

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.379-008.64+616.12-008

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – «НЕСЛАДКАЯ ПАРОЧКА» (ОБЗОР)

И.Г. Починка,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

*Починка Илья Григорьевич – e-mail: Pochinka4@yandex.ru*

Дата поступления  
25.07.2017

Данный обзор освещает вопросы эпидемиологии, прогноза, патогенетических механизмов и современного лечения сочетания хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая кардиомиопатия.

This review is devoted to the issues of epidemiology, prognosis, pathogenetic mechanisms and current management of a combination of chronic heart failure and type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, heart failure, diabetic cardiomyopathy.

### «Беда не ходит одна» Русская пословица

Зоркому врачебному взгляду привычен типичный портрет пациента: женщина около 70 лет с избыточным весом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающая одышкой и отечным синдромом, такая больная – частый гость амбулаторных консультаций и приемных отделений стационаров. Изучение сахарного диабета в сочетании с сердечной недостаточностью уже давно стало классической темой внутренней патологии, различным аспектам этого вопроса посвящено немало оригинальных работ и обзоров за последние десятилетия. Периодически интерес к этой области возрастает по мере накопления новых данных. Следует отметить существенный прогресс в лечении сахарного диабета в последние годы: появляются новые группы сахароснижающих препаратов и шире применяется помповая инсулинотерапия. Особое значение приобретают сведения о кардиоваскулярной безопасности антидиабетических препаратов. Кроме того, повысилась доступность средств самоконтроля гликемии и изменились представления о целевых значениях гликемии у больных высокого кардиоваскулярного риска. Также развиваются и подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: значительно шире применяется эндоваскулярная коронарная реваскуляризация, появляются новые вмешательства на клапанах сердца, при нарушениях ритма все чаще используются абляция и им-

плантируемые устройства, популяция пациентов с сердечной недостаточностью становится старше. Непрерывно меняющийся профиль больных с обсуждаемой патологией превращает сочетание сахарного диабета и сердечной недостаточности в «вечнозеленую тему» внутренней медицины. Данный обзор посвящен текущему положению вещей в данном вопросе.

### Эпидемиология

#### Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД)

Эпидемиологические исследования и регистры (таблица 1) демонстрируют повышенный в 1,7–3,3 раза риск развития новых случаев ХСН при наличии СД.

Взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и риском развития новых случаев ХСН у больных без ИБС носит линейный характер (рис. 1).

#### Риск развития СД у больных с ХСН

В клинических исследованиях с участием больных с ХСН выявляется повышенный в 1,5–2,0 раза риск развития новых случаев СД (рис. 2). Механизмы, объясняющие повышение частоты развития СД при наличии ХСН, не вполне изучены. Предполагается роль нейрогормональной активации в развитии характерной для ХСН инсулин-резистентности.

#### Распространенность ХСН среди больных СД

По данным эпидемиологических и регистровых исследований распространенность клинически выраженной ХСН в популяции пациентов с СД приблизительно 2,5 раза выше, чем в общей популяции взрослого населения (рис. 3).

Распространенность СД среди больных с ХСН

Распространенность сахарного диабета при ХСН выше, чем в общей популяции, она варьирует в широких пределах – от 12 до 40% – в зависимости от изучаемой популяции [14]. Причем распространенность СД среди госпитализированных по поводу острой декомпенсации ХСН (ОД-ХСН) существенно выше, чем среди пациентов с ХСН на амбулаторных приемах (рис. 4).

Влияние СД на частоту госпитализаций, обусловленных ХСН

Регистровые и клинические исследования показывают, что пациенты с ХСН, страдающие СД, существенно чаще нуждаются в госпитализациях по поводу ХСН. Данные о сравнительной частоте госпитализаций по поводу ХСН, выявленные в клинических исследованиях SAVE, VALIANT и SHARM program, представлены на рис. 5. Повышенная потребность в госпитализациях определила необходимость ввести случаи госпитализации по поводу ХСН в состав комбинированной конечной точки наряду с сердечно-сосудистой смертью при оценке кардиоваскулярной безопасности антидиабетических средств.

Влияние СД на летальность при ХСН

Эпидемиологические исследования наряду с клиническими демонстрируют увеличение смертности больных с ХСН при наличии СД (таблица 2).

Из таблицы видно, что значение отношения рисков варьирует в пределах от 1,3 до 3,19. В мета-анализе 31 исследования, включающего более 41 тыс. пациентов с ХСН, отношение рисков (HR) при наличии СД оценено на уровне 1,4 (95% ДИ 1,41–1,62) [25]. Также было выявлено, что значение HR зависит от времени наблюдения за когортой: максимальное значение (1,7) характерно для госпитализации по поводу ХСН, в течение 18 месяцев наблюдения отношение рисков снижается до 1,4, в течение 5 лет – до 1,3 [15]. На рисунке 6 представлено типичное расхождение кривых выживаемости больных с ХСН в зависимости от наличия ХСН.

**Портрет пациента с ХСН в сочетании СД**

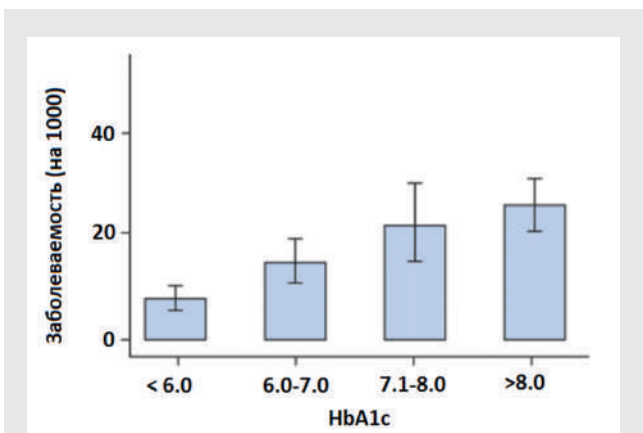
Возраст больных с сочетанием ХСН и СД в российском популяционном исследовании «ЭПОХА-ХСН» составил 66,0±10,4 года (без СД – 62,7±12,0 лет) [16], в когорте госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН возраст несколько выше: с СД – 70±9 лет, без СД – 68±12 лет [15]. У женщин риск развития ХСН при наличии СД в два раза выше, чем у мужчин (см. строчку исследования Framingham в таблице 1). Половое соотношение определяется возрастом: в интервале 40–50 лет преобладают мужчины, в интервале 60–70 лет – женщины [16], в общей популяции больных с ХСН в сочетании с СД преобладают женщины (66% по данным регистра [15]). В когорте госпитализированных

**ТАБЛИЦА 1.**

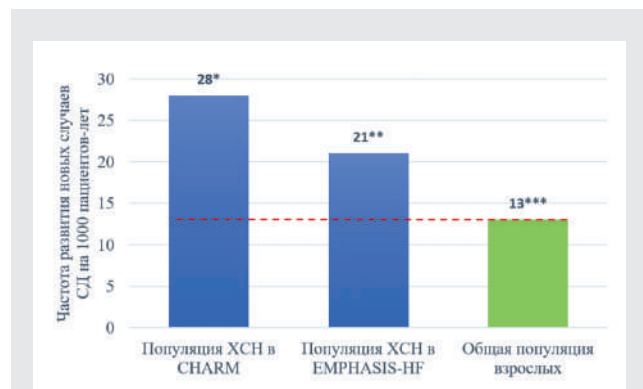
*Риск развития ХСН при наличии СД в эпидемиологических исследованиях и регистрах*

Исследование	Популяция	Время наблюдения (годы)	Увеличение риска развития ХСН при наличии СД в многофакторном анализе
Framingham [1]	5209	20	RR 1,82 (мужчины), RR 3,75 (женщины)
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [2]	6814 лиц без симптомных ССЗ	4	HR 1,99 (95% ДИ 1,08–3,68)
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [3]	13643 лиц	19	RR 1,85 (95% ДИ 1,51–2,28)
Goyal A. et al. [4]	359 947	6	HR 1,71 (мужчины), HR 2,03 (женщины)
Nichols G.A. et al. [5]	8231	6	RR 2,5 (95% ДИ 2,3–2,7)
Cardiovascular Health Study [6]	5888 лиц старше 65 лет	5,5	RR 1,74 (95% ДИ 1,38–2,19)
Heart and Soul study [7]	839 лиц с ХИБС	4,1	HR 3,34 (95% ДИ 1,65–6,76)

**Примечание:** RR – относительный риск, HR – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца.



**РИС. 1.**  
*Частота случаев развития ХСН в зависимости от НbA1c (Pazin-Filho A et al., 2008) [8].*



**РИС. 2.**  
*Частота развития новых случаев СД среди больных ХСН и общей популяции взрослых (\*D. Preiss et al., 2009 [9], \*\*D. Preiss et al., 2012 [10], \*\*\*Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends, 2012 [11]).*

пациентов с ХСН и СД часто встречается артериальная гипертензия (89%), перенесенный инфаркт миокарда (45%) и перенесенный инсульт (19%), ожирение (50%), фибрилляция предсердий (37%) [15]. Максимальное количество пациентов имеет II и III функциональный класс ХСН [16]. Около трети больных получают инсулинотерапию [15].

### Патогенетические основы неблагоприятного влияния СД на течение ХСН

Изучение механизмов реализации неблагоприятного влияния СД на течение ХСН является актуальным вопросом с точки зрения поиска новых терапевтических целей. Ясно, что диабет-ассоциированное поражение сердца является многофакторным. При всей очевидности связи между СД, артериальной гипертензией и патологией коронарных артерий имеются эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства наличия дополнительных механизмов развития ХСН при СД. Совокупность изменений сердца при СД, независимых от ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, принято называть термином «диабетическая кардиомиопатия». Описаны морфологические и структурные изменения, типичные для данного синдрома, они включают повышение массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины стенок и объемов камер, миокардиальный фиброз, внутриклеточ-

ное накопление липидов. Функциональные изменения включают нарушение диастолической функции левого желудочка, нарушение систолической функции и снижение эластичности желудочка [25]. Имеется представление о стадийности развития диабетической кардиомиопатии (таблица 3).

