

Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Резник Е.В.^{1,2,3*}, Нгуен Т.Л.¹, Голухов Г.Н.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница №31, Москва, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается у 4,3-28% пациентов с сахарным диабетом и обусловлена ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и прямым неблагоприятным влиянием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии на миокард. Сахарный диабет встречается у 12-47% больных с ХСН. Он развивается в течение нескольких лет после постановки диагноза ХСН у 22% пациентов в связи с развитием инсулинорезистентности на фоне ухудшения кровоснабжения тканей. У больных с ХСН наличие сахарного диабета приводит к большей выраженности клинической симптоматики, учащению госпитализаций, ухудшению качества жизни и прогноза. У больных с сахарным диабетом снижение фракции выброса левого желудочка является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Алгоритм лечения ХСН у пациентов с/без сахарного диабета принципиально не отличается, но требует учета метаболических эффектов назначаемых препаратов. Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина все чаще используются в клинической практике и постепенно вытесняют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны при ХСН как без сахарного диабета, так и при его наличии. Недавно была доказана эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у больных с ХСН с сахарным диабетом и без него. Обзор посвящен проблеме взаимосвязи сахарного диабета и ХСН, а также ведению таких коморбидных пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, фракция выброса левого желудочка, медикаментозная терапия, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, SGLT2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Голухов Г.Н. Особенности ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):341-350. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-05.

Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus

Reznik E.V.^{1,2,3*}, Nguyen T.L.¹, Golukhov G.N.³

¹ Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia

Chronic heart failure (CHF) occurs in 4.3-28% of patients with diabetes mellitus and is most often associated with the presence of coronary heart disease, arterial hypertension and the direct adverse effects of insulin-resistance, hyperinsulinemia and hyperglycemia on the myocardium. Diabetes mellitus occurs in 12-47% of patients with CHF and can develop within several years after a diagnosis of HF in 22% of patients due to insulin-resistance of failure tissues. The presence of diabetes mellitus leads to a greater severity of clinical symptoms and hospitalization rate, worsening of quality of life and prognosis in CHF. A decreased left ventricular ejection fraction is an independent predictor of the poor prognosis in the patients with diabetes mellitus. The algorithm of the treatment of CHF in the patients with and without diabetes mellitus is not fundamentally different, but it requires taking into account the metabolic effects of the prescribed drugs. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor are increasingly used in clinical practice and are gradually replacing angiotensin-converting enzyme inhibitors and sartans in CHF both without diabetes mellitus and in its presence. Recently, the effectiveness of type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors has been proven in patients with CHF with and without diabetes mellitus. This review is devoted to the relationship of diabetes mellitus and CHF, as well as the approaches to the management of such comorbid patients.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction, pharmacotherapy, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2.

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Golukhov G.N. Management of Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):341-350. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-05.

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

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой парадоксальную плату за достижения терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Количество больных с ХСН в мире 64 миллиона, в Рос-

сийской Федерации (РФ) – 12,34 млн человек. Распространенность ХСН в мире – от 4,7 до 13,3% (в среднем 11,8%), в РФ – 7-10% [1,2]. К 2030 г. прогнозируется увеличение числа больных с ХСН на 46%. Смертность при ХСН в 4-10 раз выше, чем в общей популяции соответствующего возраста. Ежегодная смертность составляет 12-33%, в РФ – 612 тыс. человек в год. Пятилетняя летальность после появления симптомов достигает 50% [1,3-5].

Received/Поступила: 29.03.2021

Accepted/Принята в печать: 05.04.2021

Эпидемиология сахарного диабета

Количество больных сахарным диабетом (СД) в мире составляет 425 млн, в РФ – 4,4 млн человек, на 2 тип СД приходится 90-95%. СД 2 типа встречается у 3-13% населения, в среднем – у 8,5% населения [1]. К 2045 г. прогнозируется увеличение количества больных с СД на 53% [4]. Ежегодно умирает 4 млн пациентов с СД – 0,9% от общего количества больных [4].

Распространенность сахарного диабета среди больных с сердечной недостаточностью

У лиц с ХСН распространенность СД (15-47%) выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности (табл. 1 см. дополнительные материалы) [1]. Причем, чаще СД встречается у больных ХСН со сниженной фракцией выброса (СННФВ) левого желудочка (ЛЖ) и с острой сердечной недостаточностью [1].

В реальной клинической практике распространенность СД среди больных с ХСН составляет 12-30% (табл. 2 см. дополнительные материалы) и также чаще встречается у больных ХСН, чем у пациентов без сердечной недостаточности: 24% и 3% в Англии, 18% и 10% в Нидерландах, 30% и 13% в Италии, 12% и 3% в Исландии [1]. В нашей стране из 1629 пациентов, получавших стационарное лечение по поводу ХСН в многопрофильном стационаре города Москвы в 2014-2017 гг., ФВ ЛЖ < 45% была у 20,4%, СД 2 типа – у 23,4% [6].

Распространенность сердечной недостаточности среди больных с сахарным диабетом

В клинических исследованиях распространенность ХСН у больных с СД составляла 4,3-28% [1]. Более 10 лет сердечно-сосудистые (СС) события и исходы оцениваются во всех клинических исследованиях сахароснижающих препаратов.

Риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете и сахарного диабета при сердечной недостаточности

Риск развития СД у пациентов с ХСН в 1,5 раза выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности, и прямо пропорционален тяжести последней [1,7,8]. Наоборот, риск развития ХСН у пациентов с СД выше в 2 и 5 раз у мужчин и женщин соответственно, чем при отсутствии СД (табл. 3 см. дополнительные материалы) [7,9].

Взаимосвязь сахарного диабета с выраженностью клинической симптоматики

У больных с СД и ХСН независимо от ФВ ЛЖ более выражены симптомы и признаки сердечной недостаточности, выше функциональный класс (ФК), хуже

переносимость физических нагрузок и качество жизни, чем у больных без СД [1,10].

Взаимосвязь сахарного диабета с прогнозом

По данным Российского национального регистра 30% пациентов с СД 2 типа умирает от ХСН [11]. В популяционных исследованиях риск общей и сердечно-сосудистой смертности выше в 1,3-3,2 раза у больных ХСН с СД 2 типа, чем без СД [1]. В большинстве клинических исследований риск общей и СС смертности также был выше (в 1,1-2,0 раза) у больных ХСН и СД 2 типа, чем без СД [1]. Смертность в течение 1 года при ХСН с СД составляет 31%, тогда как при ХСН без СД – 23%. В отдаленном периоде смертность при ХСН и СД на 50% выше, чем при ХСН без СД [12]. У пациентов с СД 2 типа старше 65 лет с сопутствующей ХСН риск смертности в 10 раз выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности [13]. СД ассоциирован с повышением смертности как при ХСН ишемической, так и неишемической этиологии [1].

Вышеизложенное иллюстрирует, что взаимосвязь между ХСН и СД 2 типа двунаправленная, каждое из этих состояний увеличивает риск развития и ухудшает прогноз другого [14].

Патофизиологические аспекты взаимосвязи сердечной недостаточности и сахарного диабета

Взаимосвязь СС заболеваний и СД необходимо рассматривать в рамках единой концепции кардиорено-церебрально-метаболического, или кардиорено-церебрально-диабетического континуума, поскольку она носит непрерывный характер и обусловлена общими факторами риска и механизмами прогрессирования [15-17].

Развитию СД у больных с ХСН могут способствовать нарушение кровоснабжения тканей, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, которые способствуют развитию инсулинорезистентности [12].

Развитию ХСН у пациентов с СД могут способствовать ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и прямое неблагоприятное влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гипергликемии на миокард. Поражение сердца при СД при отсутствии данных за ИБС и АГ К. Lundbaek в 1954 г. предложил называть диабетической кардиомиопатией [18]. С развитием эхокардиографических методик и широким внедрением магнитно-резонансной томографии сердца (с поздним усилением гадолиния и T1 взвешенными изображениями, позволяющими визуализировать миокардиальное интерстициальное пространство) стала возможна ранняя диаг-

ности поражения сердца при СД до развития АГ и ИБС. Выделено 6 стадий развития диабетической кардиомиопатии: I – интерстициальный фиброз миокарда, II – нарушение продольной деформации и торсионного вращения ЛЖ, III – диастолическая дисфункция ЛЖ, IV – гипертрофия ЛЖ, V – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), VI – СНнФВ. Развитие всех стадий у всех пациентов с СД необязательно [19].

Гипергликемия может приводить к фрагментации и дисфункции митохондрий, увеличению выработки активных радикалов кислорода, воспалению и накоплению конечных продуктов гликирования в кардиомиоцитах и эндотелии, что способствует развитию гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции, нарушению сократимости кардиомиоцитов, дисфункции эндотелия, в том числе, мелких коронарных сосудов. Это способствует увеличению проницаемости капилляров, снижению выработки NO, развитию микрососудистых осложнений (рис. 1) [15].

При СД миокард поглощает и накапливает избыточное количество свободных жирных кислот, что приводит к стеатозу сердца и диастолической дисфункции [1,20]. При этом уменьшается окисление и утилизация глюкозы. Количества кислорода, необходимого для синтеза АТФ, при окислении свободных жирных кислот

требуется больше, чем при окислении глюкозы. Это тоже может усугублять дисфункцию миокарда [12].

Накопление конечных продуктов гликирования, окислительный стресс и снижение синтеза NO в коронарных артериях приводит к увеличению внутриклеточного кальция в диастолу, повышает жесткость миокарда и нарушает расслабление, что приводит к диастолической дисфункции [20].

Кроме того, в патогенезе ХСН при СД важную роль играют нейрогуморальная активация, дисфункция автономной нервной системы, резистентность канальцев к предсердному натрийуретическому пептиду [21,22].

У ряда пациентов с СД развивается СНсФВ (рестриктивный фенотип), у остальных – СНнФВ (дилатационный фенотип) [23,24]. При СНсФВ основным патогенетическим механизмом является гипертрофия миокарда и эндотелиальная дисфункция, при СНнФВ – некроз и апоптоз кардиомиоцитов вследствие ишемии или токсических влияний [25]. СНсФВ обычно ассоциируется с легкими, тогда как СНнФВ ассоциируется с более тяжелыми осложнениями СД [26], что может свидетельствовать о том, что тяжесть и длительность гипергликемии могут определять тип дисфункции ЛЖ.

