

ISSN 1608-635X (Print)
ISSN 2664-4479 (Online)

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

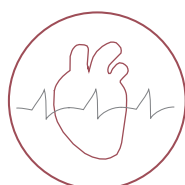
Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України
та Всеукраїнської асоціації фахівців
із серцевої недостатності

Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет

Том Додаток

27 3

2020



www.ucardioj.com.ua



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет

**Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України
та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності**

Рекомендації підготовлено робочою групою у складі:

проф., д. мед. н. Л.Г. Воронков (Київ), проф., д. мед. н. О.Є. Березін (Запоріжжя) –
модератори,

чл.-кор. НАМН України, проф., д. мед. н. К.М. Амосова,

проф., д. мед. н. О.Й. Жарінов (Київ), проф., д. мед. н. В.М. Жебель (Вінниця),

проф., д. мед. н. Ю.А. Іванів (Львів), проф., д. мед. н. О.А. Коваль (Дніпро),

академік НАМН України, проф., д. мед. н. О.В. Коркушко (Київ),

проф., д. мед. н. О.Г. Несукай (Київ),

чл.-кор. НАМН України, проф., д. мед. н. О.М. Пархоменко (Київ),

проф., д. мед. н. Ю.С. Рудик (Харків), проф., д. мед. н. О.С. Сичов (Київ)

Співавтор-консультант: проф., д. мед. н. Л.К. Соколова (Київ)

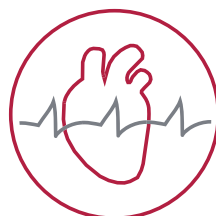
Том

27

Додаток

3

2020



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2020

Зміст

Передмова	3
Вступ	4
Розділ 1. Цукровий діабет у хворих із серцевою недостатністю: епідеміологія, механізми розвитку, перебіг, діагностика та лікування	4
1.1. Епідеміологія та прогноз серцевої недостатності, поєднаної з цукровим діабетом 2-го типу	5
1.2. Патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті 2-го типу	5
Розділ 2. Біологічні маркери несприятливого клінічного перебігу серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	7
Розділ 3. Втручання, що стосуються модифікації клінічного перебігу і прогнозу хронічної серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	9
3.1. Рекомендації щодо фармакологічного лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу	9
3.2. Рекомендації щодо нефармакологічного лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет	15
3.3. Рекомендації щодо реваскуляризації у хворих з ішемічною хронічною серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом	17
3.4. Рекомендації щодо фармакологічного лікування цукрового діабету у хворих із хронічною серцевою недостатністю	19
Висновки	24
Перелік використаної літератури	25
Перелік умовних скорочень	32

Реєстраційне свідоцтво

Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Засновник:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Адреса редакції:

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

© Український кардіологічний журнал, 2020

Видавець:

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

Адреса видавця:

просп. В. Лобановського, 119, оф. 409а
м. Київ, Україна, 03039

Тел.: (44) 221-13-82

E-mail: 4w@4w.com.ua

Комп'ютерна верстка: Т. Ю. Циганчук

Літературний редактор: І. М. Чубко

Коректор: Л. О. Сідько

Підписано до друку 24.10.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgC

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 22

Передплатний індекс 74520

© ТОВ «Четверта хвиля», 2020

Передмова

Наведені рекомендації присвячені особливостям діагностики, профілактики, прогнозування перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Цукровий діабет 2-го типу значно поширений у популяції хворих із ХСН в Україні та набуває важливого значення внаслідок безпосереднього впливу на перебіг ХСН і відповідних змін у традиційних підходах щодо визначення індивідуального ризику несприятливих подій, оптимальної стратегії діагностики та лікування.

Практичні рекомендації з діагностики, прогнозування і лікування ХСН з наявністю цукрового діабету були складені з урахуванням класу (сили) конкретної рекомендації (табл. 1) та рівня доказів

(табл. 2) після погодженого рішення експертів нашої країни, яке було прийнято на підставі ретельного аналізу результатів досліджень у цій галузі. З цією метою було опрацьовано дані, опубліковані за останні 5 років у вітчизняній і зарубіжній літературі, а також систематичних оглядів, клінічних настанов та рекомендацій, зарубіжних консенсусів з діагностики, прогнозування й лікування серцевої недостатності (СН) за наявності коморбідних станів Європейського товариства кардіологів (European Cardiology Society, 2016, 2019), Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця та Американської асоціації із серцевої недостатності (American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, 2017, 2020), клінічної настанови

Таблиця 1

Клас (сила) рекомендацій

Клас (сила) рекомендацій	Співвідношення користь/ризик	Визначення
I (значна сила)	Користь >>> ризик	Рекомендоване втручання або вид лікування, без сумніву, корисні й ефективні
IIa (помірна сила)	Користь >> ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії переважають протилежну думку
IIb (низька сила)	Користь ≥ ризик	Дані на користь ефективності рекомендованого втручання або виду терапії менш очевидні й мають суперечливий характер
IIIa (помірна сила)	Користь = ризик	Користь, ефективність рекомендованого втручання, терапії не підтверджена в дослідженнях
IIIb (значна сила)	Користь < ризик	Втручання може принести шкоду

Таблиця 2

Рівні доказів для внесення до клінічних рекомендацій

Рівень доказів	Джерело доказів	Визначення
A	Рандомізовані контрольовані дослідження	Докази базуються на результатах більш ніж одного рандомізованого контрольованого клінічного дослідження або метааналізу, що проведені за участю достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Можуть бути обґрунтовано рекомендовані для широкого застосування
B	Рандомізоване контрольоване дослідження	Докази базуються на результатах рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного за участю достатньої кількості пацієнтів, необхідних для отримання достовірних результатів. Рекомендації можуть бути поширені на обмежену популяцію
C	Нерандомізовані клінічні дослідження	Докази базуються на результатах нерандомізованих клінічних досліджень, що проведені за участю обмеженої кількості пацієнтів та/або являють собою узгоджену думку експертів

Європейського товариства кардіологів щодо змін клінічного використання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу при СН (2020), клінічної настанови Американської асоціації серця та Американської асоціації із серцевої недостатності щодо цукрового діабету у хворих із СН (2019), практичних рекомендацій із застосування біомаркерів при СН Американської асоціації сімейних лікарів (2016), клінічної настанови Американської асоціації серця / Американської асоціації із серцевої недостатності / Американської асоціації клінічних фармакологів з біомаркерів при СН (2017).

Рекомендації адресовані сімейним лікарям, лікарям-терапевтам і кардіологам поліклінік та стаціонарів, анестезіологам, лікарям відділень інтенсивної терапії, клінічним фармакологам, викладачам медичних вишів, а також лікарям інших спеціальностей. Вони можуть бути основою при розробленні відповідних стандартів надання медичної допомоги в Україні.