Концепция диабетической кардиомиопатии зиждется на наличии комплекса диабет-ассоциированных факторов, ведущих к изменениям на молекулярном и клеточном уровнях. Накапливаясь, эти изменения приводят к структурным и функциональным нарушениям сердца, которые в конечном счете манифестируют развитием ХСН. Метаболические нарушения, внутриклеточные молекулярные механизмы и функциональные нарушения, приводящие к развитию диабетической кардиомиопатии, подытожены на рис. 7.

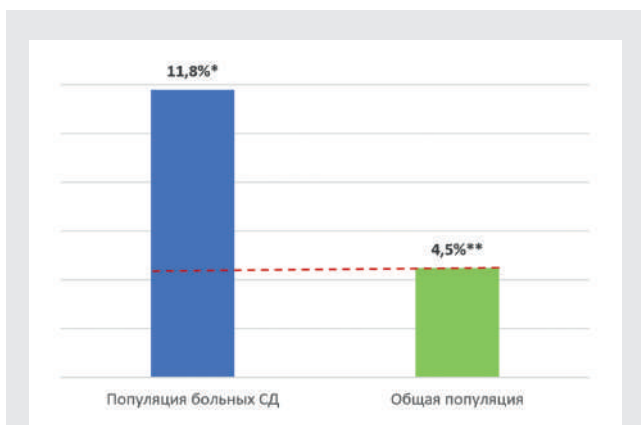
Наряду с непосредственным прямым воздействием СД на кардиомиоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки на течение ХСН могут оказывать влияние специфические хронические диабетические осложнения. Так, было показано, что диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия является фактором прогрессирования ХСН, наличие автономной нейропатии приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, ухудшению клинического состояния больных и морфофункциональных параметров сердца [28]. Другим осложнением, претендующим на

**ТАБЛИЦА 2.**

**Влияние СД на риск смерти больных с ХСН по данным популяционных и клинических исследований**

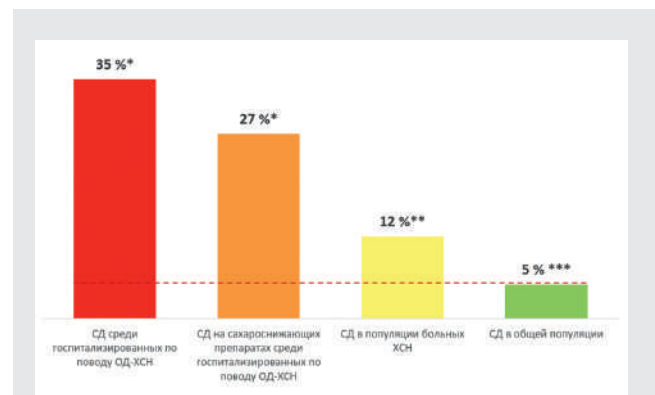
	Исследования	Размер выборки	Риск смерти при наличии СД по сравнению с лицами без СД
Популяционные исследования	Rotterdam [18]	5540	HR 3,19 (95% ДИ 1,80–5,65)
	Olmsted Country [19]	665	RR 1,33 (95% ДИ 1,07–1,66)
	United Kingdom [20]	1091	HR 1,72 (95% ДИ 1,29–2,28)
Клинические исследования	DIAMOND [21]	5491	RR 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8)
	VALLIANT [22]	14 703	HR 1,43 (95% ДИ 1,29–1,59)
	CHARM [23]	7500	HR 1,60 (95% ДИ 1,34–1,68) /без инсулина HR 1,80 (95% ДИ 1,56–2,08) /с инсулином
	I-PRESERVE [24]	4128	HR 1,43 (95% ДИ 1,2–1,6)

**Примечание:** RR – относительный риск, HR – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.



**РИС. 3.**

**Распространенность ХСН среди больных СД и в общей популяции** (\*G.A. Nichols et al., 2001 [12], \*\*Агеев Ф.Т. и соавт., 2006 [13]).



**РИС. 4.**

**Распространенность сахарного диабета в различных популяциях больных ХСН и в общей популяции** (\*Починка И.Г. и соавт., 2017 [15], \*\*Фомин И.В. и соавт., 2012 [16], \*\*\* Дедов И.И. и соавт., 2016 [17]).

ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСН, является диабетическая нефропатия [29]. Микроальбуминурия сопровождается 3,7-кратным увеличением риска госпитализации по поводу ХСН у больных СД [30]. Имеется прямая зависимость между степенью протеинурии и развитием ХСН [31]. Также известна обратная зависимость между скоростью клубочковой фильтрации и развитием ХСН у больных СД [32].

**Лечение больных с сочетанием ХСН и СД**

В изложении ведения больных с сочетанием ХСН и СД уместно выделить несколько вопросов: 1) каков оптимальный уровень гликемии у больных СД при наличии ХСН, 2) особенности использования и оптимальный выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа при наличии ХСН, 3) влияние лечения диабетических осложнений на течение ХСН, 4) особенности лечения ХСН у больных СД.

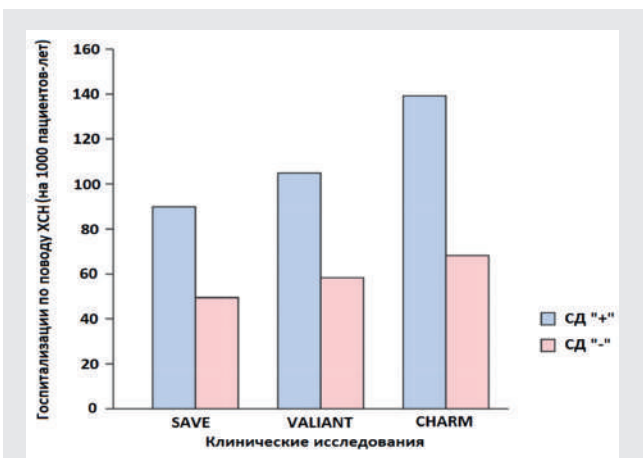
Оптимальный уровень гликемии у больных СД при наличии ХСН

У больных с ХСН в сочетании с СД имеется парадоксальная на первый взгляд U-образная зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском смерти. Обсуждаемый характер зависимости выявлялся в целом ряде работ,

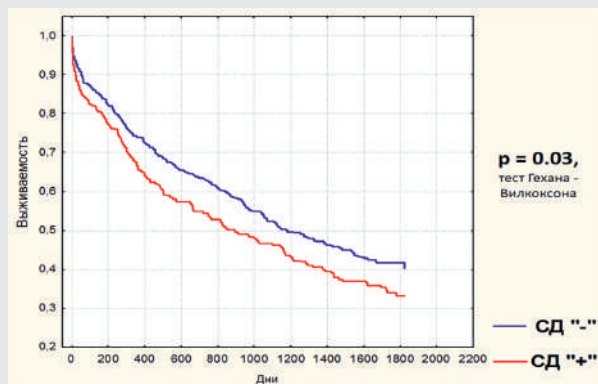
выполненных на различных когортах [33, 34, 35]. Пример U-образной кривой представлен на рисунке 8.

На рисунке видно, что оптимальный уровень HbA1c находится в пределах 7–8 ммоль/л. Обратим внимание на левое колено U-образной кривой. Следует отметить, что группа больных с низким уровнем гликированного гемоглобина гетерогенна, она включает не только хорошо компенсированных больных СД, но и пациентов с коморбидными заболеваниями, которые приводят к снижению гликемии и характеризуются неблагоприятным прогнозом. К таким состояниям относятся онкологические заболевания в терминальной стадии, выраженная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, кахексия любого генеза. Таким образом, у части больных из «левого колена» низкая гликемия не столько качество управления диабетом, сколько тяжесть общего состояния. Поэтому искусственно повышать гликемию у хорошо компенсированных пациентов без коморбидных состояний, разумеется, не следует.

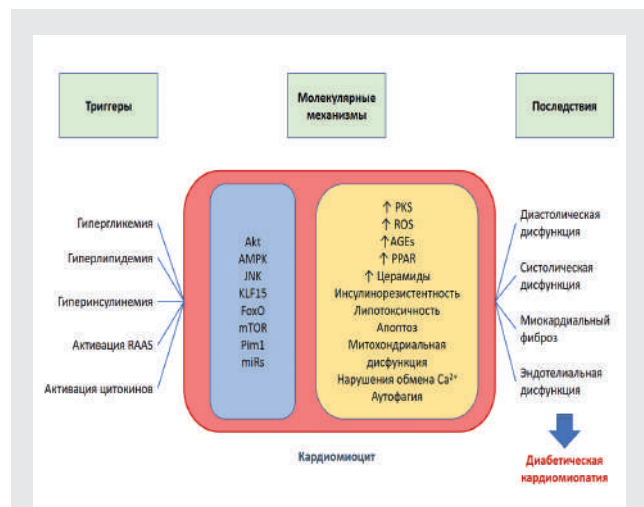
Теперь рассмотрим правое колено U-образной кривой. Очевидна прямая связь между нарастающим уровнем HbA1c и риском смертельного исхода. Проведенные исследования, включающие пациентов с исходно высоким



**РИС. 5.** Расчетная частота госпитализаций больных с ХСН в зависимости от наличия СД по данным клинических исследований (Nasir S., Aguilar D., 2012) [18].



**РИС. 6.** Кривые выживаемости Каплана-Мейера у больных ХСН в зависимости от наличия СД (когорта 735 больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН) [15].



**РИС. 7.** Молекулярные механизмы развития диабетической кардиомиопатии (Battiprolu PK и соавт.) [27].  
**RAAS** – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (renin angiotensin aldosterone system),  
**Akt** – гены, кодирующие семейство протеинкиназ B,  
**AMPK** – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP activated protein kinase),  
**JNK** – стресс-активируемые протеинкиназы (c-Jun N-terminal kinases),  
**KLF15** – Kruppel-подобный фактор 15 (Kr ppe1-like factor 15),  
**FoxO** – транскрипционные факторы (forkhead box protein O),  
**mTOR** – протеинкиназа серин-треониновой специфичности, «мишень для рапамицина у млекопитающих» (mammalian target of rapamycin),  
**Pim1** – протоонкогенная серин-треониновая протеинкиназа (Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase),  
**miRs** – малые некодирующие молекулы РНК (micro-RNA),  
**PKC** – протеинкиназы C (protein kinase C),  
**ROS** – активные формы кислорода (reactive oxygen species),  
**AGEs** – конечные продукты гликирования (Advanced glycation end products),  
**PPAR** – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors).

