (Канаглифлозин)	10142	14,4	Компонент вторичной точки	Положительное 5,5% vs 8,7% (p=0,002)	[72]
DECLARE-TIMI 58 (Дапаглифлозин)	17160	9,9/10,2*	Компонент первичной точки	Положительное 2,5% vs 3,3%	[15]

Примечание: * — препарат/плацебо, ** — частота госпитализаций.

пии и их влияния на СС исходы были проведены рандомизированные исследования, результаты которых продемонстрировали отсутствие различий влияния на СН двух схем лечения (табл. 6).

В метаанализе, включившем 27 тыс. пациентов из исследований UKPDS-33, UKPDS-34, ACCORD, ADVANCE и VADT, было продемонстрировано отсутствие эффекта интенсивного контроля гликемии на частоту хронической СН [56]. В другом крупном метаанализе, в котором было проанализировано 37229 пациентов из 8 рандомизированных исследований, показано, что интенсивный контроль гликемии не снижал частоту возникновения СН [57].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют рекомендовать применение интенсивного контроля гликемии вследствие отсутствия очевидных преимуществ в группе пациентов с СН.

Влияние сахароснижающих препаратов на риск и прогрессирование СН

Ключевым моментом в пересмотре безопасности терапии СД2 стали требования по оценке СС безопасности сахароснижающих препаратов, после принятия которых было проведено 13 исследований [58]. В целом эффективность и безопасность сахароснижающих препаратов подробно освещена во многочисленных обзорах и консенсусах экспертов

[21, 59–61]. Опубликованные исследования по оценке СС безопасности новых сахароснижающих препаратов продемонстрировали различные эффекты на СН (табл. 7). Только в исследованиях с ингибиторами НГЛТ2 (иНГЛТ2), были получены положительные результаты влияния на СН в виде снижения госпитализаций, подтвержденные метаанализом исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58 (n=34322, HR 0,69, 95% ДИ 0,61–0,79; p<0,0001) [62].

В исследовании DECLARE-TIMI 58, в которое было включено только 40,6% пациентов с установленными ССЗ, получены убедительные данные об использовании дапаглифлозина в первичной профилактике СН [15]. Назначение дапаглифлозина приводило к снижению частоты госпитализаций по поводу СН в гетерогенных подгруппах пациентов, независимо от наличия атеросклеротических ССЗ или СН.

Вместе с тем, остается неясным, одинаковы ли преимущества иНГЛТ2 при СН-сФВ и СН-нФВ. В настоящее время доступна одна публикация, посвященная субанализу DECLARE-TIMI 58 в подгруппе пациентов с СН. Следует отметить, что фенотипирование СН по ФВ было проведено не по общепринятым параметрам. СН-нФВ была определена при ФВ <45% (3,9%, n=671), а оставшиеся пациенты с СН

были включены в группу, которая была названа “СН без нФВ” (7,7%, n=1316). Дапаглифлозин лучше снижал риск СС смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с СН-нФВ в сравнении с пациентами с СН без нФВ (HR 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86 и HR 0,88, 95% ДИ 0,76-1,02, соответственно; p=0,046). Эффект дапаглифлозина не различался среди пациентов без СН-нФВ и без СН (HR, 0,88, 95% ДИ 0,66-1,17 и HR 0,88, 95% ДИ 0,74-1,03, соответственно). Важно, что преимущества дапаглифлозина реализовывались только в случае применения терапии СН-нФВ, включающей иРААС и диуретики. Авторы подчеркивают, что полученные данные необходимо интерпретировать с осторожностью в группе СН без нФВ, вследствие небольшой выборки пациентов с СН и хронической болезнью почек [35].

ИНГЛТ2 являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия, препятствуя реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек [73]. НГЛТ2 также участвует в реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, активность которого увеличивается при хронической гипергликемии. Таким образом, ингибирование НГЛТ2 приводит к уменьшению реабсорбции натрия и, как следствие, натрийурезу, уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД [73, 74].

