

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Поветкин С.В.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Цель – представить обзор литературных данных, касающихся оптимизации фармакотерапии коморбидной патологии – хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета.

В статье обсуждаются патогенетические механизмы негативного взаимного влияния хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета 2 типа (СД) на их течение и прогноз у пациентов с указанной коморбидной патологией. Наряду с обсуждением ведущих групп лекарственных препаратов, применяемых для терапии ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка у больных СД, рассмотрены приоритетные классы препаратов для лечения пациентов с диастолической формой сердечной недостаточности и их влияние на прогноз у обсуждаемого контингента больных. Важным направлением терапии лиц с ХСН и СД является использование гипогликемических ЛС, способных оказывать позитивное влияние на течение кардиальной патологии и изменять прогноз у таких пациентов. В статье рассмотрены результаты ряда рандомизированных клинических исследований по оценке кардиопротективного действия современных классов гипогликемических средств: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2). По данным представленных исследований, иДПП-4, аГПП-1 оказывали нейтральное или благоприятное действие на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и/или факторами риска их развития, но не влияли на течение ХСН. На текущий период наиболее значимыми в плане позитивного влияния на прогноз у пациентов с СД и ХСН являются препараты из группы иНГЛТ-2. В работе подробно рассмотрены результаты клинических исследований по использованию представителей указанной группы у лиц с ХСН и СД, обсуждаются фармакодинамические механизмы, обуславливающие кардиопротективное действие данных лекарственных средств. Представлены современные данные, позволяющие обсуждать перспективы применения иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН без СД.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее значимых медико-социальных патологий, характеризующихся высоким уровнем распространенности и смертности. По оценкам экспертов, ХСН в западных странах встречается у 1-2% в общей популяции, достигая 10% у лиц старше 70 лет. В РФ ХСН диагностируется в 7–10% случаев, при этом более 65% российских больных – это люди старше 60 лет. В структуре смертности от заболеваний системы кровообращения ХСН занимает одно из лидирующих положений [9, 13, 15, 16, 48, 66].

Среди причин, приводящих к развитию ХСН, традиционно рассматриваются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающие наибольшую долю в структуре нозологий, обуславливающих формирование сердечной недостаточности (95,5% и 69,7% соответственно) [13]. Классические причины ХСН (пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты и пр.) встречаются реже. Вместе с тем одним из частых и значимых заболеваний, характеризующихся ранним развитием сердечной

недостаточности, является сахарный диабет 2 типа (СД), что было показано в ряде работ. В РФ СД занимает третье место (15,9%) среди причин ХСН [9, 13, 14, 16, 41]. Кроме того, возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов с СД является одной из основных причин смертности в данной когорте больных. Согласно Российскому Федеральному регистру сахарного диабета, ХСН обуславливает летальный исход в 28,64% случаев у больных СД 2 типа [2]. Следует также отметить, что частота ХСН среди больных СД составляет до 12% и с возрастом увеличивается в среднем до 19%. В то же время у пациентов с сердечной недостаточностью распространенность СД выше в 2-4 раза по сравнению с лицами без ХСН [8, 36, 59, 64].

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ
ХСН И СД 2 ТИПА**

Вышеуказанные взаимоотношения ХСН и СД, в аспекте увеличения тяжести и ускорения прогрессирования патологических проявлений,

объясняются патофизиологическими взаимосвязями, которые в последнее время интенсивно изучаются, дополняются новыми фактами и теориями. Ранее негативное влияние СД на развитие ХСН рассматривалось с позиции атеросклеротической концепции, в соответствии с которой сердечная недостаточность развивается как результат многофакторного патологического процесса, ассоциированного с изменениями липидного обмена, гипергликемии, инсулинорезистентности, АГ, создающих условия для формирования ИБС, а в дальнейшем – ХСН. Несомненный вклад в формирование ХСН вносит развивающаяся диабетическая кардиомиопатия.

В последние годы вышеуказанная концепция была дополнена кардиорено-метаболическим подходом, рассматривающим патогенетические связи СД и ХСН с точки зрения механизмов, не связанных с атеросклеротическим процессом. К их числу относятся: нарушение функции почек, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др., приводящие к увеличению жесткости миокарда, его гипертрофии, интерстициальному фиброзу и в конечном итоге к сердечной недостаточности [4, 38, 39, 43, 56, 58].