уровнем гликированного гемоглобина, демонстрируют, что снижение HbA1c на  $\geq 1\%$  приводит к замедлению прогрессирования ХСН в течение 12 месяцев [36]. Справедливости ради необходимо отметить, что в мета-анализе исследований UKPDS (Kingdom Prospective Diabetes Study), ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) не было выявлено влияние более интенсивного контроля гликемии по сравнению с менее интенсивным ( $\Delta\text{HbA1c}$  составила 0,9%) на риск госпитализаций по поводу ХСН или смерти, обусловленной ХСН, HR составило 1,0 (95% ДИ 0,86–1,16) [37]. Согласно российским рекомендациям, при наличии ХСН у больных СД пожилого возраста и/или с ожидаемой продолжительностью жизни менее пяти лет целевым значением HbA1c является уровень менее 8,0%, у больных среднего возраста – менее 7,5% [38].

Важным аспектом в контроле диабета у больных с ХСН является не только средний уровень гликемии, о котором мы можем судить по уровню гликированного гемоглобина, но и степень суточной вариабельности гликемии. В частности, было показано, что больные с выраженными колебаниями гликемии ( $\text{MAGE}^1 > 5,0$  ммоль/л) при прочих равных условиях характеризуются потенциально опасными желудочковыми нарушениями ритма по сравнению с больными, имеющими незначительные колебания гликемии в течение суток [39].

#### Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии ХСН

Основная цель контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД2) – предотвращение развития микрососудистых и макрососудистых осложнений диабета. Известно, что контроль гликемии более эффективен в отношении микрососудистых осложнений по сравнению с макрососудистыми. Поэтому в настоящее время актуальным является многофакторный подход к лечению СД2, включающий наряду с контролем гликемии и комплекс вмешательств, снижающих глобальный сердечно-сосудистый риск (контроль артериального давления, контроль липидов, коррекция образа жизни). Палитра препаратов, одобренных для снижения гликемии, расширяется год от года. Можно условно выделить две «эпохи» изучения сахароснижающих

медикаментов при ХСН: «старые» препараты (метформин, сульфонилмочевина и др.) специально в отношении ХСН не тестировались, а источником информации являются регистры, наблюдательные и небольшие экспериментальные исследования, а также мета-анализ этих исследований. Изменения в подходе к изучению антидиабетической терапии связаны с претворением в жизнь рекомендаций FDA (2008, [40]) и European Medicines Agency (2012, [41]) по оценке сердечно-сосудистого риска при проведении клинических исследований. Поэтому «новые» препараты (инкретиновая терапия, блокаторы глюкозонариевого котранспортера и др.) появлялись в эпоху, когда ухудшение течения ХСН наряду с традиционными крупными сердечно-сосудистыми событиями (сердечно-сосудистой смерть, инфаркт миокарда и инсульт) стало рассматриваться в качестве важнейшего исхода при оценке безопасности сахароснижающей терапии, и в отношении этих средств мы имеем более твердые знания, полученные в рандомизированных клинических исследованиях. Ниже представлен анализ применения сахароснижающих лекарственных средств с точки зрения эффективности и безопасности у больных с ХСН.

#### Метформин – «из грязи в князи»

Метформин используется в качестве антидиабетического средства с 1958 года и в настоящее время рассматривается в ряду препаратов первого выбора при СД2, особенно у пациентов с избыточным весом и ожирением. Метформин обладает важными эффектами для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: снижает резистентность к инсулину, не вызывает гипогликемию и увеличение веса. В исследовании UKPDS назначение метформина при монотерапии ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда по сравнению с гипогликемизирующей терапией, не включающей метформин [42]. При этом в течение многих лет применение метформина при ХСН было ограничено из-за опасений увеличенного риска развития специфического для бигуандов осложнения – лактатацидоза. И хотя для этих опасений не было фактической аргументации, в инструкции к препарату выражена сердечная недостаточность перечислялась в ряду противопоказаний. В реальной клинической практике врачи использовали метформин шире инструкции, постепенно накапливались данные о его безопасности при ХСН. Крупные наблюдательные исследования и мета-анализы не обнаружили

### **ТАБЛИЦА 3.**

#### ***Эволюция развития диабетической кардиомиопатии (Fang Z.Y. с соавт. [26])***

Фаза	Молекулярные и клеточные изменения	Структурные и морфологические изменения	Миокардиальные проявления
Ранняя	Гипергликемия, повышение свободных жирных кислот, инсулинорезистентность, нарушения обмена ионов $\text{Ca}^{2+}$ , эндотелиальная дисфункция	Нормальные размеры полостей, толщина стенок, масса миокарда	Нарушение диастолического расслабления с сохраненной систолической функцией или отсутствие изменений
Средняя	Повреждение кардиомиоцитов, апоптоз и некроз, активация фибробластов, миокардиальный фиброз	Незначительное увеличение массы миокарда, толщины стенок, размеров полостей, гипертрофия кардиомиоцитов, незначительное изменение миокардиальной микроциркуляции	Значимые изменения диастолической и систолической функций
Поздняя	Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, микроваскулярная патология, кардиальная автономная нейропатия	Значимое увеличение размеров сердца, толщины стенок и массы миокарда, микроваскулярная болезнь сердца	Патологическая диастолическая и систолическая функции

<sup>1</sup> MAGE – средняя амплитуда гликемических экскурсий (Mean Amplitude of Glycemic Excursions).

связи между риском развития лактатацидоза и применением метформина [43, 44, 45]. Более того, в наблюдательных исследованиях, небольших экспериментальных работах, исследованиях реальной клинической практики и мета-анализах было обнаружено снижение как риска развития ХСН, так и риска смерти у больных с ХСН на фоне лечения метформином по сравнению с сахароснижающей терапией, не включающей метформин [46, 47, 48]. В частности, в мета-анализе, включающем 34 000 пациентов СД2 с ХСН, использование метформина ассоциировалось с 20%-ым снижением риска смерти по сравнению с группой контроля, в которой преимущественно использовались производные сульфонилмочевины, HR составило 0,80 (95% ДИ 0,74–0,87) [43]. В исследова-

нии реальной клинической практики, включающем 469 688 больных СД2, использование метформина сопровождалось 30%-ым снижением риска развития ХСН, HR составило 0,7 (95% ДИ 0,68–0,73), и 41%-ым снижением риска смерти, отношение рисков 0,59 (95% ДИ 0,58–0,60) [49]. В литературе встречается предположение, что положительное влияние метформина на сердечно-сосудистые риски обусловлено не эффектами препарата, а тем, что метформин является маркером менее тяжелого течения заболевания [50]. И все же, хотя рандомизированных клинических исследований с использованием метформина при ХСН не проводилось, имеется достаточное количество фактов, позволяющих считать метформин препаратом выбора для лечения СД2 при наличии сердечной недостаточности. В 2006 FDA исключил ХСН из перечня противопоказаний к метформину. В текущих европейских и российских рекомендациях по сердечной недостаточности метформин рассматривается как препарат первого ряда для гликемического контроля у больных СД2 (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) [51, 52].

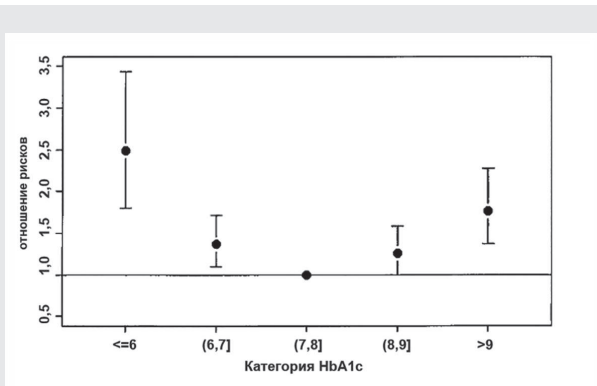
**Производные сульфонилмочевины**

Сахароснижающее действие производных сульфонилмочевины обусловлено повышением секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. С учетом характерных для этих препаратов эффектов (риск развития гипогликемии и повышение массы тела), а также типичного для ХСН наличия инсулинорезистентности использование сульфонилмочевины априори выглядит не столь привлекательным. Между тем, в силу быстрого и очевидного сахароснижающего эффекта, производные сульфонилмочевины остаются в ряду наиболее часто назначаемых препаратов у больных СД2 в сочетании с ХСН [15, 50].

Клинические рандомизированные исследования с препаратами сульфонилмочевины при ХСН не проводились, поэтому наши знания зиждутся на ретроспективных когортных исследованиях. В некоторых работах продемонстрирован нейтральный эффект сульфонилмочевины на течение ХСН. В частности, в наблюдательном исследовании, включающем 16 417 пациентов СД2, госпитализированных по поводу ХСН, применение препаратов сульфонилмочевины не оказывало влияния на смертность больных в течение 1 года после выписки – HR составило 0,99 (95% ДИ 0,91–1,08) [47]. В то же время при сравнении с монотерапией метформином в ретроспективных исследованиях монотерапия сульфонилмочевинной явно уступала: в когорте 12 272 больных с ХСН, с впервые назначенной оральной сахароснижающей терапией, смертность пациентов, леченных метформином, в течение 1 года оказалась существенно ниже – HR составила 0,66 (95% ДИ 0,44–0,97) [46]. Поэтому производные сульфонилмочевины у больных СД2 при наличии ХСН должны рассматриваться при необходимости усиления сахароснижающей терапии только в комбинации с метформином или при абсолютной непереносимости последнего.

