

Обрезан А. Г.^{1,2}, Куликов Н. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет, патогенез, лечение.

Ссылка для цитирования: Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. Кардиология. 2018;58(7):85–94.

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные научных исследований о распространенности сахарного диабета (СД) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), патогенетических механизмах развития сердечной недостаточности у больных СД, факторах риска развития ХСН (гипергликемия, повышенный индекс массы тела, возраст, ишемическая болезнь сердца, нефропатии, протеинурия, длительность течения СД и др.). Показаны результаты анализа смертности у пациентов с СД или без него в зависимости от фракции выброса. Приводится характеристика различных препаратов для лечения ХСН, в том числе у больных СД, выделены перспективные направления лечения этой группы пациентов. Для пациентов с СД и ХСН могут быть эффективными ингибиторы SGLT2, в первую очередь эмпаглифлозин, с доказанными положительными кардиальными эффектами. Показана эффективность лечения при изменении образа жизни: с помощью снижения массы тела, физических упражнений, диеты и т. д. у пациентов с ожирением при наличии СД и без него. Кроме того, есть данные о положительных эффектах метформина, который снижает доступность энергетического субстрата за счет уменьшения объема эндогенной глюкозы при ХСН у пациентов с СД.

Obrezan A. G.^{1,2}, Kulikov N. V.¹

¹ St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

² International Medical Center «SOGAZ», St.-Petersburg, Russia

CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS: PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF TREATMENT

Keywords: heart failure; diabetes mellitus; pathogenesis; treatment.

For citation: Obrezan A. G., Kulikov N. V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. Kardiologiia. 2018;58(7):85–94.

SUMMARY

In this article we present data of scientific studies of prevalence of diabetes mellitus (DM) among patients with chronic heart failure (CHF), pathogenetic and risk factors of CHF development patients with DM (hyperglycemia, elevated body mass index, age, ischemic heart disease, nephropathy, proteinuria, DM duration, etc.). The article also contains results of analysis of mortality of patients with and without DM in dependence of ejection fraction value. After characterization of drugs for treatment of CHF in general and specifically in patients with DM we make focus on perspective directions in treatment of this group of patients. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors can be effective in patients with DM and CHF, in the first place empagliflozin with proven positive cardiac effects. In obese patients with and without DM efficacy of treatment at the background of lifestyle modification with the help of weight reduction, physical exercise, diet etc has been shown to be effective. In addition, there are data on positive effects of metformin which in patients with CHF and DM lowers availability of energy substrate at the account of reduction of volume of endogenous glucose.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является завершающей стадией заболеваний сердечно-сосудистой системы и одной из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Она развивается у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью, миокардитами, эндокардитами, перикардитами и другими заболеваниями. Распространенность ХСН в последние годы непре-

рывно растет и составляет около 2% взрослого населения [1]. К числу факторов, ухудшающих прогноз заболевания, относится сахарный диабет (СД) [2, 3]. Только за последние 10 лет опубликованы 10 982 научные статьи, включенные в базу данных PubMed и посвященные патогенезу и лечению сердечной недостаточности (СН) у больных СД и особенностям лечения и течения СД у больных с ХСН.

Еще в 1974 г. были опубликованы результаты 18-летнего Фрамингемского исследования, в котором приняли участие 5209 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 62 лет. По данным авторов, риск развития СН у больных СД в возрасте 45–74 лет возрастал в 2 раза у мужчин и в 5 раз – у женщин [4]. Авторы полагали, что развитие СН у больных СД вызвано факторами, отличными от ускоренного атерогенеза и ИБС. Даже когда пациенты с предшествующей коронарной или ревматической болезнью сердца были исключены из рассмотрения, у пациентов с СД в 4–5 раз был выше риск развития застойной СН [4]. Кроме того, повышенный риск развития ХСН у пациентов с СД сохранялся с учетом рисков, скорректированных по возрасту, артериальному давлению (АД), массе тела и уровню холестерина, а также ИБС. Женщины с СД оказались особенно уязвимыми к развитию СН и имели вдвое большую частоту застойной СН, чем мужчины. Более поздние работы показали, что не только СД, но и предиабет связаны с высоким риском развития СН: относительный риск (ОР) 1,2–1,7 [5–9]. Исследование MESA, в которое вошли 6814 участников (возраст от 45 до 84 лет, 3601 женщина, 3213 мужчин) из 4 этнических групп, наблюдавшихся в течение 4 лет, показало, что метаболический синдром связан с повышенным риском развития СН, причем у $\frac{2}{3}$ пациентов развивается СН со сниженной фракцией выброса – ФВ (СН-снФВ). Риск развития СН у пациентов с предиабетом был ниже, чем у пациентов с диагностированным заболеванием [10].