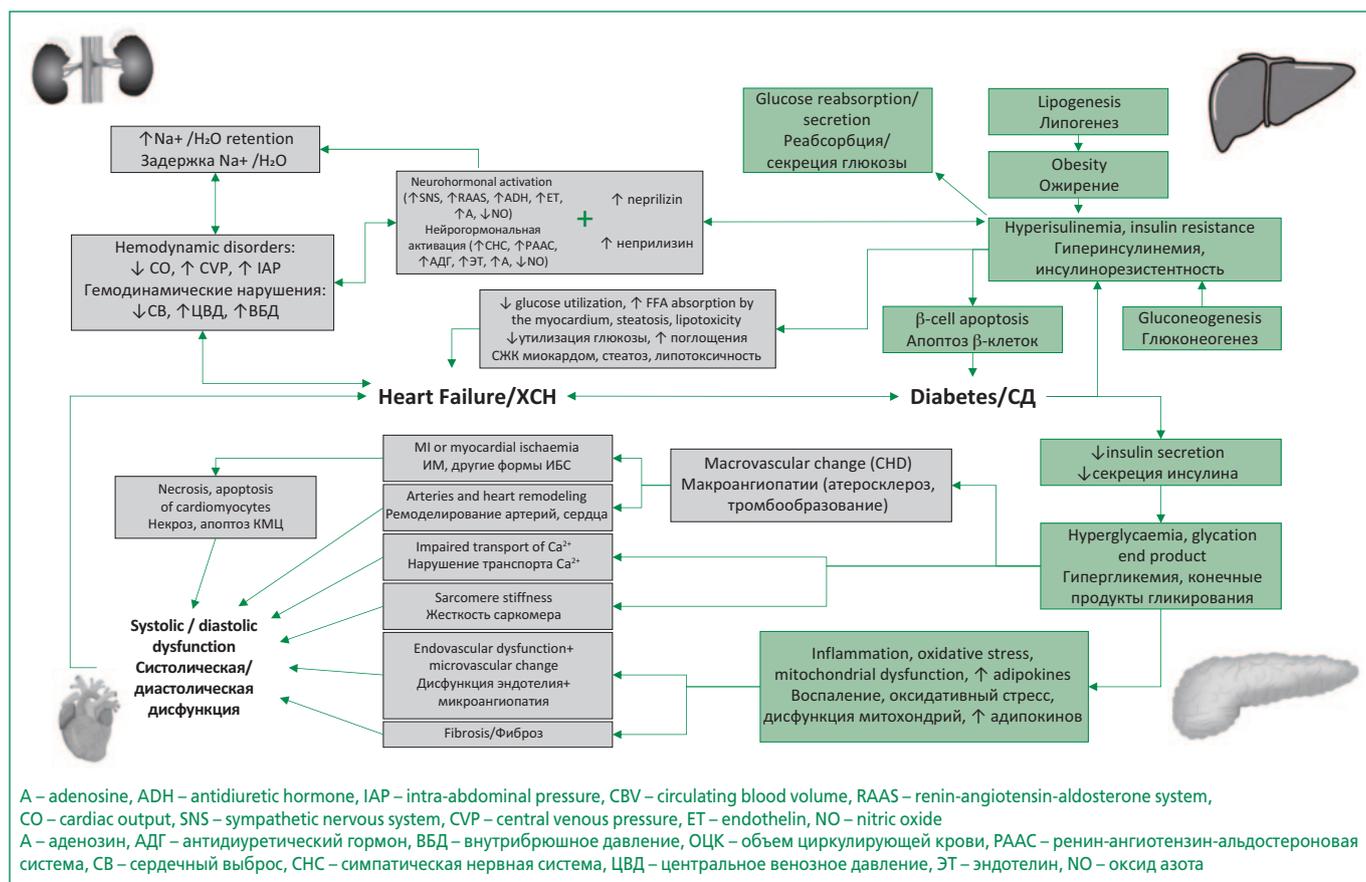


Figure 1. The relationship between heart failure and diabetes mellitus (adapted from [12])

Рисунок 1. Взаимосвязь сердечной недостаточности и сахарного диабета (адаптировано из [12])

Недавно показано, что развитию СНсФВ и аритмий (особенно – фибрилляции предсердий) может способствовать эпикардальная жировая ткань. Она обеспечивает микроциркуляцию нижележащего миокарда и даже в норме вырабатывает цитокины, влияющие на сердце. При хроническом воспалении повышается секреция провоспалительных адипокинов, которые могут вызывать фиброз предсердий и желудочков. Лекарственные средства, способствующие накоплению эпикардальной жировой ткани (инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа [ДПП-4]), могут приводить к ХСН. Препараты, не увеличивающие провоспалительный потенциал эпикардального жира (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа [SGLT-2], агонисты глюкагоноподобного пептида 1 [ГПП-1], статины, метформин), могут снижать риск развития ХСН [27].

Интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда как результат воспаления эндотелия сосудов и миокарда и увеличение производства конечных продуктов гликирования повышают жесткость коллагена за счет перекрестных связей, усиливая диастолическую дисфункцию [28]. Фиброз, хотя и развивается при обоих фенотипах ХСН, более выражен при дилатационном [29].

Лечение сердечной недостаточности при сахарном диабете

Современные подходы к лечению ХСН эффективны у больных с/без СД, но требуют учета метаболических особенностей лекарственных препаратов [1,30].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижают риск смерти на 16-44% по сравнению с плацебо как у больных с СД, так и без него [31]. При отсутствии противопоказаний они должны применяться у больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций, улучшения симптоматики (IA) [32].