Многообразие патогенетических основ развития ХСН у пациентов с СД обуславливает важность проведения адекватной и обоснованной, с позиций доказательной медицины, фармакотерапии. Последнюю следует рассматривать дифференцированно в зависимости от формы сердечной недостаточности, а именно наличия систолической или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), для которых характерна сниженная или сохраненная (соответственно) фракция выброса (ФВ). У пациентов с СД превалирует развитие диастолической формы ХСН [4, 23, 42].

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХСН, В ТОМ ЧИСЛЕ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

Наибольшее количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) было посвящено изучению эффективности и безопасности различных классов препаратов у больных с систолической формой ХСН. При этом были получены результаты, демонстрировавшие способность ряда групп препаратов улучшать прогноз у больных с ХСН. К числу таких классов лекарственных средств (ЛС) относятся: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), IА; блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), IВ; бета-адреноблокаторы (БАБ), IА; ан-

тагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), IА; ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), IВ/IIаС [9], IА/IIаВ [16] (как альтернатива ИАПФ или стартовая терапия вместо ИАПФ, соответственно); ингибитор I_f каналов синусового узла, IIаВ/IIаС (при сочетании с БАБ или как альтернатива в случае непереносимости БАБ, соответственно) [9, 16]. Рассматривая приоритетность основных классов препаратов для больных с сочетанием ХСН и СД, следует отметить, что ИАПФ и АРА способны уменьшать риск развития диабета и уменьшать шансы на развитие ХСН у больных СД. Различные представители БАБ могут оказывать позитивное влияние на течение СД и ХСН: карведилол, обладающий вазодилатирующими свойствами, снижает инсулинорезистентность, риск прогрессирования диабета и появления новых случаев СД у больных с уже развившейся ХСН; небиволол может предупреждать развитие инсулинорезистентности и новых случаев СД; бисопролол не ухудшает чувствительность тканей к инсулину. АРНИ имеет преимущества перед ИАПФ и БРА в контроле уровня гликированного гемоглобина и потребности в дополнительном назначении инсулина и других сахароснижающих препаратов [9, 16].

Важным в практическом аспекте является использование у пациентов с ХСН диуретиков (IС[9], IВ/IIаВ [16]), сердечных гликозидов (IIаС/IIbВ, при фибрилляции предсердий или синусовом ритме и неэффективности другой терапии, соответственно); антикоагулянтов (IА/IIаС, при фибрилляции предсердий или тромбозе, соответственно) [9, 16].

Исследовавшие ЛС у больных с ХСН, имеющих нормальную ФВ ЛЖ, к сожалению, не показали такого же значимого положительного влияния на прогноз, как у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Препараты в основном оказывали влияние на суррогатные точки (уменьшали фиброз миокарда, улучшали диастолическое наполнение ЛЖ), в ряде случаев снижали частоту госпитализаций по поводу ХСН. На текущий момент приоритетными классами препаратов для лечения пациентов с диастолической сердечной недостаточностью могут быть: ИАПФ, БРА, БАБ, диуретики, АМКР, АРНИ [9, 16]. Необходимо отметить, что в исследовании TOPCAT, терапия спиронолактоном не приводила к достоверному снижению первичной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, остановка сердца с реанимацией, госпитализация из-за декомпенсации ХСН), но из ее отдельных компонентов было зарегистрировано достоверное снижение госпитализаций по причине ХСН (отношение риска

(ОР) 0,83 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,69 до 0,99, $p = 0,04$) [53].

Существенные надежды возлагались на исследование PARAGON-HF, однако сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном не привел к статистически значимому снижению общего числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых причин среди пациентов с сердечной недостаточностью и фракцией выброса 45% или выше. Из 12 предварительно определенных подгрупп, две продемонстрировали неоднородность лечебного эффекта, а именно достоверное снижение первичной конечной точки у пациентов с фракцией выброса ЛЖ меньше медианного уровня (57%), а также у женщин (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,64 до 0,95; ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,59 до 0,90, соответственно), что говорит о возможной пользе использования сакубитрила/валсартана в указанных когортах лиц [57].