Также иНГЛТ2 напрямую ингибируют изоформы Na⁺/H⁺-обменника в миокарде (NHE1) и почках (NHE3). Ингибирование эмпаглифлозином NHE1 приводит к уменьшению уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда [75].

При СН в проксимальных трубчатках нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия, поэтому торможение иНГЛТ2 экспрессии NHE3 способствует натрийурезу. Следовательно, ингибирующее действие иНГЛТ2 на NHE3 может служить дополнительным механизмом, обеспечивающим натрийурез [75].

Учитывая вышесказанное, ингибирование NHE1 и NHE3 может быть одним из важных кардиоренальных механизмов, посредством которых иНГЛТ2 предотвращают развитие и уменьшают проявления СН [75].

Предполагается, что при СН натрийурез и связанное с этим уменьшение ОЦК уменьшают преднагрузку на миокард. Вследствие снижения АД и жесткости артерий снижается постнагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока. Ингибирование НГЛТ2 и натрийурез приводят в конечном итоге к уменьшению внутрисердечного давления, альбуминурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом данные эффекты сохраняются и при нарушенной функции почек [76]. Исходя из этого, натрийурез признается основным факто-

ром, обуславливающим кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ2 [74, 77].

Считается также, что почка является центром симпатической гиперактивации при СД2 и СН. Блокада или ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической части вегетативной нервной системы [78], гиперактивность которой признана одним из центральных звеньев в патогенезе СН, в частности СН-нФВ.

На сегодняшний день, учитывая доступные данные по СС безопасности и влиянию на СН сахароснижающих препаратов, российскими и международными рекомендациями предложены новые подходы к лечению диабета у пациентов с СН. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 должна быть персонифицирована и учитывать сопутствующие заболевания. Метформин остается предпочтительным препаратом для стартовой терапии вне зависимости от сопутствующих заболеваний, иНГЛТ2 рекомендованы как приоритетные препараты для пациентов с СД2 и СН [51, 79].

Профилактика СН у пациентов с СД2

Специфической терапии, направленной на профилактику развития СН у пациентов с СД2, в настоящее время нет. Пациентам на стадиях А и В американской классификации СН должны быть рекомендованы контроль гликемии, достижение целевых уровней АД, снижение веса, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензиногена-II (БРА) и статинов [26].

Накоплены доказательства положительного эффекта иАПФ/БРА в предупреждении развития СН и улучшения ее функционального статуса у пациентов с СД2 [80]. Кроме того, как было рассмотрено выше, препараты из группы иНГЛТ2 могут предупреждать развитие СН у больных СД2.

Стратегии лечения СН у пациентов с СД2 СН-нФВ

Специальных исследований препаратов для лечения СН у пациентов с СД2 не проводилось. Имеющиеся данные основаны на субанализе популяций с СД2 крупных клинических исследований (табл. 8).

Препараты, влияющие на РААС. Преимущества иАПФ/БРА в лечении СН-нФВ у пациентов с СД2 доказаны и отражены в клинических рекомендациях [25, 81]. иАПФ снижают риски ИМ и смертности от всех причин у пациентов с СД2 и СН [82]. Lam RH, et al. сообщают, что клиническая эффективность иАПФ у пациентов с СН-нФВ не зависит от дозы, она схожа как при целевой дозе, так и ниже ее [83]. Данные, касающиеся улучшения прогноза при применении БРА у пациентов с СН, противоречивы вследствие ограниченного количества крупных кли-

