

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

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, Москва, Россия
- ² ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом

Ключевые слова: сахарный диабет; сердечная недостаточность; сохраненная фракция выброса; патофизиология; ингибиторы НГЛТ2. Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Ешниязов Н. Б., Медовщиков В. В., Хасанова Э. Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. Кардиология. 2019;59(4):76–87.

Резюме

В современном мире сахарный диабет (СД) 2-го типа вышел за рамки профессиональных интересов одной специальности. СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, рассматриваемые с позиций единого кардиорено-метаболического континуума, ложатся тяжким экономическим бременем на общество. В то же время совершенствование методов диагностики и медицинских технологий привело к отчетливому снижению частоты и смертности от ряда осложнений СД 2-го типа, включая инфаркт миокарда и инсульт, но их место заняли иные состояния. Так, сердечная недостаточность (СН) при СД 2-го типа заняла позицию одного из самых частых осложнений с распространенностью в среднем 24–40%. У пациентов с СД 2-го типа установлена неоднородность СН со значительным преобладанием СН с сохраненной фракцией выброса $(CH-c\Phi B)$ с формированием ее новой парадигмы. Согласно этой парадигме $CH-c\Phi B$ представляет собой системное заболевание, центральным звеном которого является нарушение функции почек. Все это в совокупности обладает потенциальным значением при выборе оптимальной терапии. В последние годы стали известны результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов дипептилпептидазы-4, агонистов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Данные препараты, кроме иНГЛТ2, по механизму своего действия влияющие на инсулинорезистентность и гипергликемию, продемонстрировали нейтральный или отрицательный результат влияния на частоту госпитализаций из-за СН. Исследование EMPA-REG OUTCOME с иНГЛТ2, обладающим особым инсулиннезависимым механизмом действия, продемонстрировало снижение не только сердечно-сосудистой смертности на 38%, но и частоты госпитализаций по поводу СН на 35%. Дальнейшие исследования с иНГЛТ2 подтвердили положительное влияние на СН, свидетельствуя о класс-эффекте препаратов. Завершившееся недавно исследование DECLARE-TIMI 58 убедительно доказало преимущества применения дапаглифлозина с целью первичной и вторичной профилактики СН. В настоящем обзоре освещены вопросы распространенности СН при СД 2-го типа, новой концепции патофизиологии СН, рассмотрены основные группы сахароснижающих препаратов и их влияние на сердечно-сосудистые исходы, в частности на СН.

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

- ¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
- ² Vinogradov City Hospital, Moscow, Russia

Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis

Keywords: diabetes mellites; heart failure; preserved ejection fraction; pathophysiology; SGLT2 inhibitors. For citation: Kobalava Zh. D., Yeshniyazov N. B., Medovchshikov V. V., Khasanova E. R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. Kardiologiia. 2019;59(4):76–87.

Summary

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has gone beyond the professional interests of one specialty. T2DM, cardiovascular (CV) diseases and chronic kidney disease, considered from the standpoint of a single cardio-reno-metabolic continuum, place a heavy economic burden on society. At the same time, the improvement of diagnostic methods and medical technologies led to distinct decrease in the frequency and mortality from a number of complications of T2DM, including myocardial infarction and stroke, but other states took their place. Thus, heart failure (HF) has taken the position of one of the most frequent complications with average prevalence of 24–40% and significant predominance of HF with preserved ejection fraction (HFpEF). According to this paradigm, HFpEF is not a disease of diastolic dysfunction, but a systemic disease, the central element of which is impaired renal function. All this together has a potential value for choosing the optimal therapy. In recent years the results of specially designed studies assessing the CV-safety of antidiabetic drugs from the groups of dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors, glucagon-like preptide-1 (GLP-1) receptor ago-

О КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

nists and sodium – glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors have become known. These drugs, except for SGLT2 inhibitors, by their mechanism of action affecting insulin resistance and hyperglycemia, demonstrated neutral or negative result on the frequency of hospitalizations due to HF. The EMPA-REG OUTCOME study with SGLT2, which has a special insulin-independent mechanism of action, demonstrated not only the efficacy and CV-safety of the drug in the form of a decrease in CV mortality by 38%, but also a decrease in hospitalizations for HF by 35%. Further studies with SGLT2 inhibitors confirmed positive effect on HF, indicating a class effect of the drugs. The recently completed study DECLARE-TIMI 58 proved the advantages of using dapagliflozin for the primary and secondary prevention of HF. This review highlights the prevalence of HF in diabetes mellitus, a new concept of the pathophysiology of HF, the main groups of sugar-lowering drugs and their effect on CV outcomes, in particular on HF.

В заимосвязь сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) впервые описал в 1954 г. Кнуд Лундбек, сообщив о развитии специфической кардиомиопатии (КМП) у пациентов с СД 2-го типа [1]. Затем в 1972 г. S. Rubler и соавт. показали, что кардиомегалия с застойной сердечной недостаточностью (СН) может быть связана непосредственно с СД [2], и только в 1979 г. данные Фрамингемского исследования сердца впервые продемонстрировали, что СД увеличивает риск развития хронической СН в 5 раз у женщин и 2,4 раза у мужчин вне зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертонии (АГ) [3].

В настоящее время ССЗ, СД 2-го типа и хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются в рамках единой концепции кардио-рено-метаболического синдрома, или континуума. Связь между тремя данными состояниями носит непрерывный характер с общими факторами риска и механизмами прогрессирования. Попытки разрозненного контроля названных состояний, в частности «глюкозоцентрическая» концепция СД 2-го типа, не достигли успеха, нейтрально или отрицательно повлияв на прогноз. В исследованиях сердечно-сосудистой безопасности новых противодиабетических препаратов агонисты глюкагоноподобного пептида-1 ($a\Gamma\Pi\Pi$ -1), продемонстрировав эффективность профилактики событий, связанных с атеросклерозом, не повлияли на СН. В свою очередь, в исследованиях с ингибиторами натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) было показано существенное положительное влияние на почечные исходы и СН.