В исследовании ATLAS при сравнении низких 2,5-5,0 мг и высоких 32,5-35,0 мг доз лизиноприла у больных с ХСН и СД эффект высоких доз был значительнее, чем низких [1]. В исследовании HOPE в группе рамиприла реже развивались диабет-ассоциированные осложнения, чем в группе плацебо [1].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости ИАПФ при отсутствии противопоказаний должны применяться у больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ < 40% как без СД, так и с СД для снижения риска комбинации смертности и госпитализаций по поводу ХСН (IB) [32].

В исследовании SHARM у больных с ХСН и СД в группе кандесартана риск гиперкалиемии был в 2 раза выше, чем у больных без СД [1,31]. В связи с этим при СД назначение ИАПФ или БРА требует строгого мониторинга уровня калия и креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 7 дней после начала терапии и увеличения дозы, а затем 1 р/4 мес [33].

ИАПФ и БРА снижают риск развития СД у больных с ХСН на 16,5% [12]. Причиной этого может быть улучшение кровоснабжения скелетных мышц и чувствительности к инсулину, а также повышение уровня брадикинина под влиянием ИАПФ. БРА не влияют на брадикинин, поэтому их эффективность при лечении ХСН с СД может быть меньшей [12].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы (ББ: небиволол у лиц младше 70 лет, бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат), как и ИАПФ, при отсутствии противопоказаний должны применяться у больных ХСН II-IV ФК с ФВ ЛЖ < 40%, т.к. снижают смертность на 34-38%, а также риск повторных госпитализаций (IA) [32].

ББ первого поколения повышали риск развития СД после 10 лет лечения [34]. Исследование ARIC показало, что пропранолол и тимолол повышают риск СД на 28% [35]. ББ второго поколения, такие как атенолол и метопролол, были связаны со снижением чувствительности к инсулину на 13% и 20% соответственно [36,37]. Карведилол в исследовании COMET, наоборот, ассоциировался со сниженной частотой развития СД у пациентов с ХСН по сравнению с метопролола тартратом [38]. В исследовании MERIT-HF побочные эффекты метопролола сукцината чаще наблюдались у пациентов с СД, чем у пациентов без СД [1]. В исследовании GEMINI у больных с АГ гликированный гемоглобин (HbA1c) увеличивался на фоне метопролола, но снижался на фоне карведилола [12]. Это можно объяснить вазодилатацией и улучшением чувствительности к инсулину на фоне карведилола [12]. Небиволол не продемонстрировал ухудшения чувствительности к инсулину [39]. В связи с этим карведилол и небиволол можно рассматривать в качестве препаратов выбора при ХСН с СД и предиабетом.

Теоретически ББ могут маскировать гипогликемические состояния при СД. Однако на практике частота гипогликемий в исследовании MERIT-HF у пациентов, получающих инсулинотерапию, в сочетании с метопролола сукцинатом выявлялась в 0,8% случаев, что было сопоставимо с плацебо (0,6%, $p > 0,05$) [1,31,32].

Диуретики

Теоретически тиазидные диуретики могут приводить к инсулинорезистентности и ухудшению гликемического

контроля, но прямых подтверждений этого у больных с ХСН с/без СД нет [1]. Принципы назначения диуретиков при ХСН с СД те же, что и без него [40].

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов

Снижение смертности у больных с СНФВ под влиянием антагонистов минералокортикостероидных рецепторов (АМКР; спиронолактона в исследовании RALES и эплеренона в EMPHASIS-HF, EPHEBUS) было одинаковым у пациентов с/без СД [41,42]. Эплеренон имеет нейтральный метаболический профиль и не увеличивает риск развития СД у пациентов с ХСН [43]. Спиронолактон у больных с СД и АГ приводил к небольшому повышению HbA1c, но у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, наоборот, уменьшал инсулинорезистентность, что может быть обусловлено взаимодействием со стероидными рецепторами. Канренон показал нейтральное, либо положительное влияние на углеводный обмен, кроме того, при СД и АГ АМКР снижали альбуминурию [12]. На фоне лечения АМКР обязательно мониторирование функции почек и сывороточного калия. Спиронолактон не показан при СКФ < 30 мл/мин/1,73м², эплеренон – при < 50 мл/мин/1,73м² [1]. Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации ИАПФ и АМКР запрещено из-за повышенного риска дисфункции почек и гиперкалиемии [32].

Ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина

Ингибитор неприлизина и рецепторов ангиотензина (АРНИ) сакубитрил/валсартан состоит из 6 молекул сакубитрила и 6 молекул валсартана. Сакубитрил ингибирует неприлизин, разрушающий натрийуретические пептиды, предотвращает их расщепление и приводит к пролонгации их благоприятного воздействия. Поскольку неприлизин разрушает ангиотензин II, его ингибирование приводит к накоплению ангиотензина II, поэтому сакубитрил следует сочетать с БРА (валсартаном). Неприлизин также расщепляет брадикинин, ингибирование неприлизина ведет к накоплению брадикинина, соответственно, из-за высокого риска развития ангионевротического отека сакубитрил нельзя использовать одновременно с ИАПФ, его необходимо назначать не ранее, чем через 36 ч после отмены последних [44].

В исследовании PARADIGM-HF у больных с СНФВ с/без СД сакубитрил/валсартан снижал риск СС и внезапной смертности на 20%, общей смертности – на 16% и риск госпитализаций – на 40% по сравнению с эналаприлом. В течение 3 лет терапии в группе сакубитрил/валсартана HbA1c был ниже, необходимость в инсулинотерапии была меньше на 29%, новой

пероральной сахароснижающей терапии – на 23% по сравнению с эналаприлом [45].