По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается около 422 млн больных СД, при этом число людей с СД увеличилось с 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. и продолжает увеличиваться. При таких темпах роста заболеваемости к 2030 г. СД станет 7-й причиной смерти во всем мире [11]. Максимальная заболеваемость СД выявлена среди жителей США, где от этого заболевания страдают около 20% населения страны. В России в 2016 г. заболеваемость взрослого населения, по данным официальной статистики, составила 3,9%, или 4569063 человека (в 2015 г. – 3,7%) [12]. СД в 2016 г. стал причиной 31502 смертей в РФ (21,5 на 100 000 населения), и за год (с 2015 по 2016 г.) этот показатель увеличился на 17,7% [13]. Исследование Y. Matsue и соавт. показало, что более чем $\frac{1}{3}$ пациентов, госпитализированных по поводу СН и не имеющих диагноза СД, выявляется нарушение уровня глюкозы натощак или нарушение толерантности к глюкозе. Распространенность СД у пациентов с СН, по данным авторов, встречается в 25–40% случаев [14].

Кроме того, наличие СД существенно ухудшает прогноз СН. В работе, опубликованной в 2018 г. группой ученых из Великобритании [15], продемонстрировано, что СД у больных с СН ассоциировался с повышенным риском госпитализации (отношение шансов – ОШ 1,24–1,34)

и смерти (ОШ 1,24 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,29 до 1,40). В исследовании OPERA-HF, в котором регистрировались пациенты, госпитализированные по поводу СН, показано, что наличие СД наряду с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе и хронической обструктивной болезнью легких было связано с увеличением риска возникновения первых или повторяющихся сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [16]. Анализ смертности в зависимости от возраста показал, что у пациентов с ХСН (283 больных) моложе 75 лет наличие СД прогнозирует почти двойной риск 5-летней смертности (ОШ 1,98 при 95% ДИ от 1,13 до 3,46), в то время как у пожилых пациентов (≥ 75 лет) достоверной разницы по смертности в зависимости от СД не отмечалось [17]. Однако 6 годами ранее были опубликованы результаты исследования смертности при ХСН в Швеции (404480 больных, госпитализированных в связи с СН), в том числе у пациентов с сочетанной патологией (ХСН и СД), 3-летняя летальность была на 28% выше среди пациентов с СД по сравнению с теми, у кого не было метаболического синдрома (с поправкой на возраст и пол ОШ 1,28 при 95% ДИ от 1,26 до 1,29). В течение периода с 1987 по 2004 г. смертность от летального исхода среди мужчин старше 65 лет уменьшилась более чем наполовину, а среди мужчин в возрасте 65 лет и старше – на 30% независимо от наличия СД; у женщин разница по выживаемости между больными с СД и без СД была небольшой [18].

Анализ смертности у пациентов с СД или без него в зависимости от ФВ показал, что наибольшая смертность наблюдалась у пациентов с СД и ХСН-снФВ, затем – у пациентов с СД и СН с сохраненной ФВ (СН-сФВ) [19]. Кумулятивная частота случаев смерти и госпитализации по поводу СН у пациентов с СД и СН-сФВ была аналогична показателям у пациентов без СД, но с СН-снФВ. Такая тенденция сохранилась и для смертности от всех причин. У пациентов с СД сердечно-сосудистая смертность составляла 58,6 на 1000 пациентов в год у лиц с СН-сФВ и 119,1 на 1000 пациентов в год у лиц с СН-снФВ. Аналогичным образом, у пациентов с СД риск первой госпитализации при СН составлял 116,6 на 1000 пациентов в год при СН-сФВ, тогда как при СН-снФВ – 155,4 на 1000 пациентов в год. В целом по сравнению с пациентами без СД риск госпитализации по поводу СН был почти в 2 раза выше у пациентов с СД, независимо от ФВ. Авторы делают вывод, что среди пациентов с СН у больных СД более высокий риск смерти и более частой госпитализации по поводу СН, чем у пациентов без СД.

Помимо гипергликемии определены и другие факторы риска развития СН при СД: повышенный индекс массы тела, более старший возраст, ИБС, нефропатии, протеинурия, альбуминурия, длительность течения СД [2].

Изучение влияния СД на развитие и течение ХСН показало, что у больных СД при ХСН происходят более выра-

женные, чем при ХСН без СД, увеличение левого желудочка (ЛЖ), толщины стенок и объемов камер, а также миокардиальный фиброз [20, 21]. СД был связан с повышенным содержанием триглицеридов в миокарде ($p=0,01$), триглицеридов в печени ($p=0,04$) и нарушением метаболизма миокарда ($p=0,04$). При эхокардиографии количество эпикардiallyного жира, уровень триглицеридов и инсулинорезистентность отрицательно коррелировали со скоростями систолической и диастолической деформации, которые были значительно ослаблены у пациентов с ожирением и СД 2-го типа [20, 21]. Кроме того, считается, что гиперинсулинемия из-за резистентности к инсулину напрямую способствует гипертрофии миокарда. Ингибирование гиперинсулинемии существенно снижает дисфункцию сердца, уменьшая гипоксию миокарда. Аналогичным образом специфическое для кардиомиоцитов снижение экспрессии рецепторов инсулина предотвращало ишемию и гипертрофию и ослабляло систолическую дисфункцию из-за перегрузки давлением. Лечение мышцей с СД 1-го типа инсулином улучшало показатели гипергликемии при перегрузке давлением, но увеличивало ишемию миокарда и гибель кардиомиоцитов, тем самым индуцируя СН [22]. Есть доказательства прямой связи между перфузией миокардиальной ткани, снабжением кислородом, доступностью энергетического субстрата и функцией миокарда у пациентов с СД, что свидетельствует о микроциркуляторном повреждении как причине возникновения диабетической кардиомиопатии [23]. Накопление конечных продуктов является движущей силой микрососудистого повреждения при СД и связано с жесткостью миокарда и накоплением коллагена в миокарде. Постепенное увеличение жесткости миокарда приводит к диастолической дисфункции, снижению напряжения миокарда и расширению предсердий, что связано с увеличением распространенности фибрилляции предсердий у пациентов с СД [24, 25].