У рекомендаціях основна увага приділяється визначенню тяжкості впливу цукрового діабету в популяції хворих з різними фенотипами ХСН, а також практично орієнтованому вибору стратегій діагностики, профілактики і лікування ХСН, стратифікації хворих із високим ризиком виникнення ХСН і прогнозуванню її перебігу на амбулаторному та госпітальному етапах надання медичної допомоги з урахуванням наявності цукрового діабету.

Вступ

Серцева недостатність (СН) визначається як комплексний клінічний синдром, який є наслідком будь-яких структурних або функціональних порушень наповнення шлуночків або викиду крові та являє собою потенційно фатальну стадію будь-якого серцево-судинного захворювання [1]. За останні десятиріччя хронічна серцева недостатність (ХСН) набула ознак глобальної пандемії та торкнулася більше 26 млн людей у всьому світі, а в розвинених країнах приблизно 1–5 % дорослого населення страждає на одну із форм ХСН [2]. В Україні поширеність ХСН приблизно становить 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 % [3]. Поширеність ХСН зростає з віком і наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2-го типу, ниркова дисфункція, анемія, але безпосередньо майже 50 % усіх нових випадків СН пов'язані з ішемічними причинами [4]. При цьому короткострокова

(90-добова) смертність серед хворих, які ургентно госпіталізовані з ознаками декомпенсації ХСН або з гострою СН досягає 40 %, а 5-річна смертність хворих із маніфестною ХСН – майже 50 % [5, 6].

Цукровий діабет є найпоширенішим метаболічним захворюванням у світі. Вважається, що у 2035 р. у світі кількість хворих на цукровий діабет зросте вдвічі порівняно з 2020 роком і становитиме майже 592 млн осіб [4]. За даними епідеміологічних досліджень, цукровий діабет 2-го типу підвищує ризик уперше встановленої ХСН у чоловіків та жінок у 2 і 5 разів відповідно [6, 7]. Незважаючи на те, що вдосконалене обґрунтоване лікування цукрового діабету дозволило поліпшити виживання хворих у розвинених країнах, кількість смертей від ХСН почала перевищувати смертність від інфаркту міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [7]. Водночас ризик смерті у хворих із ХСН та цукровим діабетом 2-го типу без ішемічної хвороби серця (ІХС) дорівнює такому, який спостерігається при ішемічній ХСН без цукрового діабету [8]. За даними епідеміологічних досліджень і клінічних спостережень, цукровий діабет не тільки може спричиняти проблеми в інтерпретації результатів діагностичних досліджень та визначенні оптимальної стратегії лікування хворих із ХСН, а ще й безпосередньо впливає на перебіг, патоморфоз і прогноз захворювання [8, 9]. У цьому контексті визначення особливостей клінічної картини, стратифікації, діагностики й лікування хворих із ХСН та цукровим діабетом є актуальним для подальшого поліпшення прогнозу та якості життя хворих.

Розділ 1

Цукровий діабет у хворих із серцевою недостатністю: епідеміологія, механізми розвитку, перебіг, діагностика та лікування

Цукровий діабет і СН є глобальними епідеміями з величезними економічними витратами з боку системи охорони здоров'я та серйозним соціальним навантаженням на родину хворого і суспільство в цілому. Поєднання цукрового діабету та СН, яке багатьма дослідниками визначається як «смертельний дует», поєднується з підвищеними показниками невідкладної і вторинної госпіталізації та погіршенням короткострокового й віддаленого прогнозу зі зростанням приблизно удвічі ризику серцево-судинної та загальної смертності [10, 11].

1.1. Епідеміологія та прогноз серцевої недостатності, поєднаної з цукровим діабетом 2-го типу

Хоча діагностичні критерії цукрового діабету зазнали суттєвих змін протягом останніх десятиліть, поширеність цього захворювання в загальній популяції стрімко зростає. За даними ВООЗ, кількість хворих на цукровий діабет зросла з 108 млн у 1980 р. до 422 млн у 2014 р. [12]. Крім того, очікується, що наступні 20 років також супроводжуватимуться підвищенням глобальної поширеності цукрового діабету як мінімум удвічі, що призведе до значного погіршення епідеміологічної ситуації з його серцево-судинними ускладненнями, зокрема із СН [12].

Підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та його варіабельність тісно пов'язані з вищим рівнем загальної смертності або комбінованою кінцевою точкою (смерть і госпіталізація внаслідок СН), а варіабельність HbA1c була незалежним предиктором смерті за всіма причинами незалежно від фенотипу ХСН [13]. За даними United Kingdom Prospective Diabetes Study, зниження HbA1c на 1 % було пов'язане зі зниженням ризику на 21 % для будь-якої кінцевої точки, яка пов'язана з цукровим діабетом, на 21 % для смертельних випадків, які пов'язані з цукровим діабетом, на 14 % для ризику смерті від інфаркту міокарда та на 37 % для ризику мікросудинних ускладнень [14]. Серед хворих із ХСН рівень HbA1c $\geq 9,0$ % був пов'язаний з підвищеним ризиком госпіталізації внаслідок прогресування СН (кореговане відношення шансів (ВШ) 1,33; 95 % ДІ 1,11–1,59) і незначним збільшенням ризику смертності (кореговане ВШ 1,20; 95 % ДІ 0,99–1,45) порівняно з хворими, які мали рівень HbA1c у межах 8,0–8,9 % [15]. Встановлено, що хворі з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та цукровим діабетом 2-го типу в анамнезі мали вищий ризик госпіталізації внаслідок ХСН або серцево-судинної смерті порівняно з хворими без цукрового діабету в анамнезі [16]. З другого боку, ХСН є потужним фактором виникнення предіабету та вперше діагностованого цукрового діабету 2-го типу [17]. Цукровий діабет 2-го типу серед хворих із СН виявляли у 26–43 % випадків незалежно від фенотипу ХСН [18].

1.2. Патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності при цукровому діабеті 2-го типу

Патогенетичні механізми розвитку ХСН у хворих на цукровий діабет складні та не до кінця визначені [19–21] (рисунки).