Известно, что СД 2-го типа является независимым фактором риска развития СН [4], увеличивая вероятность ее развития на 40% [5]. Несмотря на тенденцию к снижению возникновения классических осложнений СД 2-го типа (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, ампутация нижних конечностей [6,7]), сохраняется стабильный рост частоты СН у пациентов с СД 2-го типа. СН является состоянием, радикально ухудшающим прогноз и увеличивающим смертность [8].

CH – одно из самых частых состояний, которым проявляются CC3 у пациентов с $C\Delta$ 2-го типа. Это было показано в крупном исследовании, включившем 1,9 млн человек, среди которых $C\Delta$ 2-го типа без CC3 был у 34 тыс. (1,8%),

медиана наблюдения составила 5,5 года. СН заняла второе место среди первичных проявлений ССЗ с частотой 14,1% (n=866). На первом месте оказались заболевания периферических артерий – 16,2% (n=922) [9]. В свою очередь, в России СД 2-го типа занимает третье место (15,9%) среди этиологических факторов развития хронической СН, после АГ (95,5%) и ИБС (69,7%) [10, 11].

В настоящее время различают два фенотипа СН при СД 2-го типа – СН с низкой фракцией выброса (СН-нФВ), или дилатационный фенотип, и СН с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ), или рестриктивный фенотип [12, 13]. Выделение данных фенотипов оправдано, так как результаты основных исследований препаратов для лечения СН свидетельствуют, что СН-сФВ и СН-нФВ представляют собой клинические варианты с разными патофизиологическими звеньями и ответами на лечение [14].

Тем не менее СН, как осложнению СД 2-го типа, долгое время не придавалось большого значения, и рядом ученых она была названа «забытым» осложнением СД [15]. J. J. McMurray и соавт. в обзоре 19 исследований, посвященных СД 2-го типа, указывают, что в 12 из них не сообщалось о СН в качестве исхода [16]. Вместе с тем на сегодняшний день распространенность СН у пациентов с СД 2-го типа составляет в среднем 24%, возрастая до 40% у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН [17]. В свою очередь, общая распространенность СД при СН значительно выше (25%), чем в общей популяции (9%) [18].

Таким образом, сочетание СД 2-го типа и СН, взаимно потенцирующих негативное влияние на пациента и повышающих риск неблагоприятных исходов, делает абсолютно необходимым развитие эффективного взаимодействия кардиологов и эндокринологов.

Патофизиология СН при СД 2-го типа

Терапевтические стратегии лечения СД 2-го типа до 2007 г. были сосредоточены на контроле гликемии, без учета сердечно-сосудистых эффектов сахароснижающих препаратов [19]. Считалось, что контроль гликемии устраняет риски и улучшает сердечно-сосудистые исходы, а пациенты с СН, как правило, исключались из исследований, изучавших эффективность и безопасность саха-



роснижающих препаратов [20]. Ситуация изменилась после опубликованных в 2007 г. результатов мета-анализа о неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектах розиглитазона [21]. В настоящее время существуют обязательные требования о необходимости проведения исследований по сердечно-сосудистой безопасности антидиа-бетических препаратов [19].

Исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало не только сердечно-сосудистую безопасность эмпаглифлозина – препарата из группы иНГЛТ2, но и его положительное влияние на CH [22]. Помимо этого, результаты данного исследования послужили отправной точкой для уточнения патофизиологии CH и возможностей снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (CCO) у пациентов с СД 2-го типа.

Основной причиной СН-нФВ при СД 2-го типа служит ИБС, и ишемическая КМП ранее считалась наиболее частой причиной СН у пациентов с СД 2-го типа [13]. Традиционно считалось, что СН при СД 2-го типа развивается как осложнение атеросклеротического характера и является многофакторным процессом, ассоциированным с возрастом, ИБС, заболеваниями периферических артерий, высокими уровнями гликированного гемоглобина, инсулинорезистентностью и АГ (рис. 1) [23]. Ввиду известной патофизиологии СН-нФВ, в том числе у пациентов с СД 2-го типа, в обзоре подробно не рассматривается патогенез СН-нФВ и СД 2-го типа.

Показано, что диастолическая дисфункция левого желудочка (Λ Ж), обнаруживаемая у 75% пациентов, начиная с ранних этапов СД 2-го типа, связана, как правило, со специфическим действием СД [24, 25]. Патологические процессы, возникающие вследствие гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсули-

немии, увеличивают риск развития диабетической КМП и СН при СД 2-го типа. Сложным остается определение индивидуального вклада каждого из этих факторов в развитие диабетической КМП [17, 23, 26, 27].

В то же время результаты исследований с иНГЛТ2, учитывая механизм их действия, привели к подтверждению ранее выдвинутой гипотезы о центральной роли почек в генезе СН-сФВ [28, 29]. Диабетическая нефропатия, встречающаяся в среднем у 40% пациентов с СД 2-го типа, развивается задолго до диагностики СД 2-го типа, и ее частота увеличивается по мере ухудшения толерантности к глюкозе [30, 31].

Согласно современной концепции СН-сФВ представляется не как следствие диастолической дисфункции, а как системное заболевание, имеющее при СД 2-го типа четко оформленный фенотип [32]. Нарушение функции почек, обусловленное СД 2-го типа, приводит к метаболическим и системным нарушениям, независимо от других патологических процессов активирует симпатическую часть вегетативной нервной системы, системное воспаление и последующую дисфункцию микроваскуляторного русла. Данные процессы приводят к жесткости миокарда, гипертрофии, интерстициальному фиброзу и в конечном итоге к формированию СН-сФВ у пациентов с СД 2-го типа [33, 34].