Однако, несмотря на проводимые фармакотерапевтические мероприятия, направленные на снижение смертности от ХСН как у пациентов с СД, так и без него, добиться значимых результатов не удается [7, 24].

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Другим направлением, посредством которого можно повлиять на прогрессирование ХСН и смертность от нее у пациентов с коморбидностью – сочетание с СД, является использование гипогликемических ЛС, способных оказывать позитивное влияние на течение кардиальной патологии. Последнее крайне важно, поскольку по данным ряда крупных РКИ интенсификация контроля гликемического профиля не приводила к достоверному влиянию на вероятность госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также смертность [22, 60].

На текущий момент, помимо метформина, являющегося базой для терапии большинства больных сахарным диабетом 2 типа, все большее внимание завоевывают новые классы препаратов: ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) [1, 5, 6, 19, 58]. РКИ, выполненные с использованием указанных классов препаратов, показали различный уровень кардиологической эффективности и безопасности.

Применение иДПП-4 показало отсутствие значимого негативного влияния на изучавшиеся кардиоваскулярные исходы по сравнению с плацебо. Исключением был саксаглиптин, ис-

пользование которого увеличивало риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 1,27 при 95% ДИ от 1,07 до 1,51). Этот факт привел к исключению данного препарата из перечня иДПП-4, которые допустимы для применения у больных с СД и ХСН [1, 20, 32, 37, 40, 46, 55, 63, 64, 67].

Использование аГПП-1 показало, что, несмотря на наличие определенных различий между конкретными представителями данного класса по влиянию на исследуемые компоненты конечных точек, в целом их применение по сравнению с плацебо, ассоциировано с достоверным снижением риска развития ССО (кроме количества госпитализаций по поводу ХСН) у пациентов с СД 2-го типа [31, 34, 44, 45, 52, 69, 70]. Полученные в РКИ результаты позволили включить в качестве приоритетных представителей аГПП-1 для терапии больных сахарным диабетом, имеющих ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ) и/или факторы риска (ФР) их развития, лираглутид, дулаглутид, семаглутид [1].

Таким образом, иДПП-4, аГПП-1 оказывали нейтральное или благоприятное действие на прогноз у пациентов с АССЗ и/или ФР, но не влияли на течение ХСН [18].

Наиболее значимыми в плане позитивного влияния на прогноз у пациентов с СД, ХСН, АССЗ и ФР их развития оказались препараты из группы иНГЛТ-2. Первым РКИ, в котором зарегистрировали статистически значимое снижение риска госпитализаций по поводу ХСН, было EMPA-REG OUTCOME [71]. Помимо улучшения течения ХСН, эмпаглифлозин (Джардинс, Берингер Ингельхайм, Германия) оказывал по сравнению с плацебо достоверное ($p < 0,05-0,001$) влияние на снижение риска развития сердечно-сосудистых событий:

- первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт) на 14%,
- количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%,
- количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти, за исключением летального инсульта на 34%,
- смерть по сердечно-сосудистым причинам на 38%,
- смерть по любой причине на 32%.

Следует отметить, что полученное дополнительное преимущество во влиянии на сердечно-сосудистые исходы зарегистрировано у пациентов на фоне проводимой коррекции кардиометаболических нарушений современными лекарственными средствами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (статины, аспирин,

блокаторы РААС, бета-блокаторы и т.д.). При этом обе дозы эмпаглифлозина (10 мг и 25 мг) имели сходный характер влияния на показатели сердечно-сосудистых исходов.

Анализ отдельной составляющей исследования EMPA-REG OUTCOME, в которой изучали влияние эмпаглифлозина на почечные исходы у пациентов с СД2, позволило исследователям сделать вывод о наличии у препарата нефропротективного действия, что подтверждалось достоверным ($p < 0,05-0,001$) снижением риска развития следующих осложнений [62]:

- возникновения или ухудшения нефропатии на 39%,
- прогрессирования макроальбуминурии на 38%,
- удвоения креатинина в сыворотке, сопровождаемого снижением СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м² на 44%,
- старта заместительной почечной терапии на 55%,
- удвоения креатинина в сыворотке, сопровождаемого снижением СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², старта заместительной почечной терапии или смерти от почечных заболеваний на 46%.