Окрім традиційних серцево-судинних факторів ризику (вік, чоловіча стать, етнічні особливості, генетична схильність, куріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), цукровий діабет підвищує ризик виникнення ІХС та відповідно ішемічної СН, а також безпосередньо викликає діастолічну і систолічну дисфункцію міокарда [22]. Крім того, цукровий діабет 2-го типу часто асоціюється з абдомінальним ожирінням і з епікардіальним/периваскулярним депонуванням жиру. З останнім феноменом пов'язані порушення релаксаційної та контрактильної здатності міокарда і відповідно підвищення ризику маніфестації СН [23, 24]. Дійсно, адипоцитарна дисфункція, що супроводжує ожиріння й цукровий діабет, розглядається як тригер системної прозапальної активації, яка своєю чергою сприяє глюкозо- та ліпотоксичності, мікроваскулярному запаленню, атеросклеротичному ураженню, дисфункції ендотелію і порушенню репараційних можливостей органів-мішеней [25]. Крім того, цукровий діабет за рахунок викладених вище механізмів безпосередньо впливає на апоптоз і склероз гломерулярного апарату нирок, акумуляцію їх позаклітинного матриксу, фіброзну трансформацію паренхіми нирок, що асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та погіршенням тубулярної функції нефрону. Хронічна хвороба нирок, що виникає як наслідок цукрового діабету, нерідко супроводжується гіперкаліємією й високим рівнем затримки рідини і є встановленим фактором ризику госпіталізації та смертності при СН [26].

Цукровий діабет сприяє виникненню і прискоренню атеросклеротичного ураження артерій, дестабілізації атеросклеротичних бляшок та індукції атеротромботичних уражень за рахунок низки послідовних процесів, серед яких найбільше значення мають субінтимальна інфільтрація окисненими ліпідами, ендотеліальна дисфункція, мікроваскулярне запалення, інтраваскулярна коагуляція, проліферація субінтимального шару, втрата прогеніторними ендотеліоцитами здатності до диференціації, проліферації та міграції (так звана «метаболічна пам'ять»), а також супресія формування колатеральних судин і знижена здатність до ішемічного прекодиціонування [27, 28]. Усе це призводить до підвищення ризику первинного та повторного інфаркту міокарда, як основної причини СН, і виснаження периферійних механізмів підтримки адекватної мікроваскулярної перфузії та тканинної репарації [29, 30].

Ендотеліальна дисфункція і мікроангіопатичні процеси також можуть бути важливими чинниками розвитку діабетичної кардіоміопатії [31].

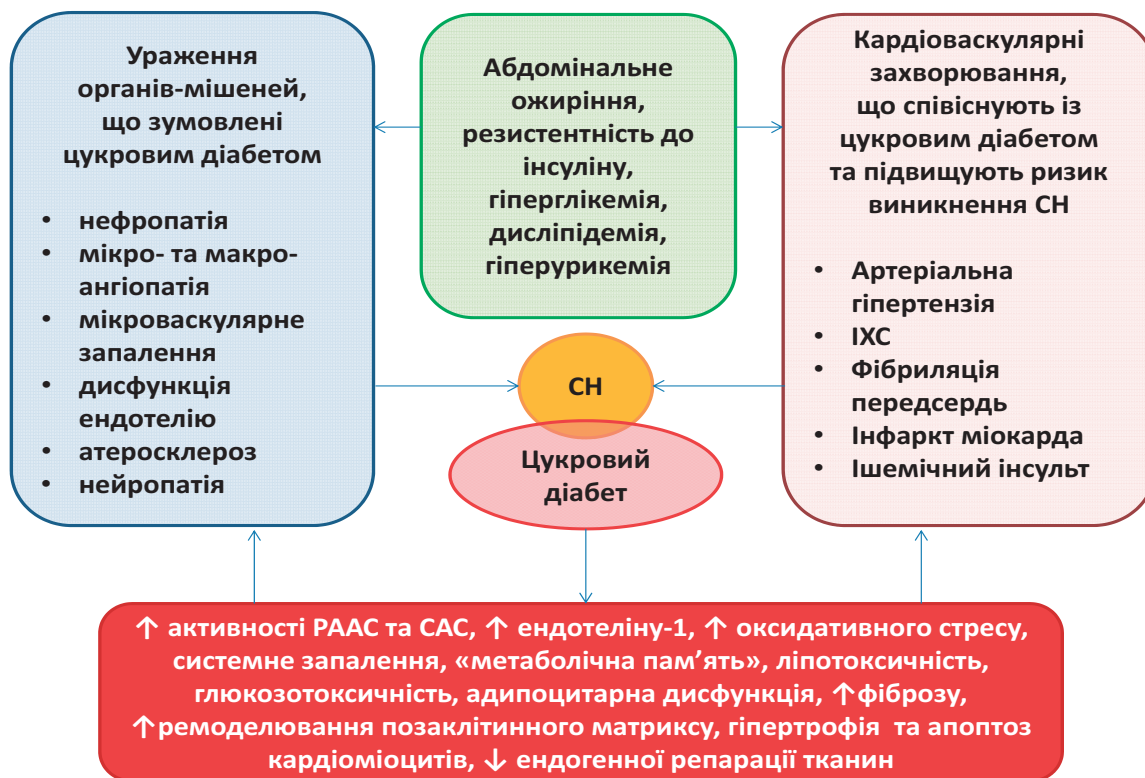


Рисунок. Серцева недостатність та цукровий діабет: спільні ланки патогенезу. РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; САС – симпатoadреналова система; ІХС – ішемічна хвороба серця; СН – серцева недостатність.

Водночас численні метаболічні розлади, включаючи гіперглікемію, підвищений рівень вільних жирних кислот, прозапальних адипоцитокінів, а також ліпотоксичність і гіперінсулінемія, посилюють оксидативний стрес та безпосередньо сприяють ремоделюванню серця й судин, зменшують скоротливість міокарда і погіршують механічні властивості судин [32, 33]. Крім того, підвищується темп утворення кінцевих продуктів глікації (AGEs) та рецепторів до них (RAGEs), які додатково спричиняють підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатoadреналової систем і, ймовірно, інтраміокардіальне запалення, що сприяє підвищеній жорсткості міокарда, порушенню енергетичного метаболізму й зниженню скоротливої здатності міокарда вже на ранніх стадіях прогресування діабетичної кардіоміопатії [34].

У цілому, структурно-функціональні зміни в міокарді хворих на цукровий діабет без супутньої ІХС охоплюють інтерстиціальний фіброз, збільшену товщину стінки лівого шлуночка (ЛШ) і гіпертрофію ЛШ, але вони не є передумовою для розвитку ранньої систолічної дисфункції міокар-

да [35, 36]. Як наслідок, діастолічна дисфункція є найчастішим раннім функціональним міокардіальним порушенням у хворих на цукровий діабет [37]. Дисфункція міокарда при цукровому діабеті маніфестує збільшенням розмірів ЛШ і лівого передсердя, формуванням діастолічних розладів (переважно зниженням повздовжньої деформації), пригніченням контрактильної здатності міокарда ЛШ [38].