В исследовании PARAGON-HF у больных с СНФВ было 43% пациентов с СД, однако субанализ в этой подгруппе больных пока не представлен [46].

Исследование TRANSICION, в которое было включено 46% пациентов с СД, показало, что терапию сакубитрил/валсартаном одинаково безопасно начинать у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, как в условиях стационара сразу после стабилизации гемодинамики, так и на амбулаторном этапе вскоре после выписки [47-50]. В исследовании PIONEER-HF, в которое было включено 19% пациентов с СД, назначение сакубитрил/валсартана в стационаре после стабилизации при острой декомпенсации сердечной недостаточности сопровождалось снижением относительного риска по комбинированной клинической конечной точке (смерть, регоспитализация по причине ХСН, имплантация поддерживающих устройств ЛЖ, включение в лист ожидания трансплантации сердца) на 46% в течение 8 нед по сравнению с терапией ИАПФ [51]. В исследованиях PIONEER-HF, TRANSITION суб-анализ пациентов с СД и без него пока не проводился.

Регистр CHAMP-HF также подтверждает преимущества сакубитрил/валсартана по сравнению с ИАПФ/БРА в снижении выраженности симптоматики, частоты госпитализаций и количества летальных исходов при ХСН с СД и без него [12].

Механизм улучшения гликемического контроля под влиянием сакубитрил/валсартана может быть обусловлен снижением инсулинорезистентности валсартаном. Кроме того, неприлизин участвует в деградации ГПП-1. Сакубитрил приводит к повышению концентрации ГПП-1. ГПП-1 усиливает секрецию инсулина поджелудочной железой, что приводит к снижению глюкозы крови. Брадикинин также способствует улучшению чувствительности к инсулину и ослабляет липолиз, сакубитрил приводит к повышению брадикинина. Кроме того, неприлизин стимулирует мобилизацию липидов из жировой ткани, увеличивает постпрандиальное окисление липидов, усиливает высвобождение адипонектина и повышает окислительную способность мышечной ткани. Сакубитрил также приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата, который способствует расширению сосудов, усилению почечного кровотока, ускорению СКФ, натрийурезу, диурезу, снижению артериального давления (АД) [12].

В соответствии с актуальными Российскими и международными клиническими рекомендациями больным с ХСН II-III ФК с систолической дисфункцией, не требующей внутривенного введения диуретиков или удвоения дозы пероральных диуретиков, с систоли-

ческим АД > 100 мм рт.ст. (в процессе лечения > 95 мм рт.ст.) рекомендуется перевод с ИАПФ/БРА (при их переносимости) на АРНИ с целью дополнительного снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН (Ib) [32]. АРНИ можно рассмотреть в качестве стартовой терапии (вместо ИАПФ/БРА) для снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН (IIaC) [31,32,52]. При увеличении ФВ ЛЖ > 40% на фоне лечения АРНИ целесообразно продолжить прием этой группы препаратов для улучшения прогноза [53].

Сердечная ресинхронизирующая терапия и имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор и сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора снижают общую смертность больных с ХСН за счет эффективной профилактики внезапной смерти. Клинические исследования подтверждают эффективность такого подхода как у пациентов без СД, так и с СД [1].

Другие препараты для лечения сердечной недостаточности

Дигоксин у больных с ХСН может снижать риск госпитализаций по всем причинам и по поводу сердечной недостаточности как у пациентов с СД, так и без него [12].

Комбинация изосорбида динитрата с гидралазином рекомендуется афроамериканцам с ХСН III-IV ФК при сохранении симптоматики, несмотря на лечение блокаторами РААС и ББ, а также с противопоказаниями к блокаторам РААС и ББ. Результаты у больных с СД не сообщались [12].

Ивабрадин также рекомендован для снижения частоты госпитализаций у больных с ХСН II-III ФК с ФВЛЖ ≤ 35%. Различий между пациентами с СД и без него не выявлено [12].

Лечение сахарного диабета при сердечной недостаточности

В соответствии с рекомендациями ESC/EASD по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям целевой уровень HbA1c должен определяться индивидуально, и для большинства взрослых он меньше 7,0% [54], а при хорошей переносимости возможно его снижение менее 6,5%. Гипогликемическая терапия у пожилых может считаться адекватной при более мягком подходе к целевым значениям HbA1c < 8% или даже < 9% [54].

При лечении СД важен не только гликемический контроль, но и предотвращение гипогликемических состояний и увеличения массы тела [11]. Инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды могут приводить к гипогликемиям и увеличению массы тела.

Метформин, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT2, как правило, не вызывают гипогликемий и не увеличивают массу тела (табл. 4 см. дополнительные материалы) [1,11,54].

Несмотря на достижение целевых уровней гликемии и других факторов риска, у пациентов с сердечной недостаточностью и СД риск госпитализации по поводу ХСН на 45% выше, чем без СД [9]. Поэтому крайне важно, чтобы сахароснижающая терапия не приводила к ухудшению течения ХСН.

Инсулин

Инсулин, необходимый пациентам с СД 1 типа, а также с СД 2 типа при истощении β-клеток островков Лангерганса задерживает натрий, что в сочетании с подавлением глюкозурии может уменьшить выведение жидкости и привести к нарастанию ХСН. Клинических исследований с инсулином при ХСН не проводилось. В наблюдательных исследованиях инсулин при СН ассоциировался с более высокой смертностью и частотой госпитализаций [1].