Указанные механизмы играют разную роль в развитии и прогрессировании двух фенотипов СН. Гипергликемия, липотоксичность и инсулинорезистентность более важны для развития СН-сФВ. Равнозначными процессами в патофизиологии СН-сФВ и СН-нФВ при СД 2-го типа признаются накопление конечных продуктов гликирования и дисфункция микроциркуляции (табл. 1) [12].

Вместе с тем исследования по сердечно-сосудистой безопасности ряда сахароснижающих препаратов, влия-

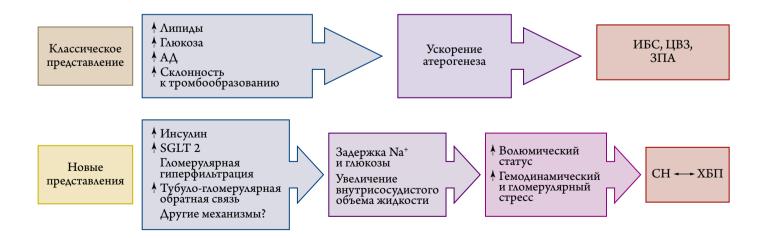


Рис. 1. Механизмы повышения сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа: эволюция представлений.

CA – сахарный диабет; AA – артериальное давление; $3\Pi A$ – заболевания периферических артерий; VBC – ишемическая болезнь сердца; VBC – сердечная недостаточность; VBC – хроническая болезнь почек; VBC – цереброваскулярные заболевания; VBC – натрийглюкозный котранспортер 2-го типа.



Таблица 1. Основные патофизиологические факторы, способствующие развитию СН при СД 2-го типа

Патофизиологический фактор	Краткое описание влияния	Ссылки
Гипергликемия	 Образование конечных продуктов неферментативного гликирования, окисление белков и липидов. Активация сигнального пути протеинкиназы С/диацилглицерина. Увеличение уровней ферментов поли (АДФ-рибоза) – полимеразы. Запуск и поддержание окислительного стресса и дисфункции эндотелия 	[12, 17]
Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия	 Снижение утилизации глюкозы миокардом. Запуск высокоэнергетического производства фосфатов. Усиление высвобождения свободных жирных кислот. Нейроэндокринная дисрегуляция. Увеличение экспрессии рецепторов ангиотензина II. Способствование реабсорбции ионов Na⁺ 	[17, 35–37]
Дисфункция микроваскуляции и эндотелия	Утолщение базальной мембраны капилляров.Образование микроаневризм.Активация воспаления.Увеличение проницаемости	[12, 17, 38, 39]
Липотоксичность и окислительный стресс	 • Активация РРАRα. • β-Окисление свободных жирных кислот. • Активация воспаления 	[12, 17, 26]
Нарушение чувствительности кардиомиоцитов к Ca ²⁺	Нарушение транспорта кальция в миокарде	[40]
Кардиальная форма диабетической автономной нейропатии	Парасимпатическая денервация	[17, 23]
Нарушение нейрогормональных процессов	• Хроническая гиперактивность С-ВНС. • Ранняя активация РААС	[17, 23, 41]
Нарушение функции почек	 Активация системного воспаления. Микроваскулярная дисфункция. Активация С-ВНС. Изменение водно-электролитного баланса 	[28, 33, 34]

CH – сердечная недостаточность; $C\Delta$ – сахарный диабет; C-BHC – симпатическая часть вегетативной нервной системы; PAAC – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; PPAR α – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом.

ющих на «классические» факторы патофизиологии СН при СД 2-го типа (см. табл. 1, кроме нарушения функции почек), механизм действия и сердечно-сосудистые эффекты которых рассмотрены в следующем разделе, не продемонстрировали положительное влияние на СН.

Сахароснижающие препараты: механизм действия и влияние на СН

В лечении пациентов с СД 2-го типа в качестве сахароснижающих препаратов в настоящее время используется 8 групп препаратов. Все они различаются по механизмам действия и влиянию на сердечно-сосудистые исходы, в частности, на развитие и прогрессирование СН.

Инсулин

В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с СН инсулинотерапия связана с худшим прогнозом [42–44]. Инсулин у пациентов с СД 2-го типа изменяет обмен натрия в почках и участвует в снижении натрийуреза. Все это в сочетании со снижением глюкозурии может привести к задержке жидкости [45]. В недавно опубликованном крупном мета-анализе, включившем более 24 тыс. пациентов с СН из четырех рандомизированных исследований, в которых частота СД 2-го типа варьировала от 25,5 до 29,5%, и данные 4 млн человек,

из которых более 100 тыс. имели СН, применение инсулина ассоциировалось с выраженным ухудшением прогноза. Мета-анализ 4 исследований продемонстрировал увеличение риска госпитализаций из-за СН на 23% (отношение рисков – ОР 1,23 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,13 до 1,33) при применении инсулина. По результатам анализа базы данных, включавшей 4 млн человек, инсулин был связан со значимым риском смерти от всех причин (отношение шансов – ОШ 2,02 при 95% ДИ от 1,87 до 2,19) и повторной госпитализации из-за СН (ОШ 1,42 при 95% ДИ от 1,32 до 1,53) [46].

Бигуаниды (метформин)

Специальных крупных рандомизированных исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности метформина, не проводилось. Вместе с тем мета-анализ 9 когортных исследований продемонстрировал, что применение метформина у пациентов с СН связано со снижением смертности от всех причин и частоты госпитализаций [47].