**Тиазолидиндионы – «не все то золото, что блестит»**

Тиазолидиндионы, являясь агонистами PPAR- $\gamma$  ядерных рецепторов, не только снижают гликемию путем улучшения чувствительности тканей к инсулину, но также благоприятно влияют на липидный профиль и контроль артериального давления. Появление этих препаратов на рынке (с 1999 г.)



**РИС. 8.** Зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском смерти у больных с сочетанием СД и ХСН (Elder D. et al.) [35].



**РИС. 9.** Возможность использования различных групп сахароснижающих препаратов у больных СД2 при наличии ХСН. Условные обозначения: **зеленый цвет** – имеются доказательства преимущества перед плацебо или препаратами других групп, применение предпочтительно; **желтый цвет** – имеются ограниченные сведения или противоречивые данные, или данные о нейтральном эффекте, применение возможно; **красный цвет** – имеются данные о негативном влиянии исхода, применение противопоказано.

сопровождалось большими ожиданиями, казалось, что наконец-то появилось универсальное средство, одновременно воздействующее на различные аспекты глобально-сердечно-сосудистого риска у больных СД2. К сожалению, вслед за завышенными ожиданиями достаточно быстро наступило разочарование. В ряде исследований, включая рандомизированные клинические испытания, было отмечено, что применение тиазолидиндионов сопровождается повышенным риском развития сердечной недостаточности [53, 54]. В частности, в исследовании RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) росиглитазон удваивал риск смерти от ХСН или госпитализации по поводу ХСН: HR составило 2,10 (95% ДИ 1,35–3,27) [55]. В мета-анализе, включающем семь исследований, применение тиазолидиндионов приводило к повышению риска развития ХСН: HR составило 1,72 (95% ДИ 1,21–2,42) [56].

Считается, что тиазолидиндионы не оказывают влияния на сердечный выброс, а негативное влияние связано с задержкой жидкости. Известно, что тиазолидиндионы увеличивают реабсорбции воды в канальцах, что может быть критично для пациентов с клинически выраженной ХСН или субклинической дисфункцией левого желудочка. В настоящее время тиазолидиндионы противопоказаны при ХСН.

#### Инсулины

Применение инсулинов сопровождается увеличением массы тела, повышенным риском развития гипогликемии и задержкой натрия. Эти эффекты, очевидно, нежелательны при наличии ХСН. В ряде исследований у больных СД2, леченных инсулинами, обнаружено как повышение риска развития ХСН, так и увеличение риска смерти при наличии клинически выраженной ХСН. В частности, в когортном исследовании, включающем 23 440 больных СД2 с впервые назначенным сахароснижающим лечением, HR госпитализации по поводу ХСН при применении инсулина составило 1,56 (95% ДИ 1,00–2,45) [57]. У больных с выраженной систолической ХСН использование инсулина сопровождалось четырехкратным увеличением риска смерти в течение 1 года: HR составило 4,30 (95% ДИ 1,69–10,94) [58]. В post-hoc анализе исследования CHARM применение инсулина ассоциировалось с повышением риска смерти от всех причин в течение двух лет: HR составило 1,80 (95% ДИ 1,56–2,08) [59].

Разумеется, рассуждения о «вреде» инсулинов носят спекулятивный характер. Существует мнение, что применение инсулинов является маркером более тяжелой клинической ситуации. Основанием для назначения инсулинов в большинстве случаев является недостаточная эффективность комбинации оральных препаратов или наличие противопоказаний к их применению, таких как выраженная почечная или печеночная недостаточность, что и определяет неблагоприятный прогноз. Отчасти это подтверждается результатами исследования с ранним назначением инсулинов (у больных с предиабетом или непродолжительным стажем СД2), в котором получено доказательство нейтрального эффекта инсулина в отношении ХСН. В исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), включающем 12 537 пациентов с нарушениями углеводного обмена, инсулин гларгин не оказывал влияния на частоту госпитализаций по поводу

ХСН по сравнению со стандартной терапией: HR составило 0,90 (95% ДИ 0,77–1,05) [60].

#### Ингибиторы $\alpha$ -гликозидазы

Акарбоза, блокируя кишечный фермент  $\alpha$ -гликозидазу, снижает всасывание углеводов в тонкой кишке. Высокая частота кишечной диспепсии объясняет ограниченное применение акарбозы в нашей стране. В то же время акарбоза весьма широко используется в странах Юго-Восточной Азии, что позволяет проводить анализ реальной клинической практики. В тайванском когортном исследовании группа из 17 366 пациентов со стартовой терапией акарбозой сравнивалась с группой из 230 023 пациентов со стартовой терапией метформинем, выявлено незначительное увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН в группе лечения акарбозой: HR составило 1,08 (95% ДИ 1,00–1,16) [61]. Рандомизированных клинических исследований, изучающих кардиоваскулярные эффекты акарбозы, на сегодняшний день нет. В настоящее время продолжается исследование 4-й фазы ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial), завершение которого ожидается в июне 2018 года.

#### Меглитиниды

Меглитиниды характеризуются сходным с производными сульфонилмочевины механизмом действия (усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы). Имеется ограниченный объем сведений о влиянии меглитинидов на течение ХСН у больных СД2. В проспективном наблюдательном исследовании DYDA (Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus) использование репаглинида у больных СД2, не имеющих заболеваний сердца на момент включения, оказалось независимым предиктором развития дисфункции левого желудочка в течение двух лет [62].

#### Агонисты ГПП-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) являются инъекционными сахароснижающими препаратами, они увеличивают стимулированную глюкозой секрецию инсулина и снижают секрецию глюкагона. Типичные свойства этих препаратов – отсутствие риска гипогликемии и снижение массы тела, позволяли предполагать потенциально благоприятное влияние на кардиоваскулярные исходы у больных СД2. Кроме того, существовала гипотеза, что использование экзогенного ГПП-1 может сопровождаться позитивным влиянием на метаболизм миокарда при наличии ХСН (повышение чувствительности к инсулину и потребления глюкозы кардиомиоцитами [63], улучшение функции митохондрий [64]), что в конечном счете может сопровождаться повышением сердечного выброса и, соответственно, улучшать течение ХСН. Экспериментальные исследования на животных демонстрировали повышение сократимости миокарда после инфузии ГПП-1 [65]. В небольшом рандомизированном исследовании внутривенное введение эксенатида у больных СД2, имеющих ХСН, приводило к достоверному улучшению внутрисердечных показателей гемодинамики [66]. Перечисленные выше факты позволили предполагать, что препараты агонистов рецепторов ГПП-1 могут быть полезны при ХСН не только у больных диабетом, но и у пациентов без нарушений углеводного обмена. Были проведены исследования II фазы с лираглутидом, включающие больных ХСН как с СД2, так и

без него: FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment study, 300 пациентов с ХСН) [67] и LIVE (Effect of Liraglutide on left Ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes study, 241 пациент с ХСН) [68]. Исследования не обнаружили ни улучшения течения ХСН, ни повышения фракции выброса левого желудочка, более того – в обоих исследованиях выявлено повышение частоты нарушений сердечного ритма в группах лечения лираглутидом. Таким образом, от идеи лечить ХСН агонистами ГПП-1 пришлось отказаться. Данные о влиянии агонистов ГПП-1 на риск развития и течение ХСН у больных СД2 получены по результатам клинических исследований кардиоваскулярных исходов.

К настоящему времени имеются результаты двух рандомизированных клинических исследований, оценивающих кардиоваскулярные исходы у больных СД2 при применении агонистов ГПП-1. В исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), включающем 9340 пациентов с СД2, применение лираглутида сопровождалось достоверным снижением частоты достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта), но влияние на частоту госпитализаций по поводу ХСН оказалось нейтральным (HR 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05) [69]. Исследование ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome), включающее 6068 пациентов СД2, также не обнаружило достоверного влияния на частоту госпитализаций по поводу ХСН при применении другого агониста рецепторов ГПП-1 ликсисенатида (HR 0,96; 95% ДИ 0,75–1,23) [70]. Исследования кардиоваскулярных исходов с эксенатидом, дулаглутидом и албиглутидом продолжаются. Подытоживая, по имеющимся на сегодняшний день данным можно констатировать скорее нейтральное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на течение ХСН у больных СД2.

#### Ингибиторы ДПП-4

Механизм действия этой группы сахароснижающих препаратов обусловлен ингибированием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, разрушающего эндогенные инкретины, включая обсужденный выше ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 снижают уровень гликемии без повышения риска гипогликемии и повышения веса, что позволяет предполагать позитивное влияние на сердечно-сосудистые исходы у больных высокого риска. Между тем завершённые исследования с различными препаратами этой группы демонстрируют, что в аспекте сердечной недостаточности класс-эффект отсутствует и разные молекулы по-разному влияют на течение ХСН.

Исследование SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis In Myocardial Infarction 53, 16 492 больных СД2) обнаружило значимо большую частоту госпитализаций по поводу ХСН в группе применения саксоглиптина по сравнению с плацебо в течение двух лет (3,5% vs 2,8%,  $p=0,007$ ), HR составило 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51) [71]. В исследовании EXAMINE с другим ингибитором ДПП-4 – алоглиптином (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome,

5380 больных СД2) в течение 18 месяцев также выявлена тенденция к увеличению общего количества случаев госпитализации по поводу ХСН в группе лечения препаратом: 3,9% vs 3,3%, HR 1,19 (95% ДИ 0,90–1,58), причем частота первой госпитализации в связи с ХСН практически не отличалась: 3,1% vs 2,9%, HR 1,07 (95% ДИ 0,79–1,46) [72]. Наконец, исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, 14 735 больных СД2) продемонстрировало абсолютно нейтральный эффект ситаглиптина на госпитализации по поводу ХСН в течение трех лет – 3,1% в обеих группах, HR 1,0 (95% ДИ 0,83–1,20) [73].