Таблица 8

Завершившиеся исследования препаратов для лечения СН-нФВ

Исследование (Препарат)	Количество пациентов в исследовании, n	ФВ как критерий включения, %	Частота диабета, %	Результаты	Ссылки
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента					
CONSENSUS (Эналаприл)	253	Н/Д	21/24*	↓ смертности от всех причин на 27% (p=0,003)	[88]
SAVE (Каптоприл)	2231	≤40	23/21*	↓ смертности от всех причин на 19% (p=0,0019)	[89, 90]
SOLVD (Эналаприл)	2569	≤35	26,7/24,9*	↓ смертности от всех причин на 16% (p=0,0036)	[91]
ATLAS (Лизиноприл)	3164	≤30	19	↓ смертности от всех причин на 8% (p=0,128)	[92]
Блокаторы рецепторов ангиотензиногена-II					
Val-HeFT (Валсартан)	5010	<40	25,1/25,9*	Нет ↓ смертности от всех причин ↓ смертности и заболеваемости (остановка сердца с реанимацией, госпитализация из-за СН, внутривенное введение инотропов или вазодилаторов без госпитализации) на 13% (p=0,009)	[93]
CHARM-Added (Кандесартан)	2548	≤40	30/29,5*	↓ СС смертности и госпитализаций из-за СН на 15% (p=0,010)	[94]
HEAAL (Лозартан)	1921**	≤40	31**	↓ смертности или госпитализаций из-за СН на 10% (p=0,027)**	[95]
	1913 [#]		32 [#]		
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АПНИ)					
PARADIGM-HF (Сакубитрил/Валсартан)	8442	≤40	34,7/34,6*	↓ СС смертности или госпитализаций из-за СН на 20% (p<0,001)	[85]
Бета-адреноблокаторы					
MERIT-HF (Метопролол)	3991	≤40	24/25*	↓ смертности от всех причин на 34% (p=0,00009)	[96]
CIBIS-II (Бисопролол)	2647	≤35	12	↓ смертности от всех причин на 34%	[97]
COPERNICUS (Карведилол)	2289	<25	Н/Д	↓ смертности от всех причин на 35% (p=0,00013)	[98]
SENIORS (Небиволол)	2128	≤35	25,3/26,9*	↓ смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 14% (p=0,039)	[99]
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов					
RALES (Спиронолактон)	1663	≤35	Н/Д	↓ смертности от всех причин на 30% (p<0,001)	[100]
EMPHASIS-HF (Эплеренон)	2737	>35	29,1/33,7*	↓ СС смертности или госпитализаций из-за СН на 37% (p<0,001)	[101]

Примечание: * — плацебо/препарат, ** — 150 мг, [#] — 50 мг.

Сокращения: Н/Д — нет данных, СС — сердечно-сосудистая.

нических исследований, сравнивающих БРА и плацебо [82, 84]. В исследованиях БРА продемонстрировали лучший профиль безопасности по сравнению с иАПФ, приводя к меньшему количеству побочных эффектов и отмене препарата. Однако имеющиеся данные не позволяют рекомендовать назначение БРА пациентам с СН и СД2 в качестве препаратов первого выбора.

Таким образом, применение иАПФ или БРА (при наличии противопоказаний к иАПФ) в качестве доказанной и эффективной терапии должны быть рекомендованы всем пациентам с СД2 и СН-нФВ, имеющим исходно более высокие риски заболева-

мости и смертности от ССО по сравнению с лицами без диабета [30].

В исследовании PARADIGM-HF препарат сакубитрил/валсартан снизил смертность на 20% в сравнении с эналаприлом. В данное исследование было включено наибольшее количество пациентов с диабетом и СН-нФВ (табл. 8). Препарат является комбинацией БРА валсартана, приводящего к уменьшению негативных эффектов гиперактивации РААС, и сакубитрила, ингибитора неприлизина, увеличивающего уровни натрийуретических пептидов, брадикинина, адромедулина, препятствующих вазоконстрикции, задержке натрия и ремоделированию [85]. Последую-