Полученные клинические результаты использования эмпаглифлозина связаны с его фармакодинамическими эффектами. Последние достаточно широко изучались, в т.ч. в аспекте упоминавшейся кардиоренометаболической концепции формирования ХСН у больных СД. Среди механизмов, обуславливающих кардиопротективное действие эмпаглифлозина, следует отметить: глюкозурию, натрийурез и связанный с ними повышенный осмотический диурез, снижение артериального давления, массы тела (включая висцеральное ожирение), снижение внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии, снижение гликированного гемоглобина, концентрации мочевой кислоты, подавление окислительного стресса, ингибирование Na^+/H^+ -обменника в миокарде, улучшение энергетического баланса за счет активации кетонового пути, торможение симпатической части вегетативной нервной системы, улучшение эндотелиальной функции, снижение жесткости артериальной стенки [10, 11, 12, 17, 21, 25, 26, 27, 30, 33, 35, 43, 49, 54, 61].

Полученные в РКИ данные позволили внести дополнение в инструкцию по применению эмпаглифлозина, касающееся кардиологического показания к использованию препарата: пациенты с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР)* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертно-

сти за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (*высокий ССР – наличие одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного/нескольких коронарных сосудов); инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий) [3].

Канаглифлозин в исследовании CANVAS PROGRAM по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению: частоты первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт) на 14%, числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 33%, смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 22%, риска прогрессирования альбуминурии на 27%, комбинированной почечной точки (40% снижение СКФ, потребность в заместительной почечной терапии или смерти от почечных заболеваний) на 40%. При этом на фоне приема канаглифлозина достоверно увеличивалась частота ампутаций нижних конечностей и переломов костей [50].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 применение дапаглифлозина (в сопоставлении с плацебо) не приводило к достоверному снижению частоты комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и ишемический инсульт (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,84 до 1,03, $p = 0,17$), однако сопровождалось уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95, $p = 0,005$). Также достоверным было снижение частоты госпитализаций из-за ХСН (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) и комбинированной точки, характеризующей почечные исходы – 40% снижение СКФ, новая терминальная стадия почечной недостаточности или смерть от почечных причин (ОР 0,53 при 95% ДИ от 0,43 до 0,66) [65].

Клинически важным различием между EMPA-REG OUTCOME, CANVAS PROGRAM, DECLARE-TIMI 58 была характеристика включенных больных: в исследовании с эмпаглифлозином у 99,4% пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания; в исследовании с канаглифлозином ACC3 отмечались у 65,6% лиц, а у 35% – имелись ФР их развития; в исследовании с дапаглифлозином наибольшее число больных (59,4%) имели ФР заболеваний системы кровообращения, а ACC3 были зарегистрированы только у 40,6% пациентов [1, 50, 65, 71]. Таким образом, эмпаглифлозин оказывал выраженное положительное влияние на прогноз

у наиболее тяжелой категории пациентов, имеющих помимо СД, сердечно-сосудистые заболевания, включая ХСН и получавших при этом высокий уровень медикаментозной коррекции кардиальной патологии.

Лидирующая роль иНГЛТ-2 в профилактике прогрессирования ХСН по сравнению с аПП-1 и иДПП-4 была показана в мета-анализах Zheng S. et al. (2018) и Zelniker T. et al. (2019), в которых суммарное влияние представителей иНГЛТ-2 на снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности было более значимым [69, 70].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГЛТ-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХСН

Следующим этапом оценки роли иНГЛТ-2 в лечении больных с ХСН и СД был вопрос, касающийся возможности препаратов данной группы оказывать положительное действие на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, но не имеющих СД, аналогичное тем эффектам, которые были получены у больных с сочетанием указанных нозологий. Первичный ответ на этот вопрос был получен в исследовании DAPA-HF, в котором дапаглифлозин снижал на 26% ($p < 0,0001$) частоту событий комбинированной первичной конечной точки, включающей ухудшение течения сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистого заболевания, в сравнении с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (40% и менее). При этом дапаглифлозин приводил к достоверному снижению частоты первичной точки как в когорте больных с сердечной недостаточностью и СД (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,63 до 0,90), так и у лиц с ХСН и не имеющих СД (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,60 до 0,88) [47].