Метформин

Метформин улучшает чувствительность к инсулину, снижает глюконеогенез и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [54]. В наблюдательных исследованиях при ХСН метформин ассоциирован с меньшей смертностью и частотой госпитализаций, чем препараты сульфонилмочевины или инсулина. Не было отмечено статистически значимого роста случаев лактатацидоза, что привело к отмене ранее существовавших ограничений по использованию метформина при ХСН. В рандомизированном контролируемом исследовании метформин снижал смертность и заболеваемость СС-заболеваниями у пациентов с СД 2 типа. Это было подтверждено когортными исследованиями и метаанализом [55-57]. В актуальных рекомендациях метформин является терапии первой линии для лечения СД при ХСН и СКФ > 30 мл/мин/1,73м² (IIa, C) [54].

Препараты сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины увеличивают секрецию инсулина и снижают его выведение печенью. Некоторые данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске смерти на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины по сравнению с метформином [1], поэтому производные сульфонилмочевины при ХСН необходимо применять с осторожностью [1].

Глиниды

Глиниды также увеличивают секрецию инсулина поджелудочной железой. В исследовании NAVIGATOR у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе

и имеющих риск развития или установленные ССЗ на-теглинид не снижал риск развития СД или СС-осложнений, включая госпитализации из-за ХСН [15].

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Тиазолидиндионы (глитазоны) являются селективными агонистами рецепторов, активируемыми пероксисомными пролифераторами (PPAR), снижают продукцию глюкозы в печени и увеличивают чувствительность тканей к инсулину [15]. Они могут вызывать задержку натрия и воды, повышать риск ухудшения ХСН и госпитализаций, поэтому противопоказаны пациентам с сердечной недостаточностью [54].

Ингибиторы альфа-глюкозидазы

Ингибиторы альфа-глюкозидазы приводят к снижению расщепления углеводов до моносахаридов и всасывания глюкозы в кишечнике. Данные о СС-безопасности, в том числе при ХСН, отсутствуют [15].

Агонисты глюкогоноподобного пептида-1

ГПП-1 стимулирует постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирует высвобождение глюкагона. Кроме того, имеются данные о прямом влиянии ГПП-1 на миокард с увеличением сократимости [15]. Два рандомизированных клинических исследования с лираглутидом не показали влияния на функцию ЛЖ, комбинированную конечную точку смерть/госпитализация по поводу ХСН/изменение уровня мозгового натрийуретического пептида [1]. Имеются доказательства, что агонисты ГПП-1 могут снижать риск МАСЕ и смертности у пациентов с СД, безопасны при ХСН, но не предотвращают развитие сердечной недостаточности [12].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ДПП-4 приводит к деградации глюкагоноподобного пептида-1. Ингибиторы ДПП-4, глиптины, увеличивают концентрацию ГПП-1 [15]. Ситаглиптин, линаглиптин не влияют на риск госпитализации у пациентов с ХСН и могут использоваться при лечении ХСН, недавнее исследование линаглиптина у больных с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) с повышенным риском СН не выявили доказательств повышения риска госпитализаций. Сравнительное исследование линаглиптина и глимепирида продемонстрировало их СС-безопасность, но у линаглиптина риск развития гипогликемий и увеличения массы тела был меньше [12]. Ранее была показана способность саксаглиптина и алоглиптина ухудшать течение СН и увеличивать частоту госпитализаций при ХСН, а недавно завершено исследование MEASURE-HF, сравнивающее ситаглиптин и саксаглиптин при ХСН с СД, результаты которого скоро будут опубликованы [58].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы SGLT-2 («метаболадиуретики») – единственный класс препаратов с независимым от инсулина механизмом действия [15]. Рандомизированные клинические исследования и исследования в реальной клинической практике показали, что ингибиторы SGLT-2 снижают число госпитализаций по поводу ХСН, летальных исходов, риск инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД и высоким риском СС-осложнений, с/без ХСН (табл. 5 см. дополнительные материалы) [58-62]. Ингибиторы SGLT2 обладают ренопротекторным эффектом: дапаглифлозин показал снижение почечной комбинированной конечной точки (снижение СКФ на 40% от исходной или <60 мл/мин/1,73м² и/или наступление конечной стадии ХБП, и/или почечная или СС-смерть) на 24% по сравнению с плацебо [62].

Возможные механизмы действия ингибиторов SGLT-2:

- 1) Подавление реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, глюкозурия (потеря 70-80 г глюкозы в сутки) [62], увеличение диуреза. Глюкозурия приводит к снижению гликемии и HbA1c, увеличению чувствительности к инсулину, уменьшению глюкозотоксичности, уменьшению фиброза и воспаления, замедлению прогрессирования атеросклероза. Глюкозурия способствует отрицательному балансу калорий, уменьшению массы тела (на 1-2 кг) и массы жировой ткани, в том числе, эпикардального жира. В связи со снижением гликемии и инсулина в плазме увеличивается уровень глюкагона (подобно состоянию «натошак»), происходит мобилизация липидов и активация кетогенеза в печени, в результате чего кетоновые тела становятся основным субстратом для синтеза АТФ в миокарде. Кетоновые тела более энергоэффективны, чем свободные жирные кислоты, это может улучшать энергетическую эффективность работы сердца. Это гипотеза «экономного субстрата», которую пытаются подтвердить в исследовании EMPA-TROPISM [63].
- 2) Подавление реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, натрийурез, увеличение диуреза, снижение АД (систолического на 3-7 мм рт.ст., диастолического на 2 мм рт.ст.) без увеличения ЧСС. Натрийуретический эффект способствует уменьшению жесткости артерий со снижением постнагрузки на миокард и улучшением субэндокардиального кровотока. Уменьшение объема циркулирующей крови, интерстициального объема с минимальным изменением внутрисосудистого объема приводят к снижению активности симпатической нервной системы, РААС, уменьшению преднагрузки на миокард и