Таким образом, наличие СД способствует развитию дисфункции миокарда и ХСН за счет развития и поддержания дисфункции эндотелия, дислипидемии, гиперкоагуляции, а также непосредственного влияния гипергликемии на функцию и морфологию миокарда [2]. В то же время при СН в результате гипоперфузии органов и гиперактивации нейрогуморальных систем (уменьшение потребления глюкозы мышечной тканью, усиление глюконеогенеза в печени, контринсулярные эффекты катехоламинемии) увеличивается содержание глюкозы в крови.

Изменения энергетического метаболизма миокарда являются центральными для дисфункции сердца при СД, поскольку нарушенная функция митохондрий и сократительная дисфункция наблюдаются у пациентов с СД, но не у «метаболически здоровых» пациентов с ожирением на ранней стадии инсулинорезистентности [26].

Ожирение является основным фактором риска резистентности к инсулину и развития СД 2-го типа.

Увеличение в крови уровня глюкозы и свободных жирных кислот приводит к нежелательному осаждению липидов в сердце. Кардиомиоциты плохо приспособлены к накоплению больших количеств липидов, оказывающих прямое цитопатическое действие на них; кроме того, фрагменты липидов приводят к активации воспалительных сигнальных путей, включая протеинкиназу С, которые препятствуют передаче сигналов инсулина [27]. Развитие резистентности к инсулину ограничивает потребление глюкозы клетками и создает сдвиг в сторону окисления жирных кислот, что является отличительной чертой диабетического сердца [28]. В сбалансированном состоянии подача питательных веществ достаточна для поддержания потребности в энергии (аденозинтрифосфат, АТФ). Избыток питательных веществ в виде чрезмерного поступления в отсутствие одновременного увеличения потребления характеризует состояние, в котором энергия, необходимая для удовлетворения спроса АТФ, ниже, чем поступившая энергия. Недостаточная потребность в энергии в энергетически насыщенной среде сокращает потребность в АТФ и вызывает образование активных форм кислорода и окислительный стресс. Увеличение производства митохондриями активных форм кислорода является центральным механизмом развития осложнений СД, а стратегии лечения, направленные на предотвращение их продукции в миокарде, являются перспективными [29, 30].

Недавно показано, что метаболизм кетонов может быть альтернативой энергообеспечения сердечной мышцы [31]. Концентрации циркулирующих кетоновых тел увеличиваются при СН и они поступают в клетку, являясь инсулин-независимым энергетическим субстратом. Появление кетоновых ферментов, в том числе β -гидроксibuтиратдегидрогеназы-1, в гипертрофированном и поврежденном сердце ведет к расходу энергии на окисление кетонов при недостаточных возможностях окисления жирных кислот [32].

С патогенетической точки зрения развитие СН при СД обусловлено, с одной стороны, прогрессированием атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда, а с другой – непосредственным поражением мышцы сердца в результате длительной гипергликемии. Наличие СД значительно увеличивает риск развития СН по сравнению с таковым в общей популяции, а среди больных СД с СН отмечается значительно более высокая смертность. У пациентов с СН наблюдаются высокая резистентность к инсулину и повышенный риск развития СД. Схематично патогенез ХСН и СД представлен в работе Патрика Кэмпбелла (Р. Campbell и соавт., 2015) (см. рис. 1) [33].

Известно, что 3 класса препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и β -адреноблокаторы составляют основу патогенетической терапии ХСН, в том числе у больных СД. При ХСН II функционального клас-



Рис. 1. Взаимовлияние сахарного диабета и сердечной недостаточности.

ЛЖ – левый желудочек.

са (ФК) по классификации NYHA к лечению добавляют антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) и диуретики. Совсем недавно появился новый класс препаратов для лечения больных с ХСН – ингибиторы рецепторов ангиотензина II и неприлизина (ARNI) с пока единственным представителем – LCZ696. Данные исследования PARADIGM-HF позволяют рекомендовать этот препарат для оптимизации лечения больных с ХСН II–IV ФК по NYHA вместо ингибиторов АПФ/БРА. В зависимости от клинической ситуации этот набор препаратов дополняют сердечными гликозидами и ивабрадином в случае непереносимости β -адреноблокаторов либо при ограничениях в подборе доз последних. Благодаря связи дисфункции миокарда с метаболизмом глюкозы, энергетическими резервами миокарда и стеатозом, метаболические вмешательства, направленные на улучшение метаболизма глюкозы, могут благотворно влиять на функцию сердца. Тем не менее оптимальная стратегия лечения больных СД и с СН остается спорной, и только некоторые сахароснижающие препараты специально изучены у больных с СН.