С практической точки зрения чрезвычайно важным и интересным является вопрос о том, будет ли достигнут такой же эффект у больных с диастолической формой ХСН и реализуется ли данный эффект при использовании других представителей класса иНГЛТ-2. В свете указанной проблемы крайне актуальны исследования, которые были запланированы с эмпаглифлозином и касались пациентов с ХСН, имеющих как сниженную, так и сохраненную ФВ ЛЖ – EMPEROR-Reduced (NCT03057977), EMPEROR-Preserved (NCT03057951) соответственно [28, 29]. Исследования были инициированы в 2017 г. и результаты получены в июне и ноябре 2020 г. соответственно.

Результаты исследования EMPEROR-Reduced показали, что добавление к стандартной терапии ХСН эмпаглифлозина (Джардинс) в дозе

10 мг/сут. в сравнении с группой, получавшей плацебо и традиционное лечение по поводу сердечной недостаточности, приводило к снижению риска развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН) на 25% (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,65 до 0,86; $p < 0,001$), что идентично аналогичному показателю в исследовании DAPA-HF [51]. При этом достоверное положительное влияние приема эмпаглифлозина на прогноз у больных с ХСН имело место как в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, так и без него (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,60 до 0,87; ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,64 до 0,97, соответственно). Эффективность эмпаглифлозина не зависела от возраста (менее 65 лет и старше 65 лет), пола, предшествующих (в течение 12 месяцев) госпитализаций по причине ХСН, причины (ишемическая, неишемическая) ХСН, приема АМКР и АРНИ.

Помимо первичной конечной точки, на фоне применения эмпаглифлозина значительно снижался показатель всех подтвержденных госпитализаций (первой и повторной) по поводу ХСН (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,58 до 0,85; $p < 0,001$). Не менее впечатляющим был результат снижения под влиянием эмпаглифлозина частоты развития комбинированной ренальной конечной точки (хронический диализ или трансплантацию почки или устойчивое снижение на 40% или более расчетной СКФ или устойчивую расчетную СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной расчетной СКФ 30 мл/мин/1,73 м² или более или устойчивая расчетная СКФ менее 10 мл/мин/1,73 м² у тех, у кого исходная расчетная СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) составившей 50% (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,32 до 0,77) [51].

Сравнительный мета-анализ исследований EMPEROR-Reduced и DAPA-HF выявил некоторые отличия между препаратами, в частности эффективность эмпаглифлозина не детерминировалась полом пациентов, приемом АРНИ, наличием предшествующих госпитализаций по поводу ХСН [68]. Применение дапаглифлозина не сопровождалось достоверным влиянием на комбинированную почечную конечную точку, в то время как использование эмпаглифлозина сопровождалось статистически значимым снижением риска развития данного показателя. В то же время снижение сердечно-сосудистой смертности (не являвшейся самостоятельной изолированной конечной точкой) у пациентов в исследовании EMPEROR-Reduced не достигало статистически значимого уровня по сравнению с идентичным параметром в исследовании DAPA-HF. Данный факт может быть объясним несколькими причинами, в частности более тяжелым контингентом пациентов (по уровню ФВ

ЛЖ) в исследовании EMPEROR-Reduced, наличием в указанном исследовании более частого использования у больных препаратов класса АР-НИ, аппаратной поддержки (кардиоресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы). При этом нельзя не учитывать тот факт, что ранее, в исследовании EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин в составе комплексной терапии пациентов с СД и кардиальной патологией, продемонстрировал статистически значимое влияние на снижение показателя смерти по сердечно-сосудистым причинам.

Авторы представленного метаанализа делают заключение о том, что исследование EMPEROR-Reduced и DAPA-HF создают прочную доказательную базу, подтверждающую важную роль эмпаглифлозина и дапаглифлозина в снижении количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и предполагают, что эти препараты также снижают общую и сердечно-сосудистую смерть и улучшают почечные исходы. Такое сочетание преимуществ уникально среди доступных препаратов для терапии сердечной недостаточности [68].