В настоящее время нет единого мнения по поводу возможных механизмов влияния ингибиторов ДПП-4 на течение ХСН. Прямых доказательств задержки жидкости или влияния на контрактильную функцию миокарда при применении ингибиторов ДПП4 нет. Исследование VIVID (Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure), включавшее 254 пациента с СД2 и ХСН, дало противоречивые данные по влиянию вилдаглиптина на фракцию изгнания и размеры левого желудочка, результаты исследования были доложены на европейском конгрессе Heart Failure 2013 [74], но так и не были опубликованы. Исследование влияния саксаглиптина и ситаглиптина на сердечный выброс (Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure – MEASURE-HF) продолжается [75]. Следует отметить, что ДПП-4 является широко распространенным ферментом в организме человека, в частности, ДПП-4 экспрессируется кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками, биологическая роль ДПП-4 в регуляции гемодинамики не ясна и требует дальнейшего изучения [76].

#### Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Сахароснижающий эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторов SGLT2 – от Sodium-Glucose coTransporter 2) обусловлен блокадой реабсорбции глюкозы в S1-сегменте проксимального канальца, что приводит к повышенному выведению глюкозы с мочой. При применении препаратов этой группы характерно снижение веса, снижение артериального давления, что наряду с отсутствием риска гипогликемии позволило надеяться на благоприятное влияние на исходы у больных с ХСН. Первым завершённым исследованием кардиоваскулярных исходов препаратов этой группы является EMPA-REG Outcome (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, 7020 больных СД2). В этом исследовании обнаружено, что применение эмпаглифлозина сопровождалось меньшей частотой госпитализаций в связи с ХСН по сравнению с плацебо: 2,7% vs 4,1% (HR 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) [77]. Около 10% пациентов, включенных в EMPA-REG Outcome, исходно имели признаки ХСН. У пациентов без предшествующей ХСН эффекты эмпаглифлозина на частоту госпитализаций по поводу ХСН оказались еще более выраженными: 1,8% vs 3,1% (HR 0,59; 95% ДИ 0,43–0,82). В подгруппе пациентов с исходно присутствующей ХСН снижение частоты госпитализации по поводу ХСН не достигло статистически значимого уровня: 10,4% vs 12,3% (HR 0,75; 95% ДИ 0,48–1,19) [78]. После публикации результатов исследования с канаглифлозином CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study,



4330 пациентов СД2 и CANVAS-Renal, 5812 больных СД2) стало ясно, что влияние ингибиторов SGLT2 на риск развития и течение ХСН является класс-эффектом: частота госпитализаций по поводу ХСН (медиана продолжительности наблюдения – 126 недель) в группе канаглифлозина составила 2,1% против 2,8% (HR 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87) [79]. Исследование DEFINE-HF (Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure), изучающее влияние дапаглифлозина на течение ХСН у больных СД2, продолжается [80], но мета-анализ исследований IIb и III фазы с дапаглифлозином, включающий 9339 больных СД2, выявляет снижение риска госпитализации по поводу ХСН в группе вмешательства (HR 0,36; 95% ДИ 0,16–0,84) [81].

Перечень возможных механизмов позитивного влияния ингибиторов SGLT2 на течение ХСН включает осмотический диурез, снижение жесткости артериальной стенки, снижение веса и артериального давления, снижение уровня мочевой кислоты и уменьшение альбуминурии. Обсуждаются также изменения метаболизма кардиомиоцита: в частности, смещение в сторону окисления жирных кислот, кроме того, типичное для применения ингибиторов SGLT2 повышение концентрации кетоновых тел может рассматриваться дополнительным источником энергии для кардиомиоцита в условиях сердечной недостаточности [82]. Результаты исследований с ингибиторами SGLT2 оказались столь впечатляющими, что появилась гипотеза о возможности использования препаратов этого класса для лечения ХСН у пациентов, не имеющих сахарного диабета. Эта гипотеза позволила инициировать соответствующие клинические исследования, которые в настоящее время продолжают [83]. Таким образом, ингибиторы SGLT2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения СД2 при ХСН.

На рисунке 9 подытожены перечисленные выше данные по эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у больных СД2 при наличии ХСН.

### Особенности лечения ХСН у больных сахарным диабетом 2-го типа

Основопологающие исследования, на которых зиждется современное доказанное лечение ХСН, включали существенную долю больных СД2 – от 20 до 40%, средняя распространенность СД2 по 23 исследованиям, включающим 60 875 больных ХСН, составила 28,6% [50]. Закономерно полагать, что полученные из клинических исследований выводы вполне применимы не только для общей популяции, но и для больных СД2, в частности. В то же время, данные субанализа в подгруппах больных СД2 доступны и представляют определенный интерес в контексте обсуждаемой проблемы. Следует также напомнить, что существующие на сегодняшний день вмешательства доказали свою эффективность при ХСН с низкой фракцией изгнания для ХСН с сохраненным выбросом, лечения, доказавшего снижение заболеваемости и смертности, не существует [51].

### Ингибиторы АПФ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) уже давно стали неотъемлемой составляющей лечения больных ХСН. Объединенные результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что применение иАПФ при ХСН сопровождается снижением риска смерти на 23% и риска госпитализации по поводу ХСН на 35% [84]. Данные по эффективности иАПФ в подгруппе больных сахарным диабетом при ХСН доступны из результатов шесть ключевых исследований: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS, эналаприл), Survival and Ventricular Enlargement (SAVE, каптоприл), Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE, зофеноприл), Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD Prevention и SOLVD Treatment, эналаприл) и Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE, трандолаприл). Мета-анализ представленных выше исследований, включающих суммарно 12 586 больных ХСН, в том числе 2398 пациентов с СД2, подтверждает сходную эффективность иАПФ в отношении снижения риска смерти от ХСН как при наличии диабета (HR 0,84; 95% ДИ 0,70–1,00), так и без него (HR 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) [85].

Известно, что СД2 ассоциирован с дискредитированной функцией почек. Поэтому при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пристальное внимание уделяется риску снижения функции почек и развития гиперкалиемии<sup>2</sup>. В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival, 3164 пациента с ХСН, в том числе 611 больных сахарным диабетом) сравнивались низкие (2,5–5,0 мг в сутки) и высокие (32,5–35,0 мг в сутки) дозы лизиноприла. В этом исследовании не только подтверждена эффективность иАПФ в отношении риска смерти и госпитализации по поводу ХСН у больных СД2, но и, что не менее важно, выявлена сходная переносимость высоких доз лизиноприла вне зависимости от наличия сахарного диабета: случаи почечной дисфункции, гиперкалиемия и гипотония встречались с одинаковой частотой [88].

Считается, что применение иАПФ сопровождается повышением чувствительности к инсулину. Так, было замечено, что при исходном отсутствии сахарного диабета назначение иАПФ по поводу артериальной гипертензии или ХСН сопровождается снижением риска развития новых случаев СД2 в течение нескольких лет на 27% (HR 0,73; 95% ДИ 0,63–0,84) [89]. Поэтому некоторое время назад дискутировалась возможность повышенного риска развития гипогликемии на фоне приема иАПФ у больных, получающих сахароснижающее лечение. В частности, в когортном исследовании, включающем 654 больных диабетом, частота госпитализаций в связи с гипогликемией независимо ассоциировалась с применением иАПФ (HR 2,8; 95% ДИ 1,4–5,7) [90]. В более поздних работах, выполненных на значительно больших когортах (13 559 больных, получающих инсулин или сульфонилмочевину), влияние иАПФ на частоту тяжелых гипогликемий не подтвердилось [91].

<sup>2</sup> Однажды это «ружье» выстрелило. В исследовании с прямым блокатором ренина алискиреном ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) выявлено повышение риска гипотонии, почечной дисфункции и гиперкалиемии у больных СД2 [86]. В другом исследовании ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes) применение алискирена у больных СД2 сопровождалось увеличением риска смерти по сравнению с плацебо (HR 1,64; 95% ДИ 1,15–2,33), при отсутствии диабета алискирен снижал риск смерти (HR 0,69; 95% ДИ 0,50–0,94) [87]. Результаты исследования ASTRONAUT и последующего за ним ATMOSPHERE (Aliskiren Trial of Minimizing Outcomes for Patients with Heart Failure), из которого больные СД2 были преждевременно выведены, привели к тому, что на сегодняшний день прямой блокатор ренина алискирен не рассматривается в качестве препарата для лечения ХСН.

Таким образом, наличие СД2 никак не ограничивает возможность применения иАПФ для лечения ХСН.

#### Антагонисты рецепторов 1-го типа ангиотензина II

В прямых сравнительных исследованиях антагонисты рецепторов ангиотензина (сартаны) не выявили преимуществ в отношении прогноза перед иАПФ у больных с ХСН: в ELITE-II (Losartan Heart Failure Survival Study) лозартан не улучшал прогноз по сравнению с каптоприлом у пожилых пациентов с ХСН, в VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) валсартан не смог выявить преимущество перед каптоприлом у пациентов с систолической дисфункцией и/или ХСН после инфаркта миокарда, в OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) лозартан «проиграл» каптоприлу. В то же время в исследовании CHARM-Alternative (Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) у пациентов нетолерантных к иАПФ кандесартан значительно снижал общую смертность и частоту госпитализаций по сравнению с плацебо. Поэтому на сегодняшний день сартаны позиционируются при лечении ХСН только в качестве альтернативы иАПФ при непереносимости последних [51, 52].

Совокупные данные исследований CHARM program (CHARM-Alternative и CHARM-Added) свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН при использовании кандесартана по сравнению с плацебо (HR 0,82; 95% ДИ 0,74–0,90), при субанализе в подгруппе больных сахарным диабетом отношение рисков составило 0,87 против 0,75 у пациентов без диабета, но это отличие не было статистически достоверным,  $p=0,12$  [92].

Наряду с оценкой эффективности кандесартана у больных СД2 при ХСН из результатов CHARM program можно почерпнуть информацию о безопасности. С одной стороны, выявлено, что наличие диабета ассоциируется с двухкратным увеличением риска клинически значимой гиперкалиемии, как в группе лечения кандесартаном, так и в группе плацебо. В то же время применение кандесартана сопровождалось увеличением риска гиперкалиемии в 2,8 раза, при этом повышение риска наблюдалось как у больных диабетом, так и при его отсутствии, различие оказалось несущественным и статистически незначимым ( $p=0,26$ ), [93].