Среди перспективных направлений лечения больных с СН и СД выделяются следующие:

1. Изменение образа жизни.

Эффективность вмешательства по изменению образа жизни по сравнению со стандартным лечением была оценена в исследовании Look-АHEAD, в которое вошли 5 145 больных СД 2-го типа с избыточной массой тела или ожирением [34]. Несмотря на значительное снижение массы тела через 1 год (–8,6%) в группе интенсивной физической нагрузки по сравнению с контрольной

группой (–0,7%), улучшение физической формы и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), интенсивное вмешательство в образ жизни не улучшило исходы ССЗ в течение 9,6 года (отношение рисков, OR 0,95 при 95% ДИ от 0,83 до 1,09). В то же время в ряде исследований отмечено значительное сокращение частоты развития ССО у пациентов, снизивших массу тела на 10% и более в течение первого года (отношение рисков 0,79 при 95% ДИ от 0,64 до 0,98; $p=0,034$) по сравнению с пациентами со стабильной массой тела или ее увеличением [35]. Эти результаты подчеркивают сложность в проведении исследований по оценке эффективности изменения образа жизни, которые во многом зависят от мотивации участников исследования, но, по-видимому, метаболически вызванная дисфункция ЛЖ может быть улучшена за счет снижения избыточной массы тела.

2. Гликемический контроль.

Различные исследования продемонстрировали снижение частоты развития ИМ (но не сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализации при СН) при усилении гликемического контроля [36]. В различных руководствах указываются индивидуализированные целевые уровни HbA_{1c} , которые зависят от возраста, длительности СД и СН. В настоящее время большее внимание уделяется лекарственным препаратам для лечения СД при СН [37].

3. Метформин.

Наиболее широко распространенный препарат для лечения СД: только за последние 10 лет 29 145 статей из базы данных PubMed посвящены этому препарату. Он

Для Ваших пациентов с СД2 и ССЗ[†], особенно с ИБС¹, которые находятся на терапии **МЕТФОРМИНОМ**²

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти в дополнение к стандартной терапии^{3,5,6}

[†]Сердечно-сосудистые заболевания включают ИБС, заболевания периферических артерий, ИМ или инсульт в анамнезе.

⁵OR=0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) p<0,001

⁶Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®], ЛП-002735. 2. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85. 3. Zimman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС[®].

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BX12. **Показания к применению.** Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. **Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата.** При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. **Особые группы пациентов.** Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. **Частые.** Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** учащенное мочеиспускание. **Общие расстройства:** жажда. **Нечастые.** Сосудистые нарушения: гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** дисурия. **Особые указания.** Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 325 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com
www.boehringer-ingenheim.com

Информация для специалистов здравоохранения
PC-RU-100006, июль 2018

 **Boehringer
Ingelheim**

Джардинс[®]
(эмпаглифлозин)

ингибирует окисление субстратов митохондриальной дыхательной цепи I, следствием чего является снижение продукции АТФ и накопление АДФ и АМФ, что приводит к активации АМФ-зависимой киназы (АМФК), контролирующей энергетический обмен клетки [38]. В экспериментальных исследованиях установлено, что метформин улучшает функцию кардиомиоцитов путем опосредованной АМФК регуляции аутофагии, устраняет нарушения релаксации через зависимые от тирозинкиназы изменения захвата кальция, уменьшает постинфарктное ремоделирование, замедляя развитие СН, и в целом улучшает структуру и функцию миокарда [38]. Исследования показали снижение смертности у пациентов с СН, получавших лечение метформином [39, 40]. Это привело к тому, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) устранило застойную СН как противопоказание к применению метформина в 2006 г. [37]. В клинических рекомендациях диабетических ассоциаций США и Канады, Европейского кардиологического общества метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с СН и СД. В стандартах Американской диабетической ассоциации (2018) подчеркивается, что у пациентов с СД 2-го типа и установленным атеросклеротическим ССЗ, не достигших гликемических целей с помощью изменения образа жизни и метформина, следует рассмотреть назначение препарата, доказанно снижающего риск развития тяжелых ССО и сердечно-сосудистую смертность (в настоящее время это эмпаглифлозин и лираглутид).

Недавний мета-анализ 17 исследований метформина показал снижение смертности от всех причин и числа случаев повторной госпитализации при СН у пациентов с хроническими заболеваниями почек или застойной СН. Тем не менее не выявлено уменьшения числа случаев СН при лечении метформином [41, 42].

4. Препараты сульфонилмочевины/инсулин.