Таблица 9

Продолжающиеся клинические исследования препаратов у пациентов с СН-нФВ

Номер исследования на ClinicalTrials.gov	Название исследования (Препарат)	Количество пациентов в исследовании	ФВЛЖ как критерий включения	Первичная конечная точка
NCT03036124	DAPA-HF (Дапаглифлозин)	4744	≤40%	СС смерть, госпитализация или экстренное обращение из-за СН
NCT03057977	EMPEROR-Reduced (Эмпаглифлозин)	3600	≤40%	СС смерть или госпитализация из-за СН

ший субанализ PARADIGM-HF продемонстрировал эффективность препарата вне зависимости от анамнеза предиабета и СД2 [86]. Применение сакубитрил/валсартана приводило к более длительному и долговременному снижению HbA_{1c} в сравнении с эналаприлом (в течение трех лет наблюдения на 0,14%, 95% ДИ 0,06-0,23; $p=0,0055$). Примечательно, что инициация инсулина была на 29% ниже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан (HR 0,71, 95% ДИ 0,56-0,90; $p=0,0052$) [87]. Таким образом, данный препарат является наиболее эффективным в лечении СН-нФВ и СД2 по сравнению с иАПФ и БРА.

Кроме того, ингибирование РААС оказывает специфическое действие в сосудистой сети и почках, в частности, снижая внутриклубочковое давление и улучшая селективность клубочкового барьера по отношению к размеру, что в конечном итоге дополнительно к снижению АД уменьшает протеинурию. Препараты, которые ингибируют РААС и уменьшают альбуминурию, могут предотвратить начало и ухудшение диабетической нефропатии, СН и ССЗ [7].

Бета-адреноблокаторы. Доказано, что в группе бета-адреноблокаторов (БАБ) только карведилол, бисопролол и метопролола сукцинат снижают заболеваемость и смертность пациентов с СН-нФВ и СД2. Преимущества данных препаратов объясняются минимальным влиянием на уровень гликемии и чувствительность тканей к инсулину [25]. Имеются данные, что применение карведилола имеет преимущества у пациентов с СД2 по сравнению с другими БАБ [102]. В исследовании COMET было показано одинаковое снижение смертности у пациентов с и без диабета при применении карведилола и метопролола (относительный риск (RR) 0,85, 95% ДИ 0,69-1,06; $p=0,772$ и RR 0,82, 95% ДИ 0,71-0,94; $p=0,006$, соответственно), однако при использовании карведилола отмечалась меньшая частота впервые выявленного СД2 [103]. Также показано, что применение метопролола и бисопролола не связано с увеличением частоты каких-либо побочных эффектов у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без него [7].

Данные о негативном влиянии применения БАБ у пациентов с СН-нФВ и СД2, освещенные в ряде исследований и метаанализов [104, 105], не поддер-

жаны российскими и международными клиническими рекомендациями по лечению СН [25, 30, 81]. В целом, терапия БАБ у пациентов с СН-нФВ и СД2 безопасна и эффективна, за исключением случаев, когда нет явных доказательств необходимости их применения в конкретной клинической ситуации.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Эффективность спиронолактона и эплеренона в снижении смертности при СН-нФВ одинакова у пациентов с СД2 и без СД2 [30, 101]. Кроме того, имеющиеся данные свидетельствуют, что эплеренон обладает нейтральным метаболическим профилем, не влияя на частоту впервые выявленного СД2 у пациентов с СН [30].

Диуретики. Применение диуретиков неизбежно при СН-нФВ и СН-сФВ, связанных с перегрузкой объемом для облегчения симптомов, а также у пациентов с хронической СН с целью поддержания эвolemического состояния. Данные, указывающие на различную степень эффективности диуретиков у пациентов с диабетом или без него, отсутствуют [7].

Механизм действия и положительное влияние иНГЛТ2 на СН, позволили выдвинуть гипотезу об их эффективности у пациентов с СН-нФВ без СД2. Для тестирования этой гипотезы было спланировано два крупных рандомизированных исследования иНГЛТ2 при СН-нФВ (табл. 9).