#### Бета-блокаторы

Существующие на сегодняшний день доказательства позволяют относить бета-блокаторы к основным препаратам для лечения ХСН. В трех ключевых исследованиях CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, бисопролол), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial, карведилол) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure, метопролола сукцинат) бета-блокаторы при назначении больным с ХСН (более 90% из которых получали иАПФ или сартаны) снижали риск смерти в течение года приблизительно на 33–38%, а риск госпитализации по поводу ХСН – на 28–36%. Мета-анализ этих исследований свидетельствует, что относительный риск смерти в подгруппе больных сахарным диабетом (1883 пациента) составил 0,77 (95% ДИ 0,61–0,96), без диабета (7042 пациента) – 0,65 (95% ДИ 0,57–0,74) [85].

Традиционная тема при обсуждении бета-блокаторов у больных сахарным диабетом – влияние на липидный об-

мен и снижение чувствительности к инсулину. Действительно, применение бета-блокаторов ассоциируется с повышением уровня триглицеридов, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и повышением риска развития новых случаев СД2 [94]. Эти опасения верны при использовании бета-блокаторов для лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, но не для пациентов с ХСН и СД2 [95]. В MERIT-HF не было выявлено влияние метопролола сукцината на связанные с метаболизмом нежелательные явления у больных диабетом по сравнению с плацебо [96].

Другая традиционная тема – снижение на фоне приема бета-блокаторов биологического ответа на гипогликемию, включая такие симптомы, как тремор, тахикардия и потливость. Кроме того, бета-блокаторы снижают стимулированные адреналином гликогенолиз и глюконеогенез в печени. Теоретически все вышеперечисленное может приводить к снижению чувствительности пациентов к гипогликемии и увеличению продолжительности эпизодов гипогликемии. Но в исследовании MERIT-HF (3991 случай ХСН, включая 985 больных СД2) было зарегистрировано только 3 случая (0,6%) тяжелой гипогликемии в группе плацебо и 4 случая (0,8%) в группе сахарного диабета [96].

Подытоживая, следует констатировать, что по имеющимся данным клинических исследований польза от применения бета-блокаторов при ХСН у больных СД2 значительно превышает возможный риск гипогликемии, дислипидемии и снижения чувствительности к инсулину.

#### Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН со сниженной фракцией изгнания продемонстрирована в RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study, спиронолактон) и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, эплеренон). В RALES снижение риска смерти на фоне спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе больных СД2 (HR 0,70; 95% ДИ 0,52–0,94) оказалось таким же, как и без диабета (HR 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [97]. В EMPHASIS-HF эффект эплеренона на снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (HR 0,66; 95% ДИ, 0,56–0,78) в подгруппах больных с диабетом (859 больных) и без него (1877 больных) также отличался незначительно и недостоверно ( $p=0,1$ ) [98].

Гиперкалиемия закономерно является типичным нежелательным явлением при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Больные СД2 ожидаемо оказались более уязвимы в этом отношении. В EMPHASIS-HF у больных СД2 частота уровня калия более 5,5 ммоль/л на фоне эплеренона наблюдалась в 14,1% случаев среди и 8,1% в группе плацебо ( $p=0,01$ ) [50]. В этой связи представляют интерес результаты исследования IIb фазы ARTS-HF (Safety and Efficacy Study of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Worsening Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction and Either Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Chronic Kidney Disease or Chronic Kidney Disease Alone), включающего 1055 пациентов с ХСН (из числа которых 64,2% страдали СД2). В этом исследовании изучался новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон, от которого ожидали снижения

риска гиперкалиемии по сравнению со стероидными антагонистами. Выяснилось, что финеренон во всех дозировках, за исключением минимальной тестируемой, продемонстрировал снижение частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, кардиоваскулярные госпитализации, ухудшение сердечной недостаточности) в течение 90 дней по сравнению с эплереноном в стандартной дозировке, но частота случаев повышения концентрации калия более 5,5 ммоль/л оказалась одинаковой [99].

#### Ивабрадин

Ивабрадин – селективный блокатор  $I_f$  ионных каналов синусового узла, применение ивабрадина сопровождается снижением числа сердечных сокращений (ЧСС) у больных с синусовым ритмом. Хотя ивабрадин в текущих клинических рекомендациях и рассматривается в ряду основных препаратов для лечения ХСН, область его применения все же весьма ограничена: ивабрадин показан в сочетании с бета-блокаторами больным с синусовым ритмом при ЧСС более 70 в минуту и фракцией выброса менее 35% [51]. Эти показания жидкуются на результатах исследования SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I<sub>f</sub>inhibitor Ivabradine Trial, 6588 больных ХСН, включая 1979, страдающих СД2). В этом исследовании снижение риска достижения комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть и госпитализация по поводу ХСН) достигнуто как в группе больных СД (HR 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95), так и у пациентов без диабета (HR 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93) [100].

#### Ангиотензин-неприлизин ингибиторы

Неприлизин является нейтральной эндопептидазой, участвующей в деградации некоторых пептидов нейрогормональной оси, включая натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин. Ингибирование неприлизина приводит к повышению уровня вазоактивных пептидов, предотвращающих такие характерные для ХСН изменения, как патологическая вазоконстрикция, задержка натрия и ремоделирование левого желудочка. В исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure, 8442 больных ХСН со сниженной фракцией выброса, включая 3778 больных СД2) ингибитор неприлизина сакубитрил в комбинации с антагонистом рецепторов ангиотензина валсартаном (исследуемая комбинация носила название LCZ696) сравнивался с эналаприлом [101]. LCZ696 продемонстрировал снижение риска достижения комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу ХСН, как в подгруппе СД2 (HR 0,84;  $p=0,0043$ ), так и в общей когорте больных ХСН (HR 0,80;  $p<0,001$ ). В целом результаты PARADIGM-HF оценены чрезвычайно положительно, что позволило ангиотензин-неприлизин ингибиторам «ворваться» в число основных препаратов для лечения ХСН [51, 52].

В исследовании PARADIGM-HF удалось установить еще одно любопытное в контексте рассматриваемой проблемы свойство LCZ696. Выше обсуждалось, что иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают количество новых случаев СД2 у больных с ХСН. Выяснилось, что ангиотензин-неприлизин ингибиторы в этом от-

ношении оказались более эффективными, чем эналаприл. В течение 1 года наблюдения у больных СД2 HbA1c снизился на 0,16% в группе эналаприла и 0,26% в группе сакубитрила/валсартана ( $p=0,0023$ ). В течение исследования инсулинотерапию начали 7% больных в группе сакубитрила/валсартана и 10% в группе эналаприл (HR 0,71;  $p=0,0052$ ). Применение ингибиторов неприлизина сопровождалось снижением частоты первого назначения оральной сахароснижающей терапии по сравнению с эналаприлом (HR 0,77;  $p=0,073$ ). Применение сакубитрила/валсартана не приводило к увеличению частоты гипогликемии: 44 случая в группе эналаприла и 53 случая в группе исследуемого препарата ( $p=0,42$ ) [102].

#### Дигоксин, петлевые и тиазидные диуретики

Перечисленные группы препаратов согласно текущим клиническим рекомендациям относятся не к основным средствам лечения ХСН, а к препаратам, «применяемым в определенных клинических ситуациях» [52]. Диуретики введены в клиническую практику задолго до широкого применения рандомизированных клинических исследований, поэтому доказательная база в отношении их влияния на кардиоваскулярные исходы в парадигме современной «доказательной медицины» весьма ограничена [103], но их эффективность с точки зрения эмпирической врачебной практики очевидна. Не имеется данных об эффективности и безопасности диуретиков при ХСН у больных СД2. Теоретически тиазидные диуретики повышают инсулинорезистентность и могут ухудшать гликемический контроль. В клиническом исследовании DIG (Digitalis Investigation Group) дигоксин не снижал общую смертность, но значительно снижал необходимость госпитализации по поводу ХСН [104]. Около 28,5% пациентов, включенных в DIG, страдали СД2, однако данные по эффективности в подгруппе больных СД2 не представлены.

#### Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Heart Failure, 6975 больных ХСН) применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ 3-ПНЖК) сопровождалось незначительным (8%) снижением риска достижения комбинированной конечной точки (смерти и госпитализаций по поводу ХСН) по сравнению с плацебо. Любопытно, что эффект  $\omega$ 3-ПНЖК оказался более выраженным в группе больных СД2 (HR 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99) по сравнению с больными без диабета (HR 0,96; 95% ДИ 0,89–1,04) [105]. В небольшом исследовании применение  $\omega$ 3-ПНЖК в течение трех месяцев у больных ХСН в сочетании с СД2 сопровождалось снижением желудочковой эктопической активности по данным повторного холтеровского мониторирования ЭКГ [106].

Выводы GISSI-HF не были подтверждены в более позднем исследовании OMEGA (Randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction), в котором не выявлено зависимости исходов от назначения  $\omega$ 3-ПНЖК [107]. Во многом благодаря этому отношению к  $\omega$ 3-ПНЖК в современных рекомендациях сдержанное, а показания к их применению ограничены по сравнению с предшествующими версиями [51, 52].

### Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Считается, что около половины всех случаев смерти больных ХСН происходит внезапно вследствие желудочковых тахикардий. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) с целью профилактики внезапной сердечной смерти показаны больным ХСН II–III функционального класса и фракцией выброса менее 35% после перенесенного инфаркта миокарда (не ранее, чем через 40 дней) и могут быть рассмотрены у больных с ХСН неишемического генеза с такими же характеристиками. Эти рекомендации основываются на результатах исследований SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) и DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation).