Препараты сульфонилмочевины по механизму действия являются блокаторами K_{ATP} -каналов. Имеются ограниченные данные об использовании сульфонилмочевины или инсулина при СН. Проведенный в 2015 г. анализ побочных эффектов и неблагоприятных исходов (смертность от всех причин, ишемический инсульт и ИМ, госпитализация при СН и гипогликемия) 10 089 пациентов с СД, получавших в дополнение к метформину ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) или препараты сульфонилмочевины, показал, что применение ингибиторов DPP-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины было связано с более низким риском смерти от всех причин, частоты развития ССО, ишемического инсульта и гипогликемии [43]. Анализ данных 127 555 пациентов с СД 2-го типа показал, что при использовании препаратов сульфонилмочевины

чаще отмечались госпитализации по поводу СН по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы DPP-4 [44].

Тактика снижения уровня глюкозы с использованием либо инсулина (сульфонилмочевина или инсулин) или за счет повышения чувствительности к инсулину (метформин или тиазолидиндион) показала отсутствие различий по частоте развития СН, смертельных исходов, ИМ или инсульта (срок наблюдения в среднем составил 5,3 года) [45, 46]. Однако исследования американских ученых продемонстрировали ухудшение прогноза пациентов с СД и СН [47, 48]. Исследование безопасности разных доз инсулина опубликовано в 2017 г. и включало 6 072 пациентов, которым назначался инсулин в дозах 25–100 ед. в день. Статистически значимых различий по частоте развития СН не обнаружено [48].

5. Тиазолидиндионы (глитазоны).

Эти препараты обладают потенциалом удерживания жидкости, что приводит к увеличению числа случаев СН. Тиазолидиндионы не рекомендуются пациентам с симптоматической СН, и начало терапии противопоказано пациентам с установленной СН III–IV функционального класса по NYHA [49].

6. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (DPP-4).

Исследования безопасности этих лекарственных средств (оценка сосудистых исходов саксаглиптина, алоглиптина и ситаглиптина) продемонстрировали безопасность, хотя ни одно из этих веществ не оказалось лучше плацебо в дополнение к стандартной помощи, в то же время при применении саксаглиптина и алоглиптина отмечалась более низкая частота госпитализаций [50–52]. В исследовании EXAMINE были рандомизированы 5 380 пациентов с СД 2-го типа, принимающие алоглиптин или плацебо в течение 15–90 дней после ОКС. Оценивались смертность и частота развития нефатальных СО (ИМ, инсульт, госпитализация по поводу СН и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии). Показано, что риск смерти от ССЗ был одинаковым в группах алоглиптина и плацебо [53]. В исследовании SAVOR-TIMI-53 (16 492 пациента с СД 2-го типа, HbA_{1c} 6,5–12%, в течение 6 мес до рандомизации) с ССЗ в анамнезе или мультифокальным атеросклерозом, принимающие саксаглиптин или плацебо в дополнение к обычной терапии, продемонстрировано, что саксаглиптин не увеличивает, но и не уменьшает риск развития летального исхода. В группе саксаглиптина достоверно большее число больных были госпитализированы из-за прогрессирования симптомов [54].

Ретроспективный анализ данных о больных, получавших лечение ингибиторами DPP-4, показал, что такое лечение связано с уменьшением смертности как от ССЗ,

так и от всех причин [55], а результаты исследования саксаглиптина и ситаглиптина показали более низкий риск госпитализации при СН при лечении ингибитором DPP-4 по сравнению с пиоглитазоном, сульфонилмочевинной или инсулином [56].

7. Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа.

Агонисты глюкагоноподобного пептида можно разделить на вещества короткого и длительного действия. Агонисты короткого действия более эффективно снижают уровень глюкозы и слабо влияют на массу тела, тогда как вещества длительного действия в основном нацелены на нормализацию концентрации уровня глюкозы натощак и более эффективно вызывают потерю массы тела [57, 58]. Из препаратов этой группы ликсисенатид короткого действия оказался безопасным, но не превосходил плацебо, а лираглутид длительного действия значительно снижал риск развития ССО у пациентов с высоким риском развития СД [59]. Исследования с участием 9 340 больных СД 2-го типа с ССЗ в анамнезе или ХСН были проведены для оценки нежелательных явлений. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие лираглутид 1,8 мг (максимально допустимая доза) или плацебо. Медиана наблюдения составила 3,8 года. Смертность от ССЗ, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт наблюдались у 13% больных, получавших лираглутид, против 14,9%, получавших плацебо (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,78 до 0,97). Смертность от ССЗ и от любой причины была также ниже в группе лираглутида. Частота развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и госпитализации при СН существенно не уменьшалась. В оценке функции почек показатели в группе, получавшей лираглутид, были лучше, чем в группе плацебо (отношение риска 0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,92). Это улучшение было в основном обусловлено более низкой частотой возникновения стойкой макроальбуминурии у пациентов при лечении лираглутидом (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,60 до 0,91), тогда как показатели других побочных реакций почек были одинаковыми в обеих группах [60].