риска желудочковых аритмий. Гипотеза «умного диуретика» предполагает, что ингибиторы SGLT2 могут модулировать функцию проксимальных канальцев, приводя к натрийурезу, глюкозурии и последующему осмотическому диурезу. Действие на проксимальный каналец и натрийуретический эффект влияют на тубулогломерулярную обратную связь, что приводит к сужению приносящей артериолы, снижению внутриклубочковой гипертензии, уменьшению гиперфльтрации и антиальбуминурическому эффекту [63]. Диуретический эффект ингибиторов SGLT2 сопровождается минимальным влиянием на функцию почек (уменьшением нагрузки и гипоксии почек) [64, 65], увеличением СКФ, снижением уровня мочевой кислоты [12].

- 3) Повышение гемоглобина и гематокрита связано с внутренними почечными механизмами, такими как восстановление тубулоинтерстициальной гипоксии и увеличение продукции эритропоэтина. Это может приводить к улучшению доставки кислорода к миокарду и увеличивать эффективность его работы [63].
- 4) Ингибирование Na⁺/H⁺-обменника 1-й (NHE1) и 3-й изоформ (NHE3). При ХСН активация NHE1 в миокарде приводит к увеличению натрия и кальция в цитоплазме клеток и повреждению кардиомиоцитов. Ингибиторы SGLT2 приводят к уменьшению уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда и кардиопротекции. SGLT2 не экспрессируется в сердце, ингибиторы SGLT2 действуют на сердце опосредованно. При ХСН под влиянием минералкортикоидов в проксимальных канальцах нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия. АМПК ингибируют NHE1 и NHE3. Ингибирование экспрессии NHE3 под влиянием ингибиторов SGLT2 может способствовать натрийурезу [15,63].
- 5) Влияние на секрецию лептина, который при ХСН с ожирением способствует задержке натрия, развитию фиброза в сердце и почках [15].

Ингибиторы SGLT2 при отсутствии противопоказаний должны применяться у всех больных СД с высоким риском ХСН для снижения риска повторных госпитализаций и развития сердечной недостаточности (IA) [58] и в качестве сахароснижающей терапии у больных ХСН. Их сердечно-сосудистые преимущества превышают потенциальные побочные эффекты (в т.ч.

развитие генитального кандидоза, некротизирующий фасциит промежности, эугликемический диабетический кетоацидоз, а также у канаглифлозина – увеличение риска ампутации нижних конечностей, переломов) [12].

Комбинация АРНИ и ингибиторов SGLT2

В исследовании DAPA-HF, показавшем преимущества дапаглифлозина по сравнению с плацебо, 11% больных в каждой группе получали сакубитрил/валсартан [66]. В исследовании эмпаглифлозина EMPEROR-REDUCED количество пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, составляло 18%, что свидетельствует о более широком внедрении данного класса препаратов в клиническую практику [67]. Хотя механизм действия у этих препаратов различен, при одновременном назначении возможно усиление эффективности, но и увеличение вероятности развития побочных эффектов (например, снижения АД, острого почечного повреждения, особенно у пожилых пациентов, на фоне терапии диуретиками, у больных с амилоидозом сердца). В связи с этим необходимы дополнительные тщательно разработанные проспективные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования и регистры пациентов из реальной клинической практики, подтверждающие эффективность и безопасность комбинации АРНИ и ингибиторов SGLT2 у больных с ХСН и СД.

Заключение

Сочетание сахарного диабета 2 типа и сердечной недостаточности встречается часто, ассоциировано с высоким риском госпитализаций, ухудшением качества жизни, смертности и требует «агрессивной оптимизации» терапии как ХСН, так и СД. Некоторые подходы к лечению ХСН и СД могут быть похожими в связи с общностью патогенеза данных состояний. Среди них важную роль должны играть АРНИ, ингибиторы SGLT2 и, возможно, их комбинация.