Таким образом, представленные литературные данные убедительно показывают, что сердечная недостаточность и сахарный диабет 2-го типа являются двунаправленно связанными и взаимоусугубляющими патологическими состояниями. Подход к фармакологической коррекции указанной коморбидности носит многоаспектный характер, заключающийся не только в реализации стандартных алгоритмов лечения, но и применении в рамках терапии СД препаратов, улучшающих сердечно-сосудистые исходы. Результаты РКИ, мета-анализы убедительно показали приоритетность применения иНГЛТ-2 у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с аГПП-1 и иДПП-4. При этом из перечня иНГЛТ-2 следует отметить эмпаглифлозин, показавший значимое влияние на наибольший спектр исходов у наиболее тяжелой категории пациентов. Последние исследования таких представителей иНГЛТ-2 как эмпаглифлозин, дапаглифлозин, открывают перспективы использования их в качестве самостоятельного класса ЛС для терапии пациентов с ХСН, не имеющих СД.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Информационная помощь при подготовке статьи была оказана компанией «Берингер Ингельхайм», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ, 2019. 211 с. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorova, editors. 9th edition. Moscow: UP PRINT, 2019. 211p. (in Russ.)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144–159 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9686
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс [Instructions for the medical use of the drug Jardins (in Russ.)] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f86b616-4f93-4f15-94e8-51e75a3c04b5&t=
4. Кобалава Ж.Д., Ешнйазов 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 [Kobalava Zh.D., Eshniyazov N.B., Medovshchikov V.V., Khasanova E.R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10253
5. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы. *Кардиология*. 2018;58(1):53–65 [Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologiya*. 2018;58(1):53–65 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10082
6. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллеальде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018;58(2):42–54 [Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villevalde S.V. SGLT2 inhibitors: rationale and prospects for use in heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2):42–54 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
7. Крайем Н., Поляков Д.С., Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В. Динамика распростра-

- ненности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология* 2018;58(2S):25–32 [Kraiem N., Polyakov D.S., Fomin I.V., Vinogradova N.G., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Badin Yu.V., Shcherbinina E.V. GLT2 Inhibitors: Rationale and Perspectives of Use in Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2S):25–32 (in Russ.)]. DOI:10.18087/cardio.2439
8. Мамедов М.Н., Бондаренко И.З., Мареев Ю.В., Канорский С.Г., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. Новое положение Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов по хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом: комментарии российских экспертов. Москва: Фонд Кардиопрогресс, 2019. 20 с. [Mamedov M.N., Bondarenko I.Z., Mareev Yu.V., Kanorsky S.G., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. The new position of the Association for Heart Failure of the European Society of Cardiology on chronic heart failure in patients with diabetes mellitus: comments of Russian experts. Moscow: Fond Kardioprogress, 2019. 20 p. (in Russ.)]
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г. и др. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6): 8–158 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G. et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8–158 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94 [Obrezan A.G., Kulikov N.V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(7):85–94 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10156
11. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494–510 [Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):494–510 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8216
12. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019;8(3):61–74 [Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(3):61–74 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007
13. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7–13 [Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know and what we must do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(136):7–13 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
14. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 7–77 [Fomin I.V. Epidemiology of chronic heart failure in the Russian Federation. In: Ageyev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010: 7–77 (in Russ.)].
15. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галевич А.С., Даниелян М.О., Камалов Г.М. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):112–115 [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S., Danielyan M.O., Kamalov G.M. et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation – data from the EPOCH – CHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(3):112–115 (in Russ.)].
16. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации МЗ РФ (2020) [Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (2020) (in Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>
17. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):65–71 [Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;25(2):65–71 (in Russ.)].
18. Шляхто Е.В., Шестакова М.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(9):58–64. [Shlyakhto E.V., Shestakova M.V. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(9):58–64 (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-58-64
19. Anker S.D. Исходы по сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: данные исследований сердечно-сосудистых исходов противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2019;22(5):467–472 [Anker S.D. Heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the cardiovascular outcome