В исследовании GLP-1 для лечения СН (FIGHT) лираглутид не улучшал функцию сердца у 300 пациентов с прогрессирующей СН (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$: у 29% ХСН II ФК по NYHA и у 68% ХСН III–IV ФК по NYHA, 60% с СД) [61]. Альбиглутид не улучшал ФВ ЛЖ у пациентов с СН II–III ФК по NYHA без СД (ФВ ЛЖ $< 40\%$), не изменяя показатели 6-минутного теста с ходьбой, поглощение глюкозы миокардом или потребление кислорода миокардом [61, 62].

8. Ингибиторы SGLT2.

Ингибиторы SGLT2 представляют собой новый класс антидиабетических препаратов, которые блокиру-

ют рецептор SGLT2 в проксимальных канальцах почек, что приводит к увеличению экскреции глюкозы в моче вместе с натрием. Первое опубликованное исследование по изучению исходов ССЗ для оценки влияния ингибитора SGLT2 было проведено у пациентов с СД (EMPA-REG OUTCOME). Исследование, проведенное у 7 020 пациентов с СД 2-го типа и предшествующим ССЗ, показало статистически значимое снижение частоты развития комбинированной конечной точки, включающей смерть от ССЗ, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ; значительное снижение на 38% риска сердечно-сосудистой смерти, а также значительное (32%) относительное снижение риска смерти от всех причин [63, 64].

Было обнаружено, что ингибирование SGLT2 увеличивает концентрацию циркулирующих кетоновых тел, а это может стать альтернативным источником энергии для диабетического сердца при резистентности к инсулину. Кроме того, возможны и другие потенциальные механизмы воздействия препарата, такие как снижение массы тела, АД, уровня натрия, окислительного стресса, а также симпатической активации [65].

В настоящее время данные об оценке исходов ССЗ для класса ингибиторов SGLT2 доступны для эмпаглифлозина и канаглифлозина. Эмпаглифлозин является единственным ингибитором SGLT-2, для которого доказано снижение сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2-го типа. Он также эффективен в комбинации со стандартной терапией ССЗ у пациентов с СН и СД 2-го типа для снижения сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализации. Для других ингибиторов SGLT2 – дапаглифлозина и эртуглифлозина – доказательных исследований пока недостаточно. Потенциальные механизмы снижения риска развития ССО у эмпаглифлозина включают комбинированное снижение АД, массы тела (включая висцеральное ожирение), альбуминурии, уровня глюкозы, жесткости артериальной стенки, активации симпатической части вегетативной нервной системы, окислительного стресса, концентрации мочевой кислоты и улучшение функции сердца [66]. Эмпаглифлозин – специфический ингибитор SGLT2, является представителем нового перспективного класса препаратов, снижающих уровень глюкозы, независимо от инсулина. В дополнение к его хорошо доказанному гликемическому эффекту достаточные данные свидетельствуют о кардиозащитном потенциале. Эмпаглифлозин способен улучшать микрососудистую перфузию миокарда, активность eNOS, эндотелийзависимую релаксацию. Эмпаглифлозин может оказывать благоприятное действие за счет ингибирования индуцированного СД деления митохондрий зависимым от 5'AMF-активируемой протеинкиназы (AMФК) образом. С одной стороны, индуцированное этим препаратом действие может замедлить старение эндотелиальных клеток путем подавле-

ния окислительного стресса, что приводит к улучшению их жизнеспособности и барьерной функции. С другой стороны, индуцированная эмпаглифлозином миграция эндотелия в результате гомеостаза F-актина может способствовать ангиогенезу [66]. При прогрессировании СД повреждение эндотелия обнаруживается на ранней стадии. Благодаря этим механизмам эмпаглифлозин улучшает кровоснабжение миокарда. Значительные данные свидетельствуют о способности эмпаглифлозина снижать систолическое АД за счет облегчения осмотического диуреза, влияния на микрососудистую диастолическую реакцию путем стимулирования фосфорилирования eNOS, на ремоделирование сосудов, снижение уровня воспалительных белков, уменьшения синтеза коллагена [66].

Таким образом, показано, что эмпаглифлозин может снизить риск развития ССО у пациентов с СД, поэтому этот препарат является перспективным для лечения пациентов с СД и микрососудистой дисфункцией сердца; этот препарат можно рассматривать как препарат защиты микрососудистого русла сердца для поддержания его функции и структуры кровообращения при гипергликемии [66]. В 2017 г. эмпаглифлозин был включен в Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» для лечения больных СД 2-го типа и ХСН [67].

В 2017 г. закончено исследование CANVAS с оценкой сердечно-сосудистых исходов у пациентов, принимающих

канаглифлозин, по сравнению с плацебо. Канаглифлозин уменьшал комбинированный показатель (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ) на 14% (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,75 до 0,97) [68], при этом терапия канаглифлозином по сравнению с терапией плацебо сопровождалась повышением риска ампутаций нижних конечностей [69].