Главным событием Европейского конгресса кардиологов, завершившегося 4 сентября 2019г, стало представление результатов исследования DAPA-HF. Дапаглифлозин стал одним из немногих препаратов, улучшающих прогноз у пациентов с СН-нФВ в гетерогенных подгруппах пациентов и его эффект сопоставим с другими препаратами, улучшающими прогноз при СН-нФВ (табл. 8 и 10). В это мультицентровое двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включались пациенты с СН-нФВ II-IV функционального класса с и без СД2 [106]. Дапаглифлозин 10 мг или плацебо добавлялись к доказанной терапии СН-нФВ — более 90% включенных пациентов получали иРААС, бета-блокатор и диуретик [107]. Применение дапаглифлозина, привело к снижению риска ухудшения СН и СС смертности, а также улучшению симптомов и качества жизни при добавлении к стандартной терапии. Дапаглифлозин

Таблица 10

Недавно завершившиеся исследования препаратов для лечения СН-нФВ с положительными результатами

Исследование (Препарат)	СС смерть/Госпитализация из-за СН	СС смертность	Смертность от всех причин	Ссылки
SHIFT (Ивабрадин)	0,82 (0,75-0,90)	0,91 (0,80-1,03)	0,90 (0,80-1,02)	[109]
EMPHASIS-HF (Эплеренон)	0,63 (0,54-0,74)	0,76 (0,61-0,94)	0,76 (0,62-0,93)	[101]
PARADIGM-HF (Сакубитрил/ Валсартан)	0,80 (0,73-0,87)	0,80 (0,71-0,89)	0,84 (0,76-0,93)	[85]
DAPA-HF (Дапаглифлозин)	0,74 (0,65-0,85)	0,82 (0,69-0,98)	0,83 (0,71-0,97)	[108]

Примечание: данные в таблице приведены как HR (95% ДИ).

Таблица 11

Исследования препаратов для лечения СН-сФВ

Исследование (Препарат)	Количество пациентов в исследовании, n	ФВ как критерий включения, %	Частота диабета, %	Результаты	Ссылки
CHARM-Preserved (Кандесартан)	3023	>40	28/28,7*	↓ СС смертности или госпитализаций из-за СН на 14% (p=0,051)	[111]
PERCHF (Периндоприл)	850	>40	20/21*	↓ смертности от всех причин или госпитализаций из-за СН на 31% (p=0,055)	[112]
I-PRESERVE (Ирбесартан)	4128	>45	27/28*	↓ смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 5% (p=0,35)	[113]
SENIORS (Небиволол)	752	>35	26	↓ смертности от всех причин или госпитализаций из-за ССЗ на 19% (p=0,104)	[114]
TOPCAT (Спиринолактон)	3445	≥45	32,2/32,8*	↓ СС смертности, предотвращенной остановки сердца или госпитализаций из-за СН на 11% (p=0,14)	[115]

Примечание: * — плацебо/препарат.

Сокращение: СС — сердечно-сосудистая.

Таблица 12

Продолжающиеся крупные клинические исследования препаратов у пациентов с СН-сФВ

Номер исследования на ClinicalTrials.gov	Название исследования (Препарат)	Количество пациентов в исследовании	ФВЛЖ как критерий включения	Первичная конечная точка
NCT01920711	PARAGON-HF (Сакубитрил/ Валсартан)	4822	≥45%	СС смертность и госпитализация из-за СН
NCT02901184	SPIRIT (Спиринолактон)	3200	≥40%	Время до смертности от всех причин или первая госпитализация из-за СН
NCT03057951	EMPEROR-Preserved (Эмпаглифлозин)	6000	>40%	Время до СС смерти или госпитализация из-за СН
NCT03619213	DELIVER (Дапаглифлозин)	4700	>40%	Время до первого появления: 1) СС смерть; 2) госпитализация из-за СН; 3) Ухудшение СН

Сокращение: СС — сердечно-сосудистая.