- trials of antidiabetes agents. *Diabetes mellitus*. 2019;22(5):467–472 (in Russ.)). DOI: 10.14341/DM10374
20. Авогаро А. Механизмы кардиопротекции неинсулиновых сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):376–385 [Avogaro A. Mechanisms of cardiovascular protection of non-insulin antidiabetic medications. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):376–385 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9816
 21. Baartscheer A., Schumacher C.A., Belterman C.N., Coronel R., Fiolet J.W. [Na⁺]_i and the driving force of the Na⁺/Ca²⁺-exchanger in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2003;57(4):986–995. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00848-9
 22. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169. DOI: 10.1136/bmj.d4169
 23. Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Pérez J.E. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):870–875. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.12.026
 24. Cheng Y.J., Imperatore G., Geiss L.S., Saydah S.H., Albright A.L., Ali M.K., Gregg E.W. Trends and Disparities in Cardiovascular Mortality Among U.S. Adults With and Without Self-Reported Diabetes, 1988–2015. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2306–2315. DOI: 10.2337/dc18-0831
 25. Cherney D.Z., Perkins B.A., Soleymanlou N., Maiorino M., Lai V., Lee A., Fagan N.M., Woerle H.J. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
 26. Chino Y., Samukawa Y., Sakai S., Nakai Y., Yamaguchi J., Nakanishi T., Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391–404. DOI: 10.1002/bdd.1909
 27. Cotter D.G., Schugar R.C., Crawford P.A. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(8):1060–1076. DOI: 10.1152/ajpheart.00646.2012
 28. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>
 29. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>
 30. Frati G., Schirone L., Chimenti I., Yee D., Biondi-Zoccai G., Volpe M., Sciarretta S. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2017;113(4):378–388. DOI: 10.1093/cvr/cvx011
 31. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., Probstfield J., Riesmeyer J.S. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
 32. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., Josse R., Kaufman K.D. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
 33. Hamouda N.N., Sydorenko V., Qureshi M.A., Alkaabi J.M., Oz M., Howarth F.C. Dapagliflozin reduces the amplitude of shortening and Ca(2+) transient in ventricular myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 2015;400(1-2):57–68. DOI: 10.1007/s11010-014-2262-5
 34. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C., Choi J. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
 35. Inzucchi S.E., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., Schmoor C., Ohneberg K. et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):356–363. DOI: 10.2337/dc17-1096
 36. Johansson I., Dahlström U., Edner M., Näsman P., Rydén L., Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015;101(14):1139–1148. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307131
 37. Kim Y.G., Yoon D., Park S., Han S.J., Kim D.J., Lee K.W., Park R.W., Kim H.J. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Risk of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003957. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003957
 38. Knapp M., Tu X., Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(1):1–8. DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6
 39. Komici K., Femminella G.D., de Lucia C., Cannavo A., Bencivenga L., Corbi G., Leosco D., Ferrara N. et al. Predisposing factors to heart failure in diabetic nephropathy: a look at the sympathetic nervous system hyperactivity. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(3):321–330. DOI: 10.1007/s40520-018-0973-2
 40. Koyani C.N., Kolesnik E., Wolkart G., Shrestha N., Scheruebel S., Trummer C., Zorn-Pauly K., Hammer A. et al. Dipeptidyl peptidase-4 independent cardiac dysfunction links saxagliptin to heart failure. *Biochem Pharmacol*. 2017;145:64–80. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.08.021
 41. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557–1562.

42. Liu J.E., Palmieri V., Roman M.J., Bella J.N., Fabsitz R., Howard B.V., Welty T.K., Lee E.T. et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1943–1949. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01230-x
43. Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. 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):2459–2502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
44. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
45. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
46. McMurray J.J.V., Ponikowski P., Bolli G.B., Lukashevich V., Kozlovski P., Kothny W., Lewsey J.D., Krum H. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):8–17. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.004
47. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., Ponikowski P., Sabatine M.S. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
48. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137–1146. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
49. Münzel T., Gori T., Keaney J.F. Jr, Maack C., Dabber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2555–2564. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv305
50. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondur N., Shaw W., Law G. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925
51. Packer M., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Pocock S.J., Carson P., Januzzi J., Verma S. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
52. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Køber L.V., Lawson F.C., Ping L. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225
53. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., Clausell N., Desai A.S. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
54. Rajasekaran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89(3):524–526. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.038
55. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B., Ohman P., Frederick R. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684
56. Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718–1727, 1727a-1727c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv134
57. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J., Lam C.S.P., Maggioni A.P., Martinez F., Packer M. et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
58. Standl E. Сердечная недостаточность при диабете: от повышенного риска до цели лечения. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):399–403 [Standl E. Heart failure in diabetes: from increased risk to treatment goal. *Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):399–403 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9846
59. Thrainsdóttir I.S., Aspelund T., Thorgeirsson G., Gudnason V., Hardarson T., Malmberg K., Sigurdsson G., Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* 2005;28(3):612–616. DOI: 10.2337/diacare.28.3.612
60. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., Byington R.P., Chalmers J.P., Duckworth W.C., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288–2298. DOI: 10.1007/s00125-009-1470-0
61. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108–2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
62. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M., Johansen O.E., Woerle H.J. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920
63. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L., Perez A.T., Fleck P.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889
64. Win T.T., Davis H.T., Laskey W.K. Mortality Among Patients Hospitalized With Heart Failure and Diabe-