Заключение

Для пациентов с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью могут быть эффективными препараты ингибирования SGLT2, в первую очередь эмпаглифлозин, положительные кардиальные эффекты которого доказаны. Кроме того, хороших результатов можно достичь с помощью изменения образа жизни; при этом снижение массы тела, уменьшение поступления избытка энергии извне благотворно влияют на функцию миокарда у пациентов с ожирением с сахарным диабетом и без него. Кроме того, есть данные о положительных эффектах метформина, который снижает доступность энергетического субстрата за счет уменьшения объема эндогенной глюкозы при сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Терапия, как фармакологическая, так и нефармакологическая, должна быть направлена на предотвращение как сердечной недостаточности, так и сахарного диабета, на снижение их совокупного воздействия на заболеваемость и смертность среди населения.

Сведения об авторах:

Обрезан А.Г. - д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», гл. врач ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия.

Куликов Н.В. - ординатор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: obrezan1@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Куликов Н.В. - к.м.н., ординатор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

E-mail: kulikov.med@yandex.ru

Information about the authors:

St.-Petersburg State University, Hospital Therapy Department, International Medical Center «SOGAZ», St.-Petersburg, Russia

Obrezan Andrey G. – MD, PhD, SciD, professor.

E-mail: obrezan1@yandex.ru

St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

Hospital Therapy Department

Kulilov Nicolay V. – MD.

E-mail: kulikov.med@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akimov A. G., Obrezan A. G. Treatment of chronic heart failure: modern Russian and international recommendations. St. Petersburg 2010, 360 p. Russian (Акимов А. Г., Обрезан А. Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации. Санкт-Петербург, 2010, 360 с.).
2. Mamedov M. N., Mardanov B. U., Dudinskaya E. N. Heart failure patients with diabetes: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Fond "Kardioprogress"; 2015, 106 p. Russian (Мамедов М. Н.,

- Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. М.: Фонд «Кардиопрогресс»; 2015, 106 с.).
3. Obrezan A. G., Bitsadze R. M. Structure of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy as a special condition of the myocardium. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* 2008;2:47–53. Russian (Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2008;2:47–53).
 4. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34(1):29–34. PMID: 4835750
 5. Thrainsdottir I. S., Aspelund T., Thorgeirsson G. et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616; PMID: 15735197.
 6. Smaradottir M. I., Ritsinger V., Gyberg V. et al. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14(2):69–76. DOI: 10.1177/1479164116664490.
 7. Lee A. K., Warren B., Lee C. J. et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(1):104–111 DOI: 10.2337/dc17-1669.
 8. Bitsadze R. M., Dorofeykov V. V., Obrezan A. G. Metabolic features of cardiovascular pathology in patients with type 2 diabetes. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina* 2009;1:3–10. Russian (Бицадзе Р.М., Дорофейков В.В., Обрезан А.Г. Метаболические особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2009;1:3–10).
 9. Kosarev M. M., Obrezan A. G., Strelnikov A. A., Guryanova A. V. Modern principles of diagnosis of chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina* 2011;89(4):8–13. Russian (Косарев М.М., Обрезан А.Г., Стрельников А.А., Гурьянова А.В. Современные принципы диагностики хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина* 2011;89(4):8–13).
 10. Duprez D. A., Gross M. D., Kizer J. R. et al. Predictive Value of Collagen Biomarkers for Heart Failure With and Without Preserved Ejection Fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc* 2018;7(5). pii: e007885. DOI: 10.1161/JAHA.117.007885.
 11. World Health Organization. Global report on diabetes. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2016 ISBN 9789241565257 (NLM classification: WK 810).
 12. The general morbidity of the adult population of Russia in 2016. Statistical materials. Part IV. Moscow. 2017, 160 p. Russian (Общая заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва. 2017, 160 стр.) <http://mednet.ru/>.
 13. Medico-demographic indicators of the Russian Federation in 2016 year. Stat. reference book/Ministry of Health of Russia. M., 2017; 254 p. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году. Стат. справочник/Минздрав России. М., 2017; 254 с. <http://mednet.ru/>).
 14. Matsue Y., Suzuki M., Nakamura Abe M. et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J* 2011;75:2833–2839. PMID: 22008319
 15. Lawson C. A., Jones P. W., Teece L. et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail* 2018;6(1):18–26. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.020.
 16. Sokoreli I., Pauws S. C., Steyerberg E. W. et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail* 2018;20(4):689–696. DOI: 10.1002/ehf.1112.
 17. Cunha F. M., Pereira J., Ribeiro A. et al. Age affects the prognostic impact of diabetes in chronic heart failure. *Acta Diabetol* 2018;55(3):271–278. DOI: 10.1007/s00592-017-1092-9.
 18. Bjorck L. M., Lanitis M., Lappas G. et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation* 2012;125: AP208 (Abstract) http://circ.ahajournals.org/content/125/Suppl_10/AP208.
 19. MacDonald M. R., Petrie M. C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–138 DOI: 10.1093/eurheartj/ehn153.
 20. Levelt E., Mahmood M., Piechnik S. K. et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65:44–52 DOI: 10.2337/db15-0627.
 21. Levelt E., Pavlides M., Banerjee R. et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:53–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.597.
 22. Shimizu I., Minamino T., Toko H. et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest* 2010;120(5):1506–1514. DOI: 10.1172/JCI40096.
 23. Levelt E., Rodgers C. T., Clarke W. T. et al. Cardiac energetics, oxygenation, and perfusion during increased workload in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2016;37:3461–3469 DOI: 10.1093/eurheartj/ehv442.
 24. Falcão-Pires I., Hamdani N., Borbély A. et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151–1159. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025270.
 25. Bonapace S., Valbusa F., Bertolini L. et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31:413–418. DOI: 10.1016/j.jdiacom.2016.10.032.
 26. Montaigne D., Marechal X., Coisne A. et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation* 2014;130(7):554–564. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008476.
 27. Glass C. K., Olefsky J. M. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012;15:635–645. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.001.
 28. Rijzewijk L. J., Jonker J. T., van der Meer R. W. et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:225–233. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.049.
 29. Liesa M., Shiriha O. S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab* 2013;17(4):491–506. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.002.
 30. Shah M. S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016;118:1808–1829. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923.
 31. Bedi K. C. Jr., Snyder N. W., Brandimarto J. et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation* 2016;133:706–716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
 32. Aubert G., Martin O. J., Horton J. L. et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation* 2016;133:698–705. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355.
 33. 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. *Card Fail Rev* 2015; (1):8–10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8.
 34. Look AHEAD Research Group, Wing R. R., Bolin P., Brancati F. L. et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention

- in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914.
35. LookAHEAD Research Group, Gregg E. W., Jakicic J. M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913–921. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
 36. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi 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.
 37. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *AJMP* 2017;130(6):S40–S50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
 38. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J* 2015;471:307–322. DOI: 10.1042/BJ20150497.
 39. Sharma D. C., Asirvatham A., Singh P. Dose Modification of Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21(4):618–629. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_442_16.
 40. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B. et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:53–58. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.
 41. Crowley M. J., Diamantidis C. J., McDuffie J. R. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191–200. DOI: 10.7326/M16-1901.
 42. Boussageon R., Supper I., Bejan-Angoulvant T. et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001204.
 43. Ou S. M., Shih C. J., Chao P. W. et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2015;163(9):663–672. DOI: 10.7326/M15-0308.
 44. Fadini G. P., Avogaro A., Esposti L. D. et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 2015;36:2454–2462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv301.
 45. BARI 2D Study Group, Frye R. L., August P., Brooks M. M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
 46. Nassif M., Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018;15(5):282–291. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.211.
 47. Smooke S., Horwich T. B., Fonarow G. C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149(1):168–174. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.07.005.
 48. Gamble J. M., Chibrikov E., Twells L. K. et al. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:43–45. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30316-3.
 49. Hernandez A. V., 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. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000.
 50. Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
 51. White W. B., Cannon C. P., Heller S. R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
 52. Green J. B., Bethel M. A., Armstrong P. W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
 53. Špinar J., Špinarová L., Vitovec J. The TECOS, EXAMINE and SAVOR studies—how do they differ and what are their outcomes? *Vnitr Lek* 2015;61(11):976–983. PMID: 26652787.
 54. Bergmark B. A., Scirica B. M., Steg P. G. et al. SAVOR-TIMI 53 Investigators. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2018; Jan 31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx809.
 55. Sato A., Yoshihisa A., Kanno Y. et al. Associations of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with mortality in hospitalized heart failure patients with diabetes mellitus. *ESC Heart Fail* 2016;3:77–85. DOI: 10.1002/ehf2.12079.
 56. Toh S., Hampp C., Reichman M. E. et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164:705–714. DOI: 10.7326/M15-2568.
 57. Meier J. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728–742. DOI: 10.1038/nrendo.2012.140.
 58. Lupsa B. C., Inzucchi S. E. Diabetes medications and cardiovascular disease: at long last progress. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(2):87–93. DOI: 10.1097/MED.0000000000000400.
 59. Pfeffer M. A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
 60. Guthrie R. Practice pearl: liraglutide and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2018; Jan 25:1–5. DOI: 10.1080/00325481.2018.1430446.
 61. Margulies K. B., Hernandez A. F., Redfield M. M. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500–508. DOI: 10.1001/jama.2016.10260.
 62. Lepore J. J., Olson E., Demopoulos L. et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:559–566. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.01.008.
 63. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
 64. Wanner C., Lachin J. M., Inzucchi S. E. et al. EMPA-REG OUTCOME Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;137(2):119–129. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028268.
 65. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1108–1114. DOI: 10.2337/dci16-0033.
 66. Low Wang C., Hess C. N., Hiatt W. R., Goldfine A. B. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016;133(24):2459–2502. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022194.
 67. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus/Ed. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 8th issue, Moscow: UE PRINT; 2017; 112 p. Russian. (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск, М.: УП ПРИНТ; 2017; 112 с.). DOI: 10.14341/DM20171S8.
 68. Doggrel S. A. Cardiovascular outcomes with canagliflozin – is it on the CANVAS? *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(2):163–166. DOI: 10.1080/14656566.2017.1418855.
 69. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 2017;377(7):644–657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

Поступила 12.04.18 (Received 12.04.18)