Механизм действия метформина остается неясным. Известно, что он улучшает чувствительность к инсулину, уменьшает производство глюкозы в печени и увеличивает поглощение глюкозы скелетными мышцами [48]. Учитывая перечисленное, российские и международные



рекомендации рекомендуют именно метформин как препарат первого выбора для пероральной антидиабетической терапии при СД 2-го типа [49, 50].

Препараты сульфонилмочевины

Исследований, посвященных эффектам препаратов сульфонилмочевины у пациентов с СД 2-го типа и СН, не проводилось. Доступные данные обсервационных исследований свидетельствуют, что применение препаратов данной группы ассоциировано с неблагоприятными исходами, в том числе с увеличением смертности от СН [19]. Основным эффектом препаратов из группы сульфонилмочевины является повышение концентрации инсулина в плазме крови. Данный эффект реализуется двумя механизмами — стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижение печеночного клиренса инсулина [51].

Глиниды

Благодаря механизмам, подобным препаратам сульфонилмочевины, глиниды стимулируют секрецию инсулина и связаны с увеличением массы тела и гипогликемией [52]. До сих пор нет исследований, посвященных сердечно-сосудистой безопасности глинидов. Однако в исследовании NAVIGATOR у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и имеющих риск развития или установленные ССЗ, натеглинид не снизил риск развития СД или комбинированных ССО, включая госпитализации из-за СН [53].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы, селективные агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR γ), снижают продукцию глюкозы в печени и увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину [54, 55].

В настоящее время доступно два исследования, посвященных сердечно-сосудистой безопасности тиазолидиндионов – PROactive с пиоглитазоном и RECORD с розиглитазоном. Пиоглитазон продемонстрировал 6% увеличение риска госпитализаций вследствие СН [56]. Розиглитазон не проявил связи с увеличением риска смерти или госпитализаций вследствие ССО, однако увеличивал риск развития СН [57]. Последующие мета-анализы подтвердили увеличение риска развития СН при терапии тиазолидиндионами [58, 59].

Исходя из этого применение препаратов этой группы у пациентов с СН не рекомендовано [49, 50].

Акарбоза

В основе механизма действия акарбозы лежит ингибирование α-глюкозидазы. Данный процесс при-

водит к замедлению превращения углеводов в моносахариды, снижая биодоступность углеводов, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови [60]. Ограничением в применении акарбозы может служить частое возникновение желудочно-кишечных побочных эффектов. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой безопасности препарата, в том числе у пациентов с СН [61].

Новые сахароснижающие препараты

В последние годы опубликован ряд исследований по сердечно-сосудистой безопасности новейших сахароснижающих препаратов из групп аГПП-1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и иНГЛТ2. В этих исследованиях (табл. 2) доля пациентов с СН на момент рандомизации варьировала от 10% (ЕМРА-REG OUTCOME) до 28% (EXAMINE).

Обращает внимание, что несмотря на то что в исследованиях с тиазолидиндионами продемонстрировано увеличение риска возникновения и декомпенсации СН, в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов влияние на СН не планировалось в качестве первичной конечной точки. Кроме того, в этих исследованиях СН не была фенотипирована в зависимости от фракции выброса и, соответственно, данные о влиянии препаратов на СН-нФВ и СН-сФВ в настоящее время недоступны.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) приводит к деградации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Соответственно иДПП-4 препятствуют этому процессу и увеличивают доступность эндогенного ГПП-1, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и ингибированию высвобождения глюкагона [73]. С препаратами данной группы был проведен ряд исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности — EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 и TECOS.

В исследовании EXAMINE с алоглиптином не было разницы при применении препарата и плацебо в достижении первичной конечной точки (11,3% против 11,8%; OP 0,96; p=0,32) и увеличения числа госпитализаций из-за CH (см. табл. 2) [62].

В то же время в исследовании SAVOR–ТІМІ 53 с саксаглиптином у пациентов с СД 2-го типа и ИМ несмотря на отсутствие различий по частоте достижения первичной конечной точки в сравнении с плацебо (7,3% против 7,2%; OP 1,00 при 95% ДИ от 0,89 до 1,12; p=0,99) [64], применение препарата привело к увеличению частоты госпитализаций из-за CH (см. табл. 2).

В исследовании TECOS не было разницы между применением ситаглиптина и плацебо в достиже-



Таблица 2. Частота развития СН в специально спланированных исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих препаратов

No	Исследо-	Препарат	Частота развития СН, %	Первичные конечные точки	Влияние на СН**	Ссылки
1	EXAMINE	Алоглиптин	27,8/28*	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/- 3,1% против 2,9% (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,79 до 1,46; p=0,657)	[62, 63]
2	SAVOR– TIMI 53	Саксаглиптин	12,8	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	- 3,5% против 2,8% (ОР 1,27 при 95% ДИ от 1,07 до 1,51; p=0,007)	[64]
3	TECOS	Ситаглиптин	18	Сердечно-сосудистая смерть, не- фатальные ИМ и инсульт, госпита- лизация вследствие нестабильной стенокардии	+/- 3,1% против 3,1% (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,83 до 1,20; p =0,98)	[65]
4	LEADER	Лираглутид	14	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	$^{+/-}$ 4,7% против 5,3% (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,73 до 1,05; р=0,14)	[66]
5	SUSTAIN-6	Семаглутид	23,6	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/- 3,6% против 3,3% (ОР 1,11 при 95% ДИ от 0,77 до 1,61; p=0,57)	[67]
6	ELIXA	Ликсисенатид	22,5/22,3*	Сердечно-сосудистая смерть, не- фатальные ИМ и инсульт, госпита- лизация вследствие нестабильной стенокардии	+/- 4% против 4,2% (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,75 до 1,23; p=0,75)	[68]
7	EXSCEL	Эксенатид	16,2	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	+/- 3% против 3,1% (ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,78 до 1,13; p=0,75)	[69]
8	EMPA-REG OUTCOME	Эмпаглифлозин	10	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	$^+$ 2,7% против 4,1% (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; $_{\rm p=0,002})$	[22]
9	CANVAS	Канаглифлозин	14,4	Сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт	$^+$ 5,5% против 8,7%# (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,52 до 0,87; $_{\rm p=0,002})$	[70, 71]
10	DECLARE- TIMI 58	Дапаглифлозин	9,9/10,2*	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт	+ 2,5% против 3,3% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88)	[72]