привел к снижению HR достижения первичной точки на 26% (табл. 10), компоненты которой приведены в таблице 9, с ранним расхождением кривых [108].

Важным результатом DAPA-HF стало и то, что эффект препарата был одинаков в подгруппах пациентов с и без СД2 (HR 0,75, 95% ДИ 0,63-0,90 и HR 0,73 95% ДИ 0,60-0,88, соответственно). Кроме того, дапаглифлозин привел к уменьшению смертности от всех причин (табл. 10). Показано, что применение препарата безопасно в сравнении с плацебо — не приводит к серьезным нежелательным явлениям, включая ухудшение почечной функции и ампутации,

с низкой частотой отмены препарата [108]. Таким образом, дапаглифлозин является первым представителем нового класса препаратов, использование которого потенциально перспективно при СН-нФВ вне зависимости от статуса СД2 с целью улучшению прогноза пациентов.

СН-сФВ

Специфические доказанные методы лечения СН-сФВ, как в общей популяции пациентов с СН, так и в подгруппе пациентов с СД2 и СН, отсутствуют. В крупных клинических исследованиях СН-сФВ с иРААС не было обнаружено их положительного

влияния на прогноз (табл. 11). Следует отметить, что применение спиронолактона показало снижение количества госпитализаций из-за СН на 17% [110].

Учитывая возрастающее количество пациентов и отсутствие доказанной терапии, улучшающей прогноз у пациентов с СН-сФВ, в данной популяции проводится ряд исследований препаратов, в т.ч. сахароснижающих (табл. 12). На Европейском конгрессе кардиологов были представлены результаты PARAGON-HF (Сакубитрил/Валсартан). Применение комбинации сакубитрила и валсартана не привело к улучшению первичной точки (табл. 11; отношение частот 0,87, 95% ДИ 0,75-1,01; $p=0,06$) [116].

Заключение

В настоящее время российскими и международными рекомендациями предложены специфические подходы для выбора сахароснижающих препаратов

у пациентов с СД2 и СН, а ФВ ЛЖ является ключевым критерием при выборе терапии СН. При СН-сФВ пациентам должна быть назначена доказанная терапия иРААС, улучшающая прогноз. В случае СН-сФВ ввиду отсутствия терапии, улучшающей прогноз у пациентов с СД2 и СН, в первую очередь лечение должно быть направлено на контроль факторов риска — гликемии, АД и ожирения. Вместе с тем, введение в клиническую практику новых классов сахароснижающих препаратов, в частности иНГЛТ2, может дополнительно улучшить долгосрочную выживаемость пациентов в подгруппе СД2 и СН и в свете новейших представленных данных, даже в подгруппе пациентов без СД2.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Ter Arkh.* 2016;88(10):4-8. (In Russ.) Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):4-8. doi:10.17116/terarkh201688104-8.
2. Russell ND, Cooper ME. 50 years forward: mechanisms of hyperglycaemia-driven diabetic complications. *Diabetologia.* 2015;58(8):1708-14. doi:10.1007/s00125-015-3600-1.
3. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1514-23. doi:10.1056/NEJMoa1310799.
4. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):144-59. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018;21(3):144-59. doi:10.14341/DM9686.
5. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health.* 2014;14:1059. doi:10.1186/1471-2458-14-1059.
6. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur Heart J.* 2018;39(5):371-3. doi:10.1093/eurheartj/ehx519.
7. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment and Outcomes of Patients with Heart Failure. *JACC Heart Failure.* 2015;3:136-45. doi:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
8. Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet* 1954;263:377-9. doi:10.1016/S0140-6736(54)90924-1.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241(19):2035-8. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12. doi:10.1136/bmj.321.7258.405.
11. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019 Jun 6;CIR00000000000000691. doi:10.1161/CIR.0000000000000691. [Epub ahead of print].
12. Kobalava ZD, Kokhan EV, Kiyakbaev GK, Shavarov AA. Atrial Fibrillation and Arterial Hypertension: Gender Differences of Ventriculoatrial Remodeling with Preserved Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):541-9. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(4):541-9. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549.
13. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-13. doi:10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
14. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(3):633-44. doi:10.1056/NEJMoa1800256.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
16. Zoppini G, Bergamini C, Bonapace S, et al. Association between subclinical left ventricular systolic dysfunction and glycemic control in asymptomatic type 2 diabetic patients with preserved left ventricular function. *J Diabetes Complications.* 2017;31(6):1035-40. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.01.021.
17. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(4):300-5. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.003.
18. Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(3):309-16. doi:10.1016/j.diabres.2013.07.004.
19. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation.* 2014;130(16):1374-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
20. Ohkuma T, Jun M, Woodward M, et al. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1203-9. doi:10.2337/dc17-0509.
21. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4243-54. doi:10.1093/eurheartj/ehy596.
22. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
23. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):69-77. doi:10.1002/ehfj.657.
24. McMurray JJV, Ponikowski P, Bollig GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):8-17. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.004.
25. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.

27. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, et al. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014;31(4):456-63. doi:10.1111/echo.12389.
28. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of Improved Glycemic Control on Cardiac Function in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3):e003643. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003643.
29. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1718-27. 1727a-1727c. doi:10.1093/eurheartj/ehv134.
30. 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(5):853-72. doi:10.1002/ehf.1170.
31. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, et al. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus: a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018;23(3):303-23. doi:10.1007/s10741-018-9685-0.
32. Bernardi S, Michelli A, Zuolo G, et al. Update on RAAS Modulation for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Disease. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8917578. doi:10.1155/2016/8917578.
33. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):377-88. doi:10.1016/j.hfc.2014.04.003.
34. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.8.
35. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
36. Fang JC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Kidney Disorder? *Circulation*. 2016;134(6):435-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022249.
37. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018;39(5):363-70. doi:10.1093/eurheartj/ehx511.
38. Lindman BR. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: Is It Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? *Circulation*. 2017;135(8):736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
39. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):588-98. doi:10.1002/ehf.497.
40. AlZadjali MA, Godfrey V, Khan F, et al. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):747-53. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.081.
41. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2007;154(2):277e1-8. doi:10.1016/j.ahj.2007.05.001.
42. Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40(5):671-8. doi:10.2337/dc16-2016.
43. Siedlecki Ł, Szygula-Jurkiewicz B, Pyka Ł, et al. Clinical features, management and mortality in diabetic and non-diabetic patients with heart failure — observations from the COMMIT-HF registry. *Kardiologich Torakochirurgia Pol*. 2017;14(3):170-4. doi:10.5114/kitp.2017.70530.
44. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. *Kardiologia*. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21.
45. Andersson C, Norgaard ML, Hansen PR, et al. Heart failure severity, as determined by loop diuretic dosages, predicts the risk of developing diabetes after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(12):1333-8. doi:10.1093/eurjhf/hfq160.
46. Guglin M, Lynch K, Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. *Cardiology*. 2014;129(2):84-92. doi:10.1159/000363282.
47. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) registry. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:146A-153A.
48. Riehlle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(7):1151-69. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.306206.
49. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-54. doi:10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D.
50. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):537-44. doi:10.1016/s0735-1097(99)00600-2.
51. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. M: UP PRINT, 2019. p. 212. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.: УП ПРИНТ, 2019. p. 212. doi:10.14341/DM221S1. ISBN 978-5-91487-136-6.
52. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
53. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39. doi:10.1056/NEJMoa0808431.
54. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
55. Heller SR, ADVANCE Collaborative Group. A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S357-61. doi:10.2337/dc09-S339.
56. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ*. 2011;20(10):647-54. doi:10.1016/j.hlc.2010.07.013.
57. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162:938-948. doi:10.1016/j.ahj.2011.07.030.
58. Bowes CD, Lien LF, Butler J. Assessment of Heart Failure in Diabetes Cardiovascular Outcomes Trials: Is What We Are Currently Capturing Adequate? *Curr Diab Rep*. 2019;19(7):39. doi:10.1007/s11892-019-1154-1.
59. Vijayakumar S, Vaduganathan M, Butler J. Glucose-Lowering Therapies and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanistic Links, Clinical Data, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137(10):1060-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032099.
60. Kobalava ZH, Kiyakbaev GK. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologia*. 2018;58(1):53-65. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. *Кардиология*. 2018;58(1):53-65. doi:10.18087/cardio.2018.110082.
61. Galstyan GR, Gilyarov MY. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycemic drug therapy. *Diabetes mellitus*. 2016;19(3):229-36. (In Russ.) Галстян Г.Р., Гиляров М.Ю. Сердечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: влияние антидиабетической терапии. *Сахарный диабет*. 2016;19(3):229-36. doi:10.14341/DM2003451-57.
62. 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(10166):31-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
63. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.
64. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76. doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
65. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
66. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
67. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
68. Marso SP, Bhatt GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
70. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
72. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(5):458-68. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
73. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi ES, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
74. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
75. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.

76. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-92. doi:10.1038/nrendo.2016.86.
77. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, et al. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev*. 2018;23(3):419-37. doi:10.1007/s10741-017-9665-9.
78. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-76. doi:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
79. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102. doi:10.2337/dc19-S009.
80. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):11-3. doi:10.2337/dci17-0052.
81. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81. (In Russ.) Ponikowski P., Voors A., Anker S., и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
82. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):124-9. doi:10.1016/j.cjcd.2017.09.011.
83. Lam PH, Dooley DJ, Fonarow GC, et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):359-69. doi:10.1002/ehf.937.
84. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):773-85. doi:10.1001/jamainternmed.2014.348.
85. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
86. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
87. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
88. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
89. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction — Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77. doi:10.1056/NEJM199209033271001.
90. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study*. *Eur Heart J*. 1994;15 Suppl B:2-8; discussion 26-30. doi:10.1093/eurheartj/15.suppl_b.2.
91. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):1017-20. doi:10.1016/S0002-9149(97)89163-1.
92. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000;21(23):1967-78. doi:10.1053/ehj.2000.2311.
93. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75. doi:10.1056/NEJMoa010713.
94. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
95. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8. doi:10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
96. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
97. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(4):469-79. doi:10.1016/S1388-9842(01)00174-X.
98. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106:2194-9. doi:10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF.
99. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-25. doi:10.1093/eurheartj/ehi115.
100. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
101. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
102. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S196-S200. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.026.
103. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:968-73. doi:10.1136/hrt.2006.092379.
104. Merrill J, Dungan KM. Beta-Blocker Usage and Hypoglycemia in Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2018;67(Supplement 1). doi:10.2337/db18-382-P.
105. Casiglia E, Tikhonoff V. Long-Standing Problem of β -Blocker-Elicited Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Hypertension*. 2017;70(1):42-3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09378.
106. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665-75. doi:10.1002/ehf.1432.
107. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jul 15. doi:10.1002/ehf.1548. [Epub ahead of print]
108. McMurray JJV. DAPA HF — The Dapagliflozin And Prevention Of Adverse-outcomes In Heart Failure Trial: ESC Congress 2019. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Hot-Line-Session-1/204417-dapa-hf-the-dapagliflozin-and-prevention-of-adverse-outcomes-in-heart-failure-trial#slide> (11 September 2019)
109. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
110. Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, et al. Role of spironolactone in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Transl Med*. 2018;6(23):461. doi:10.21037/atm.2018.1116.
111. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
112. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338-45. doi:10.1093/eurheartj/ehl250.
113. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67. doi:10.1056/NEJMoa0805450.
114. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.046.
115. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
116. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Sep 1. doi:10.1056/NEJMoa1908655. [Epub ahead of print].