Кардиодиабетическая команда должна включать кардиолога, терапевта, эндокринолога, невролога, врача общей практики, диетолога и врачей других специальностей.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Seferovic 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.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Prevalence, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. DOI:10.1002/ehf.483.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. DOI:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
5. Fomin I.V. Chronic Heart Failure in Russian Federation: What Do We Know and What To Do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(8):7-13 (In Russ.) [Фомин И.В., Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;8:7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Reznik EV, Presnova ED, Lazarev VA. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33 Issue suppl_1:1-i660. DOI:10.1093/ndt/gfy104.
7. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1879-84. DOI:10.2337/diacare.27.8.1879.
8. Demant MN, Gislason GH, Kober L, et al. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2014;57(8):1595-600. DOI:10.1007/s00125-014-3259-z.
9. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44. DOI:10.1056/NEJMoa1800256.
10. Larina V, Vartanyan EA, Bart BYa, et al. Heart failure: topical issues of diagnosis, treatment and prevention from the standpoint of evidence-based medicine. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University, 2020 (In Russ.) [Ларина В.Н., Вартанян Е.А, Барт Б.Я., и др. Сердечная недостаточность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики с позиций доказательной медицины. Москва: РНИМУ им.Н.И.Пирогова, 2020].
11. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus - 8th edition. *Diabetes.* 2017; 20 (15): 1-121 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом - 8-й выпуск. *Сахарный Диабет.* 2017;20(15):1-121].
12. Butler J, Januzzi JL, Rosenstock J. Management of heart failure and type 2 diabetes mellitus: Maximizing complementary drug therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1243-62. DOI:10.1111/dom.14042.
13. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):699-703. DOI:10.2337/diacare.27.3.699.
14. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Comorbid diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2015;40(1):7-43 DOI:10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
15. Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologia.* 2019;59(4):76-87 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Ешнихязов Н.В., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2 го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология.* 2019;59(4):76-87. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253].
16. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part II): prognostic value, prevention and treatment (literature review). *Archive of Internal Medicine.* 2019;2(46):93-107 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть II): прогностическое значение, профилактика и лечение (обзор литературы). *Архив Внутренней Медицины.* 2019;2(46):93-107].
17. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *Archive of Internal Medicine.* 2019;1(45):5-22 (In Russ.) [Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив Внутренней Медицины.* 2019;1(45):5-22].
18. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet.* 1954;266(6808):377-9. DOI:10.1016/S0140-6736(54)90924-1.
19. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, et al. Diabetic cardiomyopathy: How can cardiac magnetic resonance help? *Acta Diabetol.* 2020;57(9):1027-34. DOI:10.1007/s00592-020-01528-2.
20. 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.
21. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59(7):1333-9. DOI:10.1007/s00125-016-3956-x.
22. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(11):F889-900. DOI:10.1152/ajprenal.00267.2015.
23. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.
24. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
25. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011;123(18):1996-2004. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981431.
26. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(1):24-31. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.855510.
27. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
28. Russo J, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;90:84-93. DOI:10.1016/j.jmcc.2015.12.011.
29. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Reznik EV, Lazarev VA, Kalova MR, Nikitin IG. Management of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus from the standpoint of modern recommendations and in real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):50-6. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200198 (In Russ.) [Резник Е.В., Лазарев В.А., Калова М.Р., Никитин И.Г. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):50-6]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200198
31. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019. DOI:10.1002/ehf.1531.
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. DOI:10.1002/ehf.592.
33. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: Cardio-Nephroprotection Strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37 (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский Кардиологический Журнал.* 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
34. Samuelsson O, Hedner T, Berglund G, et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden. *J Hum Hypertens.* 1994;8(4):257-63.
35. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000;342(13):905-12. DOI:10.1056/NEJM200003303421301.
36. Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens.* 1989;7(7):551-9. DOI:10.1097/00004872-198907000-00006.
37. Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ.* 1989;298(6681):1152-7. DOI:10.1136/bmj.298.6681.1152.
38. 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(8):968-73. DOI:10.1136/hrt.2006.092379.
39. Ladage D, Schwinger RH, Brixius K. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther.* 2013;31(2):76-83. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00306.x.
40. Mareev YuV, Mareev VyU. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologia.* 2017;57(45):19-30 (In Russ.) [Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология.* 2017;57(45):19-30]. DOI:10.18087/cardio.2433.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. DOI:10.1056/NEJM199909023411001.
42. 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.
43. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):136-45. DOI:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
44. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril/Valsartan. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>.
45. Seferovic PM, Claggett B, Seidelmann 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 & Endocrinology.* 2017;5(5):333-40. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30087-6.

46. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004962. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.
47. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):303-12. DOI:10.1002/ehf.1670.
48. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):822-33. DOI:10.1016/j.jchf.2020.05.012.
49. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007. DOI:10.1002/ehf.1498.
50. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure.* 2018;5(2):327-36. DOI:10.1002/ehf2.12246.
51. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comParison Of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pro-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.* 2018;198:145-51. DOI:10.1016/j.ahj.2018.01.004.
52. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134> (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галевич А.С., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации (2020). Доступно из: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>].
53. Mareev VYu, 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. *Kardiologiya.* 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареєв ЮВ, Фомін ІВ, Агєєв ФТ і др. Клинические рекомендации ОССН-ПКО-РНОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
54. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3215-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehz687.
55. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2011;13(3):221-8. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x.
56. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
57. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49(5):930-6. DOI:10.1007/s00125-006-0176-9.
58. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
59. 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.
60. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1526-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehv728.
61. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323-34. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
62. 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.
63. Brito D, Bettencourt P, Carvalho D, et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(3):419-36. DOI:10.1007/s10557-020-06973-3.
64. 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.
65. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. *Diabetes Therapy.* 2019;10(5):1771-92. DOI:10.1007/s13300-019-00686-z.
66. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):811-8. DOI:10.1016/j.jchf.2020.04.008.
67. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.

About the Authors / Сведения об авторах

Резник Елена Владимировна [Elena V. Reznik]
eLibrary SPIN 3494-9080, ORCID 0000-0001-7479-418X
Нгуен Тхань Луан [Nguyen Thanh Luan]
ORCID 0000-0002-8856-4542

Голухов Георгий Натанович [George N. Golukhov]
eLibrary SPIN 5414-2026, ORCID 0000-0002-0161-005X