^{*} – исследуемый препарат/плацебо; ** – частота госпитализаций; * – на 1000 пациенто-лет; + – положительный результат; + – нейтральный результат; - — отрицательный результат; СН – сердечная недостаточность; ΔU – доверительный интервал; UM – инфаркт миокарда; UM – отношение рисков.

нии комбинированной конечной точки (11,4% против 11,6%; ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,89 до 1,08; p=0,65) [65]. Использование ситаглиптина также не привело к увеличению частоты госпитализаций вследствие СН.

Мета-анализ 3 опубликованных исследований по сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 продемонстрировал незначительное увеличение риска первой госпитализации из-за СН (ОР 1,14 при 95% ДИ от 0,97 до 1,34; p=0,10) и комбинированной точки, включающей госпитализации из-за СН и сердечнососудистую смертность (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,98 до 1,15; p=0,18) [74].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ГПП-1 является пептидом, стимулирующим постпрандиальную секрецию инсулина и ингибирующим высвобождение глюкагона [73]. Учитывая патогенез СН при СД 2-го типа, в частности нарушение метаболизма жирных кислот и глюкозы, приводящее к инсулинорезистентности миокарда, предполагалось, что аГПП-1, улучшающие чувствительность к инсулину, должны обладать преимуществами у пациентов с СН [75]. Кроме того, аГПП-1 прямо действуют на миокард, увеличивая сократимость и хронотропность.



В пилотном исследовании рекомбинантный ГПП-1 был связан с положительным влиянием на функцию миокарда и переносимость физических нагрузок у пациентов с прогрессирующей СН и низкой ФВ ЛЖ [76]. В свою очередь, аГПП-1 в одноцентровом ретроспективном анализе уменьшали частоту госпитализаций у пациентов с СН [77]. Полученные данные позволили предположить положительное влияние аГПП-1 на течение СН и спланировать проведение специальных исследований.

Исследование FIGHT было проведено с целью проверки гипотезы о том, что терапия аГПП-1 лираглутидом у пациентов с СН-нФВ с СД 2-го типа и без него связана с улучшением клинического состояния. Однако применение лираглутида по сравнению с плацебо не влияло на частоту смертельных исходов (12% против 11%; ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,57 до 2,14; р=0,78) и повторных госпитализаций вследствие СН (41% против 34%; ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,89 до 1,88; р=0,17) [78]. Кроме того, эксперты отмечают, что данные различия имели низкую тенденцию к статистической достоверности в пользу лираглутида [19].

Исследование LIVE было спланировано для оценки влияния лираглутида на сократительную функцию миокарда у пациентов с СН и ФВ ≤45% с СД 2-го типа и без него. Лираглутид не влиял на сократительную способность миокарда, при этом лираглутид достоверно увеличивал частоту сердечных сокращений в среднем на 7 уд/мин (р<0,0001) [79].

Таким образом, аГПП-1 лираглутид, снижающий инсулинорезистентность, один из основных компонентов патогенеза СН в «классическом» представлении, продемонстрировал нейтральные результаты, не повлияв на смертность, частоту госпитализаций вследствие СН и сократительную функцию миокарда. Следовательно, попытка контроля СН с позиций «классического» представления о патогенезе СН при СД 2-го типа не достигла успеха.

Сердечно-сосудистая безопасность аГПП-1 была оценена в крупных исследованиях LEADER, SUSTAIN-6, ELIXA и EXSCEL.

В исследовании LEADER лираглутид привел к снижению сердечно-сосудистой смертности (13% против плацебо 14,9%; ОР 0,87 при 95% ΔM от 0,78 до 0,97; p<0,001), однако не повлиял на частоту госпитализаций из-за CH в группах, получавших препарат, по сравнению с плацебо (см. табл. 2) [66].

В исследованиях с семаглутидом, ликсисенатидом и экстенатидом также были получены нейтральные результаты — применение препаратов по сравнению с плацебо не влияло на первичную и вторичную конечные точки, включающие частоту госпитализаций вследствие СН (см. табл. 2).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы НГЛТ2 являются единственным классом препаратов с независимым от инсулина механизмом действия. Они препятствуют реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, вызывая глюкозурию и уменьшение массы тела. Фармакологическое ингибирование НГЛТ2 приводит к потере от 70 до 80 г глюкозы в сутки. Ингибирование НГЛТ2 также приводит к увеличению окисления жировой ткани и кетогенезу при одновременном уменьшении использования углеводов [80].

Установлено, что НГЛТ2 участвуют в реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек с увеличением активности при хронической гипергликемии. Соответственно ингибирование НГЛТ2 уменьшает реабсорбцию натрия в почках. Показано, что экскреция натрия с мочой увеличивалась примерно на 40 мэкв через 24 ч после введения дапаглифлозина. Все это приводит к натрийурезу, уменьшая объем циркулирующей крови и артериальное давление [80, 81].