- tes Mellitus: Results From the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ Heart Fail.* 2016;9(5):e003023. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023
65. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., Silverman M.G., Zelniker T.A. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
 66. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L., Bo J., Lou Q. et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med.* 2014;371(9):818–827. DOI: 10.1056/NEJMoa1311890
 67. Zannad F., Cannon C., Cushman W., Bakris G.L., Menon V., Perez A.T., Fleck P.R., Mehta C.R., Kupper S., Wilson C., Lam H., White W.B., EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015;385(9982):2067–2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
 68. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Brueckmann M., Ofstad A.P. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819–829. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
 69. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Mosenzon O. et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(17):2022–2031. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
 70. Zheng S.L., Roddick A.J., Aghar-Jaffar R., Shun-Shin M.J., Francis D., Oliver N., Meeran K. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15): 1580–1591. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
 71. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22): 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Поступила в редакцию 06.02.2021

Подписана в печать 23.06.2021

Для цитирования: Поветкин С.В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: перспективы оптимизации фармакотерапии коморбидной патологии. *Человек и его здоровье.* 2021;24(1):19–29. DOI: 10.21626/vesnik/2021-1/03

CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PROSPECTS FOR OPTIMIZING PHARMACOTHERAPY OF COMORBID PATHOLOGY

© Povetkin S.V.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

The objective is to provide an overview of the literature data concerning the optimization of pharmacotherapy of comorbid pathology – chronic heart failure and diabetes mellitus.

The article discusses the pathogenetic mechanisms of the negative mutual influence of chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) on their course and prognosis in patients with this comorbid pathology. Along with the discussion of the leading groups of drugs used for the treatment of CHF with a reduced left ventricular ejection fraction in patients with T2DM, priority classes of drugs for the treatment of patients with diastolic heart failure and their effect on the prognosis in the discussed contingent of patients are considered. An important area of therapy for people with CHF and T2DM is the use of hypoglycemic drugs that can have a positive effect on the course of cardiac pathology and change the prognosis in such patients. The article discusses the results of a number of randomized clinical trials evaluating the cardioprotective effect of modern classes of hypoglycemic agents: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors. According to the presented studies, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists had a neutral or favorable effect on the prognosis in patients with cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis and/or risk factors for their development, but did not affect the course of CHF. For the current period, the most significant drugs in terms of a positive effect on the prognosis in patients with diabetes mellitus and CHF are those from the SGLT-2 inhibitors group. The paper discusses in detail the results of clinical studies on the use of agents of the above-mentioned group in persons with CHF and diabetes mellitus and reviews the pharmacodynamic mechanisms that determine the cardioprotective effect of these drugs. The paper presents modern data that allow discussing the prospects for the use of SGLT-2 inhibitors in patients with CHF without T2DM.

Keywords: chronic heart failure; type 2 diabetes mellitus; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Povetkin Sergey V. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

CONFLICT OF INTEREST

Information support for this article was provided by Boehringer Ingelheim Company, which in no way influenced the author's own opinion.

SOURCE OF FINANCING

The author states that there is no funding for the study.

Received 06.02.2021

Accepted 23.06.2021

For citation: Povetkin S.V. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: prospects for optimizing pharmacotherapy of comorbid pathology. *Humans and their health*. 2021;24(1):19–29. DOI: 10.21626/vestnik/2021-1/03