Слід зауважити, що в більшості хворих на цукровий діабет 2-го типу з ХСН зі зниженою ФВЛШ наявна фонова ІХС з перенесеним раніше інфарктом міокарда або без такого, тоді як пацієнти із СН зі збереженою ФВЛШ на тлі цукрового діабету переважно страждають на артеріальну гіпертензію. Пацієнти із цукровим діабетом та СН зі збереженою ФВЛШ на ранніх стадіях її прогресування мають відносно помірний ризик серйозних ускладнень цукрового діабету 2-го типу, тоді як у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ відзначають 2-4-разове підвищення ризику тяжких макросудинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда та раптова смерть [37, 38].

Розділ 2

Біологічні маркери несприятливого клінічного перебігу серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

У патогенез діабетичної кардіоміопатії та СН, що асоціюється із цукровим діабетом 2-го типу, залучені різноманітні патофізіологічні механізми, такі як біомеханічний стрес і розтягнення стінки шлуночків та передсердь унаслідок затримки рідини, артеріальної гіпертензії, підвищення об'єму циркулюючої крові; ішемічне пошкодження міокарда внаслідок супутньої ІХС; нейрогуморальна активація та системне й мікрovasкулярне запалення внаслідок метаболічних розладів, що притаманні цукровому діабету, абдомінальному ожирінню та СН, фіброзу органів-мішеней, дисфункції нирок і скелетних м'язів. У цьому контексті біомаркери біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), міокардіального пошкодження (високочутливі серцеві тропоніни), запалення і фіброзу (розчинний супресор туморогенезу-2 [sST2]) можуть бути корисними з діагностичної та прогностичної точки зору.

- **Мета рекомендації:** прогнозування ризику смерті, госпіталізації внаслідок СН та ефективності лікування хворих із ХСН і цукровим діабетом 2-го типу.

Рекомендації: У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу оцінювання рівня натрійуретичних пептидів – мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) або N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – рекомендується з діагностичною метою, якщо є підозра, яка ґрунтується на клінічних даних, щодо наявності ХСН за умов збереженої ФВЛШ та/або ізольованих діастолічних порушень функції міокарда (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Визначення вмісту натрійуретичних пептидів є корисним для уточнення прогнозу й тяжкості ХСН у хворих на цукровий діабет 2-го типу (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Визначення вмісту натрійуретичних пептидів (МНУП або NT-proBNP) та/або високочутливих серцевих тропонінів Т або І (поріг чутливості 0,1 нг/л) безпосередньо при госпіталізації є корисним для оцінки прогнозу у хворих із гострою СН або з гострою декомпенсацією ХСН у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Цільовий рівень HbA1c для більшості хворих із маніфестною ХСН та цукровим діабетом 2-го

типу має утримуватися в межах 7,0–8,0 % (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – С**). Стабільно високі рівні HbA1c (> 10 %) та/або sST2 більше 35 нг/мл у хворих із цукровим діабетом 2-го типу є потужними біомаркерами високого ризику виникнення СН (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – В**). Динаміка рівнів HbA1c та sST2, яка ґрунтується на серійних вимірюваннях вмісту біомаркерів з інтервалом 3–4 місяці, може бути корисною для визначення ризику виникнення СН (**клас рекомендації – Пб, рівень доказів – С**). У пацієнтів із ХСН у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу моніторинг концентрацій натрійуретичних пептидів та sST2 з інтервалом 3–4 місяці може бути корисним для об'єктивізації ефективності лікування (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – В**) (табл. 3).

Обґрунтування: Стабільно високий рівень HbA1c (> 10 %) асоціюється з подвійним ризиком загальної та серцево-судинної смерті порівняно з пацієнтами з меншими значеннями цього показника. Це є справедливим для хворих на цукровий діабет 2-го типу з обома фенотипами ХСН (зі зниженою ФВЛШ та зі збереженою ФВЛШ). У клінічному дослідженні, в яке було залучено хворих на цукровий діабет 2-го типу із супутньою ХСН віком понад 55 років, збереження HbA1c на рівні < 6 % або > 9 % асоціювалося зі зростанням ризику загальної смертності [39]. Ретельніше обстеження цієї групи хворих виявило чітку різницю в результатах, які були зумовлені типом антидіабетичної терапії. Пацієнти, які отримували антидіабетичні препарати з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, мали кращий прогноз, ніж хворі, які лікувалися препаратами з високим ризиком виникнення гіпоглікемії – інсулін, препарати сульфонілсечовини та глініди (переважно репаглінід і натеглінід [не зареєстрований в Україні]) [39]. Маємо тільки одне когортне дослідження, у якому в молодих хворих на цукровий діабет 2-го типу зниження HbA1c ≤ 7 % супроводжувалося погіршенням показника загальної смерті [40]. У цілому підвищений рівень HbA1c є предиктором ризику загальної смерті (ВШ 1,21) та кардіоваскулярної госпіталізації (ВШ 1,14) [41].

У дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) за участю 11 057 пацієнтів без цукрового діабету 2-го типу із високим серцево-судинним ризиком було встановлено, що підвищення концентрації глюкози натще на 1 ммоль/л сприяло зростанню ризику госпіталізації від СН у 1,23 разу [42]. Крім того, резистентність до інсуліну тісно асоціюється з ризиком виникнення ХСН [43, 44].

У дослідженнях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [45], ADVANCE (Action in Diabetes

Таблиця 3**Рекомендації щодо використання біологічних маркерів для визначення несприятливого клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу**

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
Визначення рівнів МНУП/NT-proBNP у хворих на ЦД 2-го типу в разі підозри щодо наявності ХСН за умов збереженої ФВЛШ та/або ізольованих діастолічних порушень функції міокарда	I	A
Визначення рівнів МНУП/NT-proBNP для уточнення прогнозу й тяжкості ХСН у хворих на ЦД 2-го типу	I	A
Визначення рівнів МНУП/NT-proBNP та/або високочутливих серцевих тропонінів Т або І (поріг чутливості 0,1 нг/л) безпосередньо при госпіталізації для оцінки прогнозу у хворих із гострою СН або з гострою декомпенсацією ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу	I	A
Цільовий рівень HbA1c для більшості хворих із маніфестною ХСН із ЦД 2-го типу має утримуватися в межах 7,0–8,0 %	IIa	C
Стабільно високі рівні HbA1c (> 10 %) та/або sST2 більше 35 нг/мл у хворих із ЦД 2-го типу є потужними біомаркерами високого ризику виникнення СН	IIa	B
Динаміка рівнів HbA1c та sST2, яка ґрунтується на серійних вимірюваннях вмісту біомаркерів з інтервалом 3–4 міс, може бути корисною для визначення ризику виникнення СН	IIb	C
Моніторинг рівнів МНУП/NT-proBNP та sST2 з інтервалом 3–4 міс у пацієнтів із ХСН у поєднанні з ЦД 2-го типу для об'єктивізації ефективності лікування	IIa	B

Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів. ЦД – цукровий діабет.

and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [46], ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [47] та VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [48], у яких СН визначалася як вторинна клінічна кінцева точка, не було встановлено суттєвих розбіжностей між частотою виникнення ХСН у когортах хворих з інтенсивним (HbA1c 6,4–7,0 %) та стандартним (HbA1c 7,3–8,4 %) глікемічним контролем. У подальшому метааналізі 8 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (n=37229) не встановлено переваг інтенсивного глікемічного контролю з досягненням HbA1c < 7,0 % перед стандартним лікуванням з підтримкою HbA1c у межах 7,0–8,0 % щодо ризику маніфестації ХСН (ВШ 1,20; 95 % ДІ 0,96–1,48) [49]. У цілому, обсерваційні дослідження свідчать про те, що глікемічний контроль у хворих із СН та цукровим діабетом 2-го типу має бути індивідуалізованим і підібраним залежно від віку хворого, наявності інших коморбідних станів, визначення потенційних переваг щодо інтенсивного лікування та економічної доцільності. Принаймні не потрібно знижувати HbA1c < 6 % за наявності ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, а також треба активно запобігати підвищенню цього показ-

ника понад 10 % для більшості хворих з маніфестною ХСН незалежно від ФВЛШ. Оскільки даних щодо оптимального цільового рівня HbA1c для хворих з асимптомною ХСН (I ФК NYHA) з ФВЛШ < 50 % та пацієнтів з діастолічною ХСН у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу недостатньо, доцільно використовувати рекомендації, які призначені для інших хворих із ХСН [3, 5, 18].

Предикторами прогресування ХСН є супутні захворювання, які часто спостерігаються при цукровому діабеті (мультифокальний атеросклероз, ІХС, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння), біомаркери біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), запалення (високочутливий С-реактивний протеїн, галектин-3), фіброзу (sST2) та, ймовірно, ендотеліальна дисфункція [50–52]. Згідно з чинними клінічними настановами із СН Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (2017) [5, 8], підхід до інтерпретації результатів вимірювання вмісту в плазмі крові діагностичних (натрійуретичні пептиди) та прогностичних (натрійуретичні пептиди, галектин-3, високочутливий С-реактивний протеїн і sST2) біомаркерів у хворих із СН із супутнім цукровим діабетом 2-го типу не відрізняється від такого в пацієнтів із СН без цукрово-

го діабету 2-го типу. Втім необхідно враховувати наявність ренального кліренсу натрійуретичних пептидів, підвищений рівень неприлізину при цукровому діабеті 2-го типу та знижену активність неприлізину при СН зі збереженою ФВЛШ, що може спричиняти відповідно зростання або зниження рівнів цих біомаркерів у плазмі крові та зміни загальної чутливості діагностичного тесту [53, 54]. Проте прогностичне значення підвищеного рівня натрійуретичних пептидів при цукровому діабеті 2-го типу в поєднанні з СН зберігається [8, 55]. Окрім того, позитивна динаміка клінічного стану хворих із ХСН супроводжується зниженням вмісту в плазмі крові NT-проBNP < 1000 нг/мл і sST2 < 35 нг/мл та асоціюється зі зниженням вірогідності смертельних випадків і ризику повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН [5, 8]. Консенсус кардіологів України з використання біологічних маркерів при СН не вимагає імплементації особливих біомаркерів для хворих на цукровий діабет із СН окрім тих, що рекомендовані з діагностичною та/або прогностичною метою, а саме натрійуретичних пептидів (МНУП, NT-проBNP), високочутливих серцевих тропонінів (поріг чутливості 0,1 мг/л) та sST2 [55].

Джерела інформації: [1, 5, 8, 6–39, 44, 46–55].

Розділ 3

Втручання, що стосуються модифікації клінічного перебігу і прогнозу хронічної серцевої недостатності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Специфічного лікування ХСН у хворих на цукровий діабет 2-го типу не існує, тобто стратегія медикаментозного лікування ХСН залишається незмінною, але існують певні особливості у виборі лікарських засобів при ХСН за наявності цукрового діабету. Більше того, не було спеціальних РКД, які були б присвячені виключно хворим на цукровий діабет з метою зниження ризику виникнення або уповільнення прогресування ХСН [18].

3.1. Рекомендації щодо фармакологічного лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу

- **Мета рекомендації:** зниження ризику смерті та/або запобігання госпіталізації внаслідок прогресування ХСН.

Рекомендація: У пацієнтів із ХСН зі зниженою (< 40 %) ФВЛШ у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу лікування ХСН у цілому повинно передбачати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (або блокатори рецепторів ангіотензину II), β-адреноблокатори й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Інгібітори АПФ рекомендовані для початкового призначення хворим із ХСН зі зниженою ФВЛШ (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Блокатори рецепторів ангіотензину II рекомендовані пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВЛШ за умов непереносимості або за наявності протипоказань до інгібіторів АПФ (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**). Комбіновану блокаду рецепторів ангіотензину II та неприлізину (сакубітрин/валсартан) слід рекомендувати замість інгібіторів АПФ у випадку збереження стійких симптомів СН у хворих зі зниженою ФВЛШ незважаючи на прийом рекомендованої схеми лікування (інгібітор АПФ + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів) (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**). Сакубітрин/валсартан не може бути застосований у хворих з ангіоневротичним набряком у анамнезі (**клас рекомендації – IIIb, рівень доказів – C**). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів можна розглянути з метою зниження ризику госпіталізації у хворих із ХСН зі збереженою ФВЛШ і цукровим діабетом 2-го типу, якщо протягом року відбулася одна та більше госпіталізація з приводу ХСН, циркулюючий вміст МНУП або NT-проBNP стійко підвищений (> 300 пг/мл або > 1000 пг/мл відповідно), рівень креатиніну крові < 250 мкмоль/л, вміст калію < 5 ммоль/л, а ШКФ > 30 мл/(хв · 1,73 м²) (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Івабрадин слід застосовувати у хворих із ХСН із ФВЛШ < 35 % та цукровим діабетом 2-го типу за наявності синусового ритму на ЕКГ із частотою скорочень серця у спокої > 70 за 1 хв незважаючи на титрування β-адреноблокаторів до максимальної переносимої дози (**клас рекомендації – Pa, рівень доказів – B**). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) (дапагліфлозин, емплагліфлозин) можуть бути застосовані у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ та цукровим діабетом 2-го типу, які приймають рекомендовану схему лікування (інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II або сакубітрин/валсартан + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів) з метою поліпшення віддаленого прогнозу та зниження смертності (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**). У пацієнтів із ХСН і зниженою ФВЛШ очікувані сукупні ефекти ранньої комплексної фармакологічної терапії на основі комбінування сакубітрину/валсартану, β-адре-