Кроме того, получены данные, что иНГЛТ2 напрямую ингибируют Na⁺/H⁺-обменник 1-й (NHE1) и 3-й (NHE3) изоформ. В экспериментальных моделях СН было показано, что активация NHE1 в миокарде приводит к увеличению натрия в цитозоле. В свою очередь ингибирование эмпаглифлозином NHE1 вызывало уменьшение уровней натрия и кальция в цитоплазме при одновременном увеличении уровня кальция в митохондриях миокарда [82]. Это может быть свидетельством кардиопротективного эффекта иНГЛТ2.

Показано, что при СН в проксимальных трубочках нефрона увеличивается экспрессия NHE3, вызывая увеличение реабсорбции натрия. Получены данные, что торможение иНГЛТ2 экспрессии NHE3 способствует натрийурезу. Соответственно, ингибирующее действие иНГЛТ2 на NHE3 может служить дополнительным механизмом, обеспечивающим натрийурез, восстанавливая гомеостаз натрия в организме [82].

Таким образом, ингибирование NHE1 и NHE3 может быть одним из важных кардиоренальных механизмов, посредством которых иНГЛТ2 предотвращают развитие и уменьшают проявления CH [82].

Предполагается, что при СН натрийурез и связанное с этим уменьшение объема циркулирующей крови уменьшают преднагрузку на миокард. Вследствие снижения артериального давления и жесткости артерий снижается посленагрузка, приводя к улучшению субэндокардиального кровотока. Ингибирование НГЛТ2 и натрийурез приводят в конечном итоге к уменьшению внутрипочечного давления, альбуминурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом



данные эффекты сохраняются и при нарушенной функции почек [61]. Исходя из этого, натрийурез признается основным фактором, обусловливающим кардиои нефропротективные эффекты иНГЛТ2 [81, 83].

Считается также, что почка является центром симпатической гиперактивации при СД 2-го типа и СН. Блокада или ингибирование НГЛТ2 может привести к снижению активности симпатической части вегетативной нервной системы [84], гиперактивность которой признана одним из центральных звеньев в патогенезе СН, в частности СН-нФВ.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME впервые проводилась оценка сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2. Первичной конечной точкой считались сердечно-сосудистая смерть, ИМ или ишемический инсульт. Применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо привело к снижению первичной конечной точки (10,5% против 12,1%; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,74 до 0,99; p=0,04) [22]. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано уменьшение сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН (9,4% против 14,5%; ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,50 до 0,85; см. табл. 2) в группах эмпаглифлозина, что было сопоставимо у пациентов с исходной СН и без нее вне зависимости от исходной терапии [29].

В исследовании CANVAS канаглифлозин также продемонстрировал снижение частоты первичной конечной точки (26,9 против 31,5 события на 1000 пациентолет; OP 0,86 при 95% Δ И от 0,75 до 0,97; p<0,001) [70] и госпитализаций вследствие CH (см. табл. 2).

В исследовании DECLARE-TIMI 58 применение дапаглифлозина по сравнению с плацебо не приводило к уменьшению частоты первичной конечной точки (8,8% против 9,4%; OP 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03; p=0,17), однако привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по пово-

ду CH (4,9% против 5,8%; OP 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95; p=0,005) [72].

Применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты развития ССО, в частности госпитализаций по поводу СН, в гетерогенных подгруппах пациентов, независимо от наличия атеросклеротических ССЗ или СН. Кроме того, на момент включения в исследование у большинства пациентов не было СН, поэтому следует отметить возможности дапаглифлозина в качестве первичной профилактики новой СН [72].

В исследовании Е.Т. Wittbrodt и соавт. была оценена внешняя валидность исследований с препаратами иНГЛТ2, т.е. соответствие пациентов реальной клинической практики критериям включения в исследования. В исследование была включена широкая популяция пациентов (n=23941512) из базы данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES) США. По итогам анализа базы данных было показано, что 4,1% пациентов соответствовали критериям включения в исследование EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин), 4,8% – в VERTIS-CV (эртуглифлозин), 8,8% – в CANVAS (канаглифлозин) и 39,8% – в DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин). Таким образом, внешняя валидность была наибольшей в исследовании с дапаглифлозином [85].

Опубликованный мета-анализ, посвященный первичной и вторичной профилактике ССО при применении иНГЛТ2, включивший 34 322 пациентов из исследований ЕМРА-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI 58, показал умеренные преимущества в предупреждении тяжелых ССО. Применение иНГЛТ2 снижало частоту развития ССО на 11% только у пациентов с атеросклеротическими ССЗ (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,83 до 0,96; p=0,0014) в сравнении с пациентами без атеросклеротических ССЗ (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,87 до 1,16; для взаимодействия

Таблица 3. Продолжающиеся исследования сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2-го типа и без него в зависимости от фенотипа СН

Исследование	Исследуемый препарат	Планируемое число включенных пациентов	Популяция исследования	Первичные конечные точки
EMPEROR HF-Preserved	Эмпаглифлозин	4126	Пациенты старше 18 лет, с хронической СН II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ >40%	Время до первого случая зарегистрированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие СН (период наблюдения: до 38 мес)
EMPEROR HF-Reduced	Эмпаглифлозин	2850	Пациенты старше 18 лет, с хронической СН II–IV ФК по NYHA с ФВ $\Lambda M \le 40\%$	Время до первого случая зарегистрированной сердечно-сосудистой смерти или госпитализации вследствие СН (период наблюдения: до 38 мес)
DELIVER	Дапаглифлозин	4700	Пациенты ≥40 лет, с сим- птомами СН II–IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ >40%	Сердечно-сосудистая смерть; госпитализация вследствие СН; срочное обращение вследствие СН (например, в отделение неотложной помощи или амбулаторный визит) (период наблюдения: до 33 мес)

 $C\Delta$ – сахарный диабет; $\Lambda Ж$ – левый желудочек; CH – сердечная недостаточность; CH-с ΦB – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ΦB – фракция выброса; ΦK – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.