Данные по субанализу в подгруппах в зависимости от наличия сахарного диабета противоречивы, что лишний раз подчеркивают всю спекулятивность анализа в подгруппах. В SCD-HeFT ИКД практически не оказывали влияние на прогноз больных СД2 (HR 0,95; 95% ДИ 0,68–1,33), у больных без диабета эффект был значимым (HR 0,67; 95% ДИ 0,50–0,90) [108]. Однако в исследовании MADIT-II больные СД2 оказались лучшими ответчиками на ИКД (HR 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98), чем пациенты без диабета (HR 0,71; 95% ДИ 0,49–1,05) [109]. Поэтому на сегодняшний день наличие СД2 не определяет решение об имплантации ИКД при наличии соответствующих показаний.

### Сердечная ресинхронизирующая терапия

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является особым видом многокамерной электрокардиостимуляции, позволяющей скоординировать систолу обоих желудочков у больных с блокадой внутрижелудочковой проводниковой системы. Имплантация СРТ с целью улучшения клинического течения ХСН и снижения риска смерти показана больным ХСН II–IV функционального класса при наличии синусового ритма, фракции выброса менее 35% и полной блокадой левой ножки пучка Гиса с продолжительностью QRS более 150 мс. У пациентов с меньшей продолжительностью QRS (130–150 мс) или фибрилляцией предсердий, или блокадой правой ножки пучка Гиса показания к СРТ обладают более низким классом рекомендаций и уровнем доказанности. Имеется несколько ключевых исследований с СРТ: COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – cardiac resynchronization therapy) и RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure).

Первые три исследования из перечисленных выше представили результаты субанализа в подгруппе больных сахарным диабетом. В COMPANION (1519 больных ХСН, включая 622, страдающих СД2) результаты в подгруппе больных сахарным диабетом оказались сходными с результатами в общей когорте: СРТ по сравнению с плацебо снижала общую смертность и госпитализацию по любому поводу (HR 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97), общую смертность и кардиоваскулярные госпитализации (HR 0,67; 95% ДИ 0,53–0,85), общую смертность и госпитализации по поводу ХСН (HR 0,52; 95% ДИ 0,40–0,69) [110]. В CARE-HF (813 больных ХСН, включая 207, страдающих СД2): смерть

от всех причин или кардиоваскулярная госпитализация наблюдались у больных диабетом в группе СРТ в 40,6% случаев против 63,4% случаев среди больных на медикаментозной терапии; у больных без диабета в группе СРТ в 38,3% случаев против 53,0% случаев среди больных на медикаментозной терапии [111]. Наконец, в MADIT-CRT (1817 больных ХСН, включая 552 страдающих СД2) имплантация СРТ-устройства с функцией кардиоверсии-дефибрилляции по сравнению с использованием ИКД без СРТ приводила к снижению риска наступления первичной конечной точки (смерть или событие, связанное с сердечной недостаточностью) как у больных с СД2 (HR 0,56; 95% ДИ 0,40–0,79), так и у пациентов без диабета (HR 0,67; 95% ДИ 0,51–0,87) [112]. Таким образом, СРТ является столь же эффективным методом лечения ХСН при наличии соответствующих показаний у больных СД2, как и в общей когорте пациентов с ХСН.

### Имплантация искусственного левого желудочка и трансплантация сердца

Использование различных устройств механической поддержки кровообращения рассматривается в качестве «моста» к трансплантации сердца у больных с терминальной ХСН. Имеющиеся немногочисленные наблюдения использования этих устройств у больных СД2 свидетельствуют о том, что выживаемость больных сахарным диабетом значительно хуже, чем у пациентов без диабета, как после имплантации искусственного желудочка [113], так и после трансплантации сердца [114]. Поэтому имплантация устройств механической поддержки относительно противопоказана при наличии сахарного диабета, осложненного пролиферативной ретинопатией, очень плохим гликемическим контролем, выраженной нефропатией и периферической нейропатией [115].

### Коронарное шунтирование

Гипотеза, что реваскуляризация миокарда может улучшить исходы при тяжелой ХСН ишемического генеза, тестировалась в исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure, 1212 больных ХСН, включая 478, страдающих СД2). В исследование включалась ХСН с фракцией выброса ниже 35% и поражением коронарных артерий, подходящим для коронарного шунтирования (КШ). Хирургической операции КШ противопоставлялась оптимальная медикаментозная терапия. В STICH не было получено достоверного снижения риска достижения первичной конечной точки (смерть от всех причин) в группе КШ, причем как у больных сахарным диабетом (HR 0,92; 95% ДИ 0,70–1,22), так и в подгруппе пациентов, не имеющих диабета (HR 0,83; 95% ДИ 0,65–1,05) [116]. Поэтому показания к КШ следует рассматривать не в контексте лечения ХСН, а в рамках лечения ишемической болезни сердца с соответствующими клиническими и анатомическими предпосылками.

### Вмешательства на клапанах сердца

Наиболее частыми клапанными поражениями при ХСН, требующими хирургической коррекции, являются стеноз аортального клапана, аортальная регургитация, стеноз митрального клапана и митральная регургитация. Согласно наблюдательному исследованию, включающему 355 случаев клапанной хирургии, в том числе у 69 больных СД2, сахарный диабет не оказывал достоверного влияния на отдаленный прогноз после операций протезирования

аортального клапана, протезирования/пластики митрального клапана и протезирования трикуспидального клапана [117].

В последние годы бурно развиваются транскатетерные технологии имплантации клапанов, которые начинают теснить традиционную клапанную хирургию у больных высокого риска. Появились данные о влиянии диабета на исходы после транскатетерных вмешательств. В частности, анализ одногодичной выживаемости 802 больных (из которых 254 страдали СД2) после транскатетерной имплантации аортального клапана не выявил достоверного ухудшения прогноза у больных СД2, получающих оральные сахароснижающие препараты, в то же время СД2, требующий инсулинотерапию, существенно увеличивал смертность (HR 2,40; 95% ДИ 1,32–4,37) [118]. Практически эквивалентные результаты получены в регистре, включающем 511 пациентов (из числа которых 150 больных СД2) после транскатетерной имплантации аортального клапана. Медиана наблюдения составила 400 дней, только инсулинопотребный СД2 ассоциировался с увеличением риска смерти (HR 1,75; 95% ДИ 1,1–2,8) [119]. Интересные данные получены в исследовании PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve, 657 пациентов, подвергнутых вмешательству на аортальном клапане, включая 275, страдающих СД2): в подгруппе больных сахарным диабетом транскатетерная имплантация аортального клапана ассоциировалась со значительным снижением риска смерти в течение 1 года по сравнению с хирургическим протезированием аортального клапана (HR 0,60; 95% ДИ 0,36–0,99), причем результаты были схожие как при трансфеморальном, так и трансапикальном доступах. У больных без диабета показатель смертности в течение года в группах транскатетерного вмешательства и хирургического лечения не отличался [120]. Подытоживая, следует сказать, что при наличии соответствующих показаний СД2 не является ограничением для вмешательства на клапанах сердца.

### Заключение

Сочетание сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности является распространенным синдромом, характеризующимся повышенным риском таких клинически значимых событий, как потребность в госпитализации и кардиоваскулярная смерть. От четверти до трети всех пациентов, включаемых в клинические исследования, в которых тестируются вмешательства при сердечной недостаточности, имеют СД2. Поэтому все рекомендуемые современные подходы к лечению ХСН вполне применимы для больных диабетом. Антидиабетические препараты с точки зрения кардиоваскулярных исходов неоднородны. Наряду со средствами с доказанным благоприятным или нейтральным влиянием на течение ХСН имеются препараты, увеличивающие кардиоваскулярные риски. Потенциал в улучшении прогноза у больных с сочетанием СД2 и ХСН лежит как в области развития технологий управления ХСН, так и в применении сахароснижающих средств с благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности.

### ЛИТЕРАТУРА

- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979. № 241 (19). P. 2035-2038.
- Bahrami H., Bluemke D.A., Kronmal R. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: MESA. *J Am Coll Cardiol*. 2008. № 51 (18). P. 1775-1783.
- He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001. № 161. P. 996-1002.
- Goyal A., Norton C.R., Thomas T.N. et al. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail*. 2010. № 3. P. 698-705.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 1879-1884.
- Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000. № 35. P. 1628-1637.
- van Melle J.P., Bot M., de Jonge P. et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 2084-2089.
- Pazin-Filho A., Kottgen A., Bertoni A.G. et al. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008. № 51. P. 2197-2204.
- Preiss D., Zetterstrand S., McMurray J.J. et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009. № 32. P. 915-920.
- Preiss D., van Veldhuisen D.J., Sattar N. et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2012. № 14. P. 909-915.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends ([www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm)).
- Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 1614-1619.
- Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. № 7 (1). С. 112-115.  
*Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. i dr. Rasprostranennost hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – daniye EPOHA-HSN. Serdechnaya nedostatochnost. 2006. № 7 (1). S. 112-115.*
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008. № 29. P. 1224-1240.
- Pochinka I.G., Strongin L.G., Razumovsky A.V. et al. Type 2 diabetes mellitus and five-year survival for acute decompensated heart failure patients. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2016. № 5. P. 413-414.
- Фомин И.В., Мареев В.Ю., Ageev Ф.Т. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2012. № 1 (69). С. 3-8.  
*Fomin I.V., Mareev V.Yu., Ageev F.T. i dr. Saharnyy diabet kak etiologicheskaya prichina HSN v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii (Issledovanie EPOHA-HSN, gospitalnyy etap). Serdechnaya nedostatochnost. 2012. № 1 (69). S. 3-8.*
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. № 2. С. 104-112.  
*Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost saharного diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Saharnyy diabet. 2016. № 2. S. 104-112.*

18. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001. № 22. P. 1318-1327.
19. From A.M., Leibson C.L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006. № 119. P. 591-599.
20. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013. № 10 (4). P. 330-336.
21. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004. № 43. P. 771-777.
22. Aguilar D., Solomon S.D., Kober L. et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation*. 2004. № 110. P. 1572-1578.
23. 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. P. 1377-1385.
24. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004. № 43. P. 771-777.
25. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007. № 115. P. 3213-3223.
26. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004. № 25. P. 543-567.
27. Battiprolu P.K., Gillette T.G., Wang Z.V. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010. № 7. P. 135-143.
28. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2010. № 2. С. 26-29.
- Strongin L.G., Botova S.N., Pochinka I.G. Prognosticheskoe znachenie kardiovaskulyarnoy avtonomnoy neyropatii u bolnyih s sochetaniem saharnogo diabeta 2-go tipa i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Kardiologiya. 2010. № 2. S. 26-29.*
29. Gilbert R.E., Connelly K., Kelly D.J. et al. Heart failure and nephropathy: Catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. № 1. P. 193-208.
30. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001. № 286. P. 421-426.
31. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004. № 110. P. 921-927.
32. Remuzzi G., Ruggenenti P., Perna A. et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2004. № 15. P. 3117-3125.
33. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., и соавт. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2004. № 4. С. 14-18.
- Strongin L.G., Pochinka I.G., Aleynik D.Ya., i soavt. Prediktory vyizhivaemosti bolnyih hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, stradayuschih saharnym diabetom 2 tipa. Saharnyy diabet. 2004. № 4. S. 14-18.*
34. Aguilar D., Bozkurt B., Ramasubbu K. et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009. № 54. P. 422-428.
35. Elder D.H., Singh J.S., Levin D. et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016. № 18. P. 94-102.
36. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2012. № 2. С. 17-21.
- Strongin L.G., Pochinka I.G., Konyisheva M.S., Morozova E.P. Glikemicheskyy kontrol i techenie hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bolnyih saharnym diabetom 2 tipa. Saharnyy diabet. 2012. № 2. S. 17-21.*
37. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009. № 52 (11). P. 2288-2298.
38. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017. № 20 (15). С. 1-112.
- Devod I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. i soavt. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi bolnyim saharnym diabetom. Saharnyy diabet. 2017. № 20 (15). S. 1-112.*
39. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013. № 9. С. 47-51.
- Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Variabelnost glikemii i zheludochkovyie narusheniya ritma u bolnyih hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, stradayuschih saharnym diabetom 2-go tipa. Kardiologiya. 2013. № 9. S. 47-51.*
40. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
41. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
42. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998. № 352. P. 854-865.
43. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013. № 6 (3). P. 395-402.
44. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK. *General Practice Research Database*. *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 1213-1218.
45. Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R. et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010. № 53. P. 2546-2553.
46. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005. № 28. P. 2345-2351.
47. Massoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y. et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005. № 111. P. 583-590.
48. Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных ХСН и СД типа 2. Результаты исследования «Рациональная Эффективная Много компонентная терапия в Борьбе с сахарным диабетом у больных с ХСН» (РЭМБО-СД ХСН). *Кардиология*. 2008. № 48 (3). С. 50-58.
- Lapina Yu.V., Narusov O.Yu., Mareev V.Yu. i dr. Effektivnost i bezopasnost primeneniya metformina u bolnyih HSN i SD tipa 2. Rezultaty issledovaniya «Ratsionalnaya Effektivnaya Mnogo-komponentnaya terapiya v Borbe s saharnym diabetom u bolnyih s HSN» (REMBO-SD HSN). Kardiologiya. 2008. № 48 (3). S. 50-58.*

49. Hipsley-Cox Ju., Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016. № 354. 3477 p
50. McGuire D.K., Marx N. Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier. 2015. P. 323-324.
51. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016. № 37 (27). P. 2129-2200.
52. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017. № 18 (1). P. 3-40.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost (HSN). Serdechnaya nedostatochnost. 2017. № 18 (1). S. 3-40.*
53. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009. № 373. P. 2125-2135.
54. Erdman E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al. PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 2773-2778.
55. Komajda M., McMurray J.J., Beck-Nielsen H. et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010. № 31. P. 824-831.
56. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007. № 370. P. 1129-1136.
57. Karter A.J., Ahmed A.T., Liu J. et al. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med*. 2005. № 22. P. 986-993.
58. 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. P. 168-174.
59. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictor of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006. № 27. P. 65-75.
60. Gerstein H.C., Bosch J. et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 319-328.
61. Chang C.H., Chang Yi.C., Lin J.W. et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. № 100 (3). P. 1121-1129.
62. Cioffi G., Faggiano P., Lucci D. et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. № 101 (2). P. 236-242.
63. Bhashyam S., Fields A.V., Patterson B. et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010. № 3. P. 512-521.
64. Chang G., Zhang D., Liu J. et al. Exenatide protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by improving mitochondrial function in H9c2 cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014. № 239. P. 414-422.
65. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004. № 110. P. 955-961.
66. Nathanson D., Ullman B., Lofstrom U. et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012. № 55. P. 926-935.
67. 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. P. 500-508.
68. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) - a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017. № 19. P. 69-77.
69. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016. № 375. P. 311-322.
70. 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. P. 2247-2257.
71. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013. № 369. P. 1317-1326.
72. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. 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. P. 2067-2076.
73. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S. et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 232-242.
74. McMurray J. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID) / Abstract presented at the Heart Failure Congress 2013, 25-28 May 2013.
75. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917031>
76. Scherthaner A., Cahn I., Raz I. Is the Use of DPP-4 Inhibitors Associated With an Increased Risk for Heart Failure? Lessons From EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes Care*. 2016. Aug. № 39. Suppl. 2. P. 210-218.
77. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 2117-2128.
78. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016. № 37 (19). P. 1526-1534.
79. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
80. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482>.
81. Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E. et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. № 15. P. 37. DOI 10.1186/s12933-016-0356-y.
82. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016. № 39 (7). P. 1108-1114.
83. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
84. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *J Am Med Assoc*. 1995. № 273. P. 1450-1456.
85. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003. № 41. P. 1529-1538.
86. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 2204-2213.
87. Gheorghiade M., Böhm M., Greene S.J. et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013. № 309. P. 1125-1135.

- 88.** Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000. № 21. P. 1967-1978.
- 89.** Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005. № 46 (5). P. 821-826.
- 90.** Herings R.M., de Boer A., Stricker B.H. et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*. 1995. № 345 (8959). P. 1195-1198.
- 91.** Shorr R.L., Ray W.A., Daugherty J.R. et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997. № 278 (1). P. 40-43.
- 92.** Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004. № 110. P. 2618-2626.
- 93.** Desai A.S., Swedberg K., McMurray J.J.V. et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007. № 50. P. 1959-1966.
- 94.** Kostis J.B., Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2005. № 18 (5 Pt 1). P. 731-737.
- 95.** Fisher M., McMurray J.J. *Diabetic Cardiology*. Chichester: John Wiley & Sons. 2007. P. 119
- 96.** Deedwania P.C., Giles T.D., Klibaner M. et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005. № 149. P. 159-167.
- 97.** Pitt B., Perez A. et al. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2000. № 342. P. 132-134.
- 98.** Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011. № 364. P. 11-21.
- 99.** ESC 2015 Late-Breaking Clinical Trial: ARTS-HF: Finerenone versus eplerenone in patients with worsening chronic heart failure with type 2 diabetes mellitus/or chronic kidney disease: main results of the ARTS-HF trial. Presented by G Filippatos, [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/ARTS-HF\\_Filippatos.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/ARTS-HF_Filippatos.pdf)
- 100.** Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010. № 376. P. 875-885.
- 101.** McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014. № 371. P. 993-1004.
- 102.** Seferovic J.P., Claggett B., Seidelmann S.B. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. № 5 (5). P. 333-340.
- 103.** Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of cardiology*. 2002. № 82 (2). P. 149-158.
- 104.** The DIGITALIS Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997. № 336. P. 525-533.
- 105.** Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R., et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008. № 372 (9645). P. 1223-1230.
- 106.** Починка И.Г., Стручкова Ю.В. Применение полиненасыщенных жирных кислот при желудочковых нарушениях ритма сердца у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточностью // Сб. тез. VI Всерос. диабетол. конгр. Москва, 2013. С. 150.  
*Pochinka I.G., Struchkova Yu.V. Primenenie polinenasyshchennykh zhirnykh kislot pri zheludochkovykh narusheniyah ritma serdtsa u patsientov s sochetaniem saharnogo diabeta 2 tipa i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu // Sb. tez. VI Vseros. diabetol. kongr. Moskva, 2013. S. 150.*
- 107.** Rauch B., Schiele R., Schneider S. et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010. № 122. P. 2152-2159.
- 108.** Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005. № 352. P. 225-237.
- 109.** Wittenberg S.M., Cook J.R., Hall W.J. et al. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005. № 96. P. 417-419.
- 110.** Ghali J.K., Boehmer J., Feldman A.M. et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patient with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007. № 13. P. 769-773.
- 111.** Hoppe U.C., Freemantle N., Cleland J.G.F. et al. Effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality of diabetic patients with severe heart failure. *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 722-724.
- 112.** Martin D.T., McNitt S., Nesto R.W. et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail*. 2011. № 4. P. 332-338.
- 113.** Butler J., Howser R., Portner P.M. et al. Diabetes and outcomes after left ventricular assist device placement. *J Card Fail*. 2005. № 11 (7). P. 510-515.
- 114.** Topkara V.K., Dang N.C., Martens T.P. et al. Effect of diabetes on short- and long-term outcomes after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005. № 24 (12). P. 2048-2053.
- 115.** Feldman D., Pamboukian S.V., Teuteberg J.J. et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013. № 32. P. 157-187.
- 116.** Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2011. № 364. P. 1607-1616.
- 117.** Huddlestone S.J., Goheen E., Opoku-Asare I. et al. Long-Term Results of Valve Operations in Patients with Diabetes. *World Journal of Cardiovascular Surgery*. 2012. № 2. P. 61-65.
- 118.** Abramowitz Y., Jilaihawi H., Chakravarty T. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016. № 117 (10). P. 1636-1642.
- 119.** F. Conrotto, F. D'Ascenzo, F. Giordana et al. Impact of Diabetes Mellitus on Early and Midterm Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from a Multicenter Registry). *Am J Cardiol*. 2014. № 113 (3). P. 529-534.
- 120.** Lindman B.R., Pibarot P., Arnold S.V. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery: an analysis of the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve) *J Am Coll Cardiol*. 2014. № 63 (11). P. 1090-1099.