ноблокатора, антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітора НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) є суттєвими щодо поліпшення виживання й зниження смертності та можуть бути розглянуті як новий терапевтичний стандарт (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – В**). Петльові діуретики, у тому числі в комбінації з тiazидними, слід застосовувати для симптоматичної терапії ХСН зі зниженою та збереженою ФВЛШ з метою досягнення еуволемічного контролю (**клас рекомендації – I, рівень доказів – С**). Ізосорбиду динітрат у комбінації з гідралазину гідрохлоридом може бути використаний як альтернатива блокаторам РААС виключно в осіб африканської раси незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (**клас рекомендації – I, рівень доказів – А**). У хворих із ХСН зі зниженою або зі збереженою ФВЛШ у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу артеріальний тиск необхідно підтримувати на рівні < 130/80 мм рт. ст. (**клас рекомендації – I, рівень доказів – А**). Використання інгібіторів АПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину II) і β -адреноблокаторів є доцільним для досягнення адекватного контролю рівня артеріального тиску у хворих із ХСН зі зниженою та зі збереженою ФВЛШ (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – С**). Профілактика й лікування фібриляції/тріпотіння передсердь при ХСН має здійснюватися згідно з відповідними сучасними рекомендаціями (**клас рекомендації – I, рівень доказів – С**) (табл. 4).

Обґрунтування:

Блокатори РААС

Поки що немає переконливих доказів вищої ефективності й безпечності іншої стратегії лікування в пацієнтів із ХСН із цукровим діабетом 2-го типу або без нього у великих РКД, ніж та, яка використовується рутинно для всіх хворих із ХСН. Абсолютна користь для пацієнтів із цукровим діабетом є більшою через підвищений ризик розвитку серцево-судинної смерті й госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН, ніж у хворих без цукрового діабету [56]. Результатами РКД SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [57] і CHARM [58] встановлено, що інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II здатні знижувати ризик виникнення нових випадків цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ. У РКД PARADIGM-HF сакубітрил/валсартан показав кращий ефект, ніж інгібітор АПФ еналаприл, щодо зниження ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації внаслідок СН (первинна кінцева точка) у пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ [59]. Аналіз підгруп показав, що ефект сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом для первин-

ної кінцевої точки в когорті хворих на цукровий діабет 2-го типу був подібним до того, який спостерігався в пацієнтів без цукрового діабету 2-го типу (ВШ 0,83 та ВШ 0,77 відповідно; $p=0,40$) [59].

У спеціальному аналізі ефективності лікування сакубітрилом/валсартаном було встановлено, що застосування препарату асоціювалося із більшим зниженням рівня HbA1c та меншою потребою в ініціації лікування інсуліном, ніж застосування еналаприлу [60]. Крім того, сакубітрил/валсартан сприяв якіснішому контролю глікемії, ніж інгібітор АПФ еналаприл, ймовірно, за рахунок модуляції ендogenous ефектів непрілізину. Дійсно, непрілізин може стимулювати ліполіз, посилювати окиснення ліпідів та резистентність до інсуліну. Інгібування непрілізину сакубітрилом може сприяти поліпшенню глікемічних параметрів, потенціалізації ефектів агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) [61], а також запобігати зниженню функції нирок [62].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону та спіронолактону є корисним для зниження ризику смерті й госпіталізації внаслідок ХСН у хворих на цукровий діабет у поєднанні з ХСН зі зниженою ФВЛШ, що доведено в дослідженнях EMPHASIS-HF [63] і RALES [64] відповідно. Важливо, що еплеренон майже не впливає на ризик нових випадків цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів з ХСН, що свідчить про його нейтральний метаболічний профіль [65]. Водночас у хворих без ХСН спіронолактон продемонстрував негативний вплив на метаболізм глюкози [65]. Систематичний аналіз, виконаний у 2016 р. за даними 18 великих РКД, довів, що застосування спіронолактону асоціюється з підвищенням вмісту HbA1c у середньому на 0,16 % (95 % ДІ 0,02–0,30), але не чинить впливу на рівні глюкози та інсуліну натще [66]. Таким чином, еплеренон виглядає більш безпечним, ніж спіронолактон, у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Додавання інгібіторів реніну або блокаторів рецепторів ангіотензину II до комбінації інгібітора АПФ і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів суворо заборонено через підвищений ризик ниркової дисфункції та гіперкаліємії за відсутності додаткової користі у прогностичному сенсі [67].

Бета-адреноблокатори

Загалом Управління з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) схвалило лише три молекули, що належать до

Таблиця 4**Рекомендації щодо фармакологічного лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу**

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
Застосування інгібіторів АПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину II), β-адреноблокаторів й антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ у поєднанні з ЦД 2-го типу	I	A
Інгібітори АПФ рекомендовані для початкового призначення хворим із ХСН зі зниженою ФВЛШ	I	A
Блокатори рецепторів ангіотензину II рекомендовані пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВЛШ за умов непереносимості або за наявності протипоказань до інгібіторів АПФ	I	B
Комбіновану блокаду рецепторів ангіотензину II та неприлізину (сакубітрин/валсартан) слід рекомендувати замість інгібіторів АПФ у випадку збереження стійких симптомів СН у хворих зі зниженою ФВЛШ незважаючи на прийом рекомендованої схеми лікування (інгібітор АПФ + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів)	I	B
Сакубітрин/валсартан не може бути застосований у хворих з ангіоневротичним набряком у анамнезі	IIIb	C
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів можна розглянути з метою зниження ризику госпіталізації у хворих із ХСН зі збереженою ФВЛШ та ЦД 2-го типу, якщо протягом року відбулася одна та більше госпіталізація з приводу ХСН, циркулюючий вміст МНУП або NT-proBNP стійко підвищений (> 300 пг/мл або > 1000 пг/мл відповідно), рівень креатиніну крові < 250 мкмоль/л, вміст калію < 5 ммоль/л, а ШКФ > 30 мл/(хв · 1,73 м ²)	IIb	B
Івабрадин слід застосовувати у хворих із ХСН із ФВЛШ < 35 % та ЦД 2-го типу за наявності синусового ритму на ЕКГ із ЧСС у спокої > 70 за 1 хв незважаючи на титрування β-адреноблокаторів до максимально переносимої дози	IIa	B
Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) можуть бути застосовані у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ЦД 2-го типу, які приймають рекомендовану схему лікування (інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II або сакубітрин/валсартан + β-адреноблокатор + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів) для поліпшення віддаленого прогнозу та зниження смертності	I	B
Застосування ранньої комплексної фармакологічної терапії на основі комбінування сакубітрину/валсартану, β-адреноблокатора, антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітора НЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин) у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ	IIa	B
Петльові діуретики, у тому числі в комбінації з тіазидними, слід застосовувати для симптоматичної терапії ХСН зі зниженою та збереженою ФВЛШ для досягнення еуволемічного контролю	I	C
Ізосорбід динітрат у комбінації з гідралазину гідрохлоридом може бути використаний як альтернатива блокаторам РААС виключно в осіб африканської раси незалежно від наявності ЦД 2-го типу	I	A
У хворих із ХСН зі зниженою або зі збереженою ФВЛШ у поєднанні з ЦД 2-го типу артеріальний тиск необхідно підтримувати на рівні < 130/80 мм рт. ст.	I	A
Використання інгібіторів АПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину II) та β-адреноблокаторів є доцільним для досягнення адекватного контролю рівня артеріального тиску у хворих із ХСН	IIa	C
Профілактика й лікування фібриляції/тріпотіння передсердь при ХСН має здійснюватися згідно з відповідними сучасними рекомендаціями	I	C

ЧСС – частота скорочень серця.

групи β -адреноблокаторів, як такі, що довели спроможність суттєво знижувати смертність та ризик госпіталізації у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ у поєднанні з цукровим діабетом, а саме: карведилол, метопрололу сукцинат і бісопролол [68]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [1] і Всеукраїнської асоціації кардіологів України [3] щодо лікування ХСН зі зниженою ФВЛШ, з метою поліпшення клінічного перебігу ХСН та прогнозу у хворих слід використовувати карведилол, метопрололу сукцинат, бісопролол і небіволол у оптимальних дозах.

Дані великих РКД, до яких входили хворі як із ХСН, так і без неї, показали, що β -адреноблокатори з α -блокувальними властивостями здатні чинити більш виражений позитивний ефект щодо метаболізму глюкози [69–72]. У хворих із цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією, але без СН карведилол значно поліпшував чутливість тканин до інсуліну і контроль глікемії, ніж метопрололу сукцинат [69]. У пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ карведилол продемонстрував здатність знижувати рівень глюкози натще, вміст інсуліну і HbA_{1c}, а також запобігав новим випадкам цукрового діабету 2-го типу [70, 72]. Водночас призначення метопрололу сукцинату та бісопрололу не супроводжувалося поліпшенням параметрів глікемічного контролю у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ і цукровим діабетом 2-го типу [73]. У РКД SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure) небіволол порівняно з плацебо знижував частоту настання композитної первинної кінцевої точки (загальна смертність і госпіталізація внаслідок серцево-судинних причин) хворих похилого віку (> 70 років) із ХСН [74]. Клінічний ефект препарату не залежав від віку, статі та величини ФВЛШ [75].

Тому призначення інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів неприлізину/блокаторів рецепторів ангіотензину II, β -адреноблокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (для хворих з ФВЛШ < 35 %) є необхідним з метою поліпшення виживання та зниження ризику госпіталізації для всіх хворих із ХСН незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу з урахуванням протипоказань.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

Попередні РКД DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events), EMPAREG OUTCOME® trial (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus Patients), CANVAS (CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study), CVD-REAL Study

(Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors), CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation), EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety), EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcomE tRIal in Patients With chrONic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction) довели, що інгібітори НЗКТГ-2 – дапагліфлозин, емплагліфлозин і канагліфлозин – чинять суттєвий сприятливий вплив на кінцеві клінічні точки, такі як госпіталізація внаслідок ХСН та ренальні ускладнення, але дещо відрізняються між собою за впливом на серцево-судинну смертність [76–79].

У РКД DAPA-HF дапагліфлозин значно знижував частоту прогресування СН або серцево-судинної смерті в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ як із цукровим діабетом, так і без нього [80]. Результати РКД DAPA-HF з більш ніж 4700 пацієнтами з ХСН II–IV ФК за NYHA і ФВЛШ < 40 %, які отримували дапагліфлозин, показали значне зменшення частоти виникнення первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, госпіталізація з приводу ХСН та терміновий візит з приводу ХСН, що потребував внутрішньовенної терапії) протягом приблизно 18 місяців. Частота виникнення вторинної комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу декомпенсації ХСН або смерть від серцево-судинних причин) була нижчою у групі застосування дапагліфлозину порівняно з групою плацебо (ВШ 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,85; $p < 0,001$). Крім того, погіршення ХСН було встановлено у 237 (10,0 %) пацієнтів у групі дапагліфлозину та у 326 (13,7 %) пацієнтів у групі плацебо (ВШ 0,70; 95 % ДІ 0,59–0,83). Смерть від серцево-судинних причин настала у 227 (9,6 %) пацієнтів у групі дапагліфлозину та у 273 (11,5 %) пацієнтів у групі плацебо (ВШ 0,82; 95 % ДІ 0,69–0,98); смерть від будь-якої причини було зареєстровано у 276 (11,6 %) пацієнтів у групі дапагліфлозину та в 329 (13,9 %) пацієнтів у групі плацебо (ВШ 0,83; 95 % ДІ 0,71–0,97). Частота побічних явищ у вигляді порушення функції нирок і гіпоглікемії не відрізнялася між групами дапагліфлозину та плацебо. Якість життя хворих із ХСН, яку було оцінено за допомогою специфічного опитувальника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, зростала значно краще, а погіршення якості життя спостерігалось рідше в групі застосування дапагліфлозину порівняно з групою плацебо за перші 8 місяців спостереження. Важливо, що ці дані були однаковими у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ як із цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього [80].

На підставі цих доказів FDA схвалило нові показання для дапагліфлозину, який тепер рекомендовано до застосування в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ незалежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу.

Наступним дослідженням, у якому було оцінено ефект НЗКТГ-2 емпагліфлозину, стало EMPEROR-Reduced (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), у ньому взяли участь 3730 хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ ($\leq 40\%$ на початку дослідження) з цукровим діабетом 2-го типу та без нього. Хворих було рандомізовано у співвідношенні 1 : 1 у групи застосування емпагліфлозину (10 мг на добу) і плацебо додатково до традиційної терапії ХСН, яка передбачала інгібітори РААС, β -адреноблокатори, інгібітори мінералокортикоїдних рецепторів та діуретики. Серед залучених у це дослідження хворих 50% мали цукровий діабет 2-го типу, у 73% було діагностовано ФВЛШ $\leq 30\%$, у 79% рівень NT-proBNP був вищим ніж 1000 пг/мл, 48% пацієнтів мали ШКФ < 60 мл/(хв \cdot 1,73 м²), та близько 20% усіх рандомізованих хворих отримували лікування ХСН блокаторм рецепторів ангіотензину II/інгібітором неперилізину [81]. Результати РКД EMPEROR-Reduced (The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) довели здатність інгібітора НЗКТГ-2 емпагліфлозину порівняно з плацебо знижувати на 25% частоту виникнення комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть і потреба в госпіталізації з приводу СН) у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ (ВШ 0,75; 95% ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$) [84]. Ефект емпагліфлозину щодо зменшення ризику виникнення первинної кінцевої точки у хворих з ХСН зі зниженою ФВЛШ не залежав від наявності цукрового діабету 2-го типу [81]. Крім того, в дослідженні EMPEROR-Reduced було доведено здатність емпагліфлозину порівняно з плацебо знижувати ризик госпіталізації з приводу ХСН (ВШ 0,70; 95% ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$) і запобігати прогресуванню ниркової дисфункції. При цьому ризик виникнення композитної точки ренальних подій знизився на 50% у групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо (ВШ 0,50; 95% ДІ 0,32–0,77; $p = 0,0019$) [81].

Потенційні переваги інгібіторів НЗКТГ-2 щодо клінічного перебігу ХСН зі збереженою ФВЛШ наразі досліджуються у великих РКД: EMPEROR-PRESERVED (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction), DELIVER trial (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure). РКД SOLOIST-WHF (Effect of Sota-

gliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure) присвячено оцінці клінічної ефективності сотагліфлозину (комбінований неселективний інгібітор НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2) у пацієнтів з маніфестною ХСН з ФВЛШ $< 50\%$. Попередні результати РКД EMPEROR-Preserved ($n = 5990$), у якому вивчається можливість інгібітора НЗКТГ-2 емпагліфлозину знижувати ризик виникнення клінічних подій, які пов'язані з прогресуванням ХСН зі збереженою ФВЛШ, очікуються наприкінці 2021 р.

Ще два випробування, а саме DEFINE-HF (Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients With Heart Failure) та EMBRACE-HF (Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients With Heart Failure), скеровані на вивчення механізмів терапевтичної дії інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів із СН зі зниженою та збереженою ФВЛШ.

У 2020 р. Європейське товариство кардіологів ухвалило нові настанови щодо використання інгібіторів НЗКТГ-2 у лікуванні ХСН, у яких розглядаються переваги трьох інгібіторів НЗКТГ-2 (емпагліфлозину, дапагліфлозину та канагліфлозину) у поліпшенні прогнозу хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ [82]. Ці дані були отримані переважно після завершення великих інтернаціональних РКД і окремих метааналізів. Потенційні механізми, за допомогою яких інгібітори НЗКТГ-2 можуть знижувати ризики, пов'язані з СН, залишаються нез'ясованими та є предметом постійного дослідження і наукової дискусії. Вважається, що зниження оксидативного стресу, поліпшення ендотеліальної функції й нейрогормональна модуляція (підвищення рівня МНУП), а також протизапальні властивості та кардіо- і нефропротективний потенціал інгібіторів НЗКТГ-2 є найбільш ймовірними факторами, що обумовлюють позитивний характер їх плеїотропних ефектів.

Таким чином, обидва великі РКД – DAPA-HF (досліджуваний препарат – дапагліфлозин) та EMPEROR-Reduced (досліджуваний препарат – емпагліфлозин) – переконливо довели, що інгібіція НЗКТГ-2 знижує сукупний ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації внаслідок ХСН у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ, як із цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього.

У метааналізі трьох РКД – EMPHASIS-HF ($n = 2737$), PARADIGM-HF ($n = 8399$) та DAPA-HF ($n = 4744$) – інгібітори НЗКТГ-2 продемонстрували здатність знижувати смертність у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ незалежно від прийому інгібіторів РААС та β -адреноблокаторів [83]. У РКД VERTIS CV (Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes) вивчали вплив нового інгібітора НЗКТГ-2 ертугліфлозину на

виживання пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та встановленою атеросклеротичною хворобою судин (n=8238) [84]. Результатами РКД VERTIS CV було доведено, що ертугліфлозин був не гірший за плацебо для первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда або інсульт). Але показати переваги препарату порівняно з плацебо за вторинними кінцевими точками (час до настання серцево-судинної смерті або госпіталізації внаслідок ХСН, середнє зниження маси тіла, зниження рівня HbA1c, частота симптомної гіпоглікемії, інфекцій сечового тракту, ампутації кінцівок та комбінований показник ниркова смерть + діаліз/трансплантація або подвоєння креатиніну в сироватці крові від початку лікування) не вдалося [84].

Для додаткового вивчення впливу інгібіторів НЗКТГ-2 дапагліфлозину й емплагліфлозину на показник загальної смерті та інших клінічних подій був проведений метааналіз об'єднаних даних РКД DAPA-HF і EMPEROR-Reduced [85]. Первинною кінцевою точкою метааналізу було обрано період до настання епізоду смерті від будь-якої причини. Крім того, було оцінено вплив лікування в підгрупах хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ на сукупний ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації внаслідок ХСН. Зазначені підгрупи хворих було сформовано залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу, віку, статі, лікування блокатором рецепторів ангіотензину II/інгібітором неперилізіну, ФК ХСН за NYHA, раси, частоти госпіталізації з приводу ХСН, ШКФ та індексу маси тіла [85].

Аналіз даних 8474 пацієнтів із ХСН, залучених до обох досліджень, показав, що додавання інгібіторів НЗКТГ-2 до традиційної терапії ХСН приводить до зниження ризику загальної смерті на 13 % (відносний ризик (ВР) 0,87; 95 % ДІ 0,77–0,98; p=0,018) і ризику серцево-судинної смерті на 14 % (ВР 0,86; 95 % ДІ 0,76–0,98; p=0,027), сукупного ризику серцево-судинної смерті або першої госпіталізації внаслідок ХСН на 26 % (ВР 0,74; 95 % ДІ 0,68–0,82; p<0,0001), композитної кінцевої точки (повторна госпіталізація внаслідок ХСН або серцево-судинна смерть) на 25 % (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,68–0,84; p<0,0001) та ризику комбінованої ниркової кінцевої точки на 38 % (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,43–0,90; p=0,013). Об'єднані ефекти лікування інгібіторами НЗКТГ-2 (дапагліфлозин та емплагліфлозин) показали незмінну користь для хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ незалежно від віку, статі, наявності цукрового діабету 2-го типу, рівня розрахункової