р=0,0501). Тем не менее были продемонстрированы очевидные преимущества в виде сокращения числа госпитализаций вследствие СН на 31% (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,61 до 0,79; р<0,0001) и комбинированной точки, включающей ухудшение функции почек, развитие терминальной почечной недостаточности и смертности, связанной с ХБП, на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,48 до 0,64; р<0,0001) независимо от существующего атеросклеротического ССЗ или анамнеза СН [86].

Таким образом, учитывая приведенные результаты мета-анализа и исследований по сердечно-сосудистой безопасности иНГЛТ2, можно сделать вывод, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин, единственные среди сахароснижающих препаратов, обладают класс-эффектом положительного воздействия на течение СН.

Исследования сахароснижающих препаратов в зависимости от фенотипа CH

Препараты из группы иНГЛТ2, благодаря их инсулиннезависимому механизму действия и положительному влиянию на СН, которые подробно рассмотрены в предыдущих разделах, могут оказывать положительное влияние на СН у пациентов с СД 2-го типа и без него и в зависимости от фенотипа СН. В настоящее время инициировано проведение ряда исследований с препаратами иНГЛТ2 – EMPEROR HF-Preserved (NCT03057951) при СН-сФВ, EMPEROR HF-Reduced (NCT03057977) при СН-нФВ с эмпаглифлозином и DELIVER (NCT03619213) при СН-сФВ с дапаглифлозином (табл. 3).

Заключение

Убедительно доказано, что сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность связаны двунаправленно: существует повышенный риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа, а сердечная недостаточность является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности весьма распространено и оказывает существенное влияние на определение тактики ведения и прогноз пациента. По мере роста численности населения, его старения, малоподвижного образа жизни, увеличения распространенности ожирения и артериальной гипертонии частота развития сердечной недостаточности и сахарного диабета будет постоянно увеличиваться.

Обнадеживающие данные об улучшении исходов при терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа позволят не только улучшить сердечно-сосудистые исходы, но и персонифицировать лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Тактика лечения должна быть направлена как на предотвращение этих заболеваний, так и на снижение их совокупного воздействия на заболеваемость и смертность среди населения.

Источник финансирования.

Отсутствует.

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Department of Internal Medicine with the Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after V. S. Moiseev Kobalava Zhanna D. – MD, PhD, professor.

E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Lundbæk K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. The Lancet. 1954;263(6808):377-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(54)90924-1
- 2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. The American Journal of Cardiology. 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4
- Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. JAMA. 1979;241(19):2035–8. DOI: 10.1001/jama.1979.03290450033020
- 4. Zhang P-Y. Cardiovascular disease in diabetes. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014;18(15):2205–14. PMID: 25070828
- 5. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease: Cardiovascular Endocrinology. 2017;6(1):8–16. DOI: 10.1097/XCE.000000000000116
- 6. Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. New England Journal of Medicine. 2014;370 (16):1514–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1310799
- 7. Alonso-Morán E, Orueta JF, Esteban JIF, Axpe JMA, González MLM, Polanco NT 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(1):1059. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1059

О КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

- 8. Rosano GM, Clinical Academic Group Cardiovascular, St George's Hospital NHS Trust Medical School, London, UK, Vitale C, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy, Seferovic P, Department of Cardiology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Cardiac Failure Review. 2017;03(01):52–5. DOI: 10.15420/ cfr.2016:20:2
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2015;3(2):105–13. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
- 10. 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. [Russian: 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
- 11. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutiunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a twofaced disease with restrictive and dilated phenotypes. European Heart Journal. 2015;36(27):1718–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ ehv134
- 13. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):853-72. DOI: 10.1002/ejhf.1170
- 14. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus a review of pathophysiology and interventions. Heart Failure Reviews. 2018;23(3):303–23. DOI: 10.1007/s10741-018-9685-0
- 15. Guja C, Miulescu RD. Heart Failure in Type 2 Diabetes The "Forgotten" Complication. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2018;25(2):123–30. DOI: 10.2478/rjdnmd-2018-0014
- 16. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2014;2(10):843–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2
- 17. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. JACC. Heart failure. 2015;3(2):136–45. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004
- 18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
- 19. 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
- 20. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From the U.K. General Practice Research Database. Diabetes Care. 2010;33(6):1213–8. DOI: 10.2337/dc09-2227
- 21. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. New England Journal of Medicine. 2007;356(24):2457–71. DOI: 10.1056/NEJMoa072761
- 22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and

- Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- 23. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. Circulation. 2016;133(24):2459–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
- 24. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. The American Journal of Cardiology. 2004;93(7):870–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026
- 25. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(7):1943–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01230-X
- 26. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. Acta Pharmacologica Sinica. 2019;40(1):1–8. DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6
- 27. Campbell P, Krim S, Ventura H. The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes A review of the Epidemiology and Outcomes. Cardiac Failure Review. 2015;1(1):8–10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8
- 28. Fang JC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Kidney Disorder? Circulation. 2016;134(6):435–7. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.116.022249
- 29. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C 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. European Heart Journal. 2018;39(5):363–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
- 30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(12):2032–45. DOI: 10.2215/CJN.11491116
- Lim A. Diabetic nephropathy complications and treatment. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014;7:361–81. DOI: 10.2147/IJNRD.S40172
- 32. 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
- 33. Komici K, Femminella GD, de Lucia C, Cannavo A, Bencivenga L, Corbi G et al. Predisposing factors to heart failure in diabetic nephropathy: a look at the sympathetic nervous system hyperactivity. Aging Clinical and Experimental Research. 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40520-018-0973-2
- 34. ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation: HFpEF and renal dysfunction. European Journal of Heart Failure. 2016;18(6):588–98. DOI: 10.1002/ejhf.497
- Boudina S, Abel ED. Mitochondrial Uncoupling: A Key Contributor to Reduced Cardiac Efficiency in Diabetes. Physiology. 2006;21(4):250–8. DOI: 10.1152/physiol.00008.2006
- 36. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. Circulation Research. 2016;118(7):1151–69. DOI: 10.1161/ CIRCRESAHA.116.306206
- 37. Gupta S, Jhawat V. Induction of Type 2 Diabetes Mellitus with Antihypertensive Therapy: Is There Any Role of Alpha Adducin, ACE, and IRS-1 Gene? Value in Health Regional Issues. 2017;12:90–8. DOI: 10.1016/j.vhri.2016.10.005
- 38. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. New England Journal of Medicine. 2007;356(8):830–40. DOI: 10.1056/NEJMra061889
- Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. European Heart Journal. 2014;35(17):1101–11. DOI: 10.1093/eurheartj/eht513

О КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

- 40. Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K et al. Heat Shock Protein 27 Modification is Increased in the Human Diabetic Failing Heart. Hormone and Metabolic Research. 2009;41(08):594–9. DOI: 10.1055/s-0029-1216374
- Tarquini R, Lazzeri C, Pala L, Rotella CM, Gensini GF. The diabetic cardiomyopathy. Acta Diabetologica. 2011;48(3):173–81. DOI: 10.1007/s00592-010-0180-x
- 42. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. American Heart Journal. 2005;149(1):168–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.005
- 43. Mangiavacchi M, Gasparini M, Genovese S, Pini D, Klersy C, Bragato R et al. Insulin-Treated Type 2 Diabetes Is Associated with a Decreased Survival in Heart Failure Patients after Cardiac Resynchronization Therapy. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2008;31(11):1425–32. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.01206.x
- 44. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. BMJ. 2016;354:i3477. DOI: 10.1136/bmj.i3477
- 45. Tiwari S, Riazi S, Ecelbarger CA. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2007;293(4):F974–84. DOI: 10.1152/ajprenal.00149.2007
- 46. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes: Insulin treatment and prognosis in chronic HF. European Journal of Heart Failure. 2018;20(5):888–95. DOI: 10.1002/ejhf.1146
- 47. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):395–402. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162
- 48. Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin Activates AMP Kinase through Inhibition of AMP Deaminase. Journal of Biological Chemistry. 2011;286(1):1–11. DOI: 10.1074/jbc.M110.121806
- 49. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes mellitus. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
- 50. Niessner A, Tamargo J, Koller L, Saely CH, Schmidt TA, Savarese G et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. European Heart Journal. 2018;39(24):2274–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx625
- 51. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R et al. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. Archives of Medical Science. 2015;11(4):840–8. DOI: 10.5114/aoms.2015.53304
- 52. Phung OJ. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. JAMA. 2010;303(14):1410–8. DOI: 10.1001/jama.2010.405
- 53. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B et al. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. New England Journal of Medicine. 2010;362(16):1463–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1001122
- 54. Greenfield JR, Chisholm DJ. Experimental and clinical pharmacology: Thiazolidinediones mechanisms of action. Australian Prescriber. 2004;27(3):67–70. DOI: 10.18773/austprescr.2004.059

- 55. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPARγ agonists: time for a reassessment. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2012;23(5):205–15. DOI: 10.1016/j.tem.2012.03.001
- 56. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovas-cular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9493):1279–89. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9
- 57. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. The Lancet. 2009;373(9681):2125–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60953-3
- 58. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2007;298(10):1180–8. DOI: 10.1001/jama.298.10.1180
- 59. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. American Journal Cardiovascular Drugs. 2011;11(2):115–28. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000
- 60. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. Open Heart. 2015;2(1):e000327. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000327
- 61. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2016;12(10):566–92. DOI: 10.1038/ nrendo.2016.86
- 62. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1327–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
- 63. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT 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. The Lancet. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
- 64. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 2013;369(14):1317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
- 65. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
- 66. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- 67. Williams TC, Stewart E. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;376(9):890–2. DOI: 10.1056/NEJMc1615712
- 68. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
- 69. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
- 70. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2017;377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925



- 71. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. Circulation. 2018;138(5):458–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222
- 72. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- 73. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology. 2012;8(12):728-42. DOI: 10.1038/nrendo.2012.140
- 74. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology. 2016;1(2):126–35. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0103
- 75. Abel ED. Myocardial Insulin Resistance and Cardiac Complications of Diabetes. Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders. 2005;5(2):219–26. DOI: 10.2174/1568008054064869
- 76. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2006;12(9):694–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.08.211
- 77. Velez M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Williams LK et al. Association of Antidiabetic Medications Targeting the Glucagon-Like Peptide 1 Pathway and Heart Failure Events in Patients With Diabetes. Journal of Cardiac Failure. 2015;21(1):2–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.012
- 78. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R 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

- 79. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A 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: Effect of liraglutide on LV function in stable HF patients with and without diabetes. European Journal of Heart Failure. 2017;19(1):69–77. DOI: 10.1002/ejhf.657
- 80. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney International. 2018;94(1):26–39. DOI: 10.1016/j. kint.2017.12.027
- 81. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. 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
- 82. 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
- 83. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. Heart Failure Reviews. 2018;23(3):419–37. DOI: 10.1007/ s10741-017-9665-9
- 84. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. Journal of Cardiology. 2018;71(5):471–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.12.004
- 85. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. The American Journal of Managed Care. 2018;24(8 Suppl):S138–45. PMID: 29693360
- 86. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP 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. The Lancet. 2019;393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

Поступила 02.10.18 (Received 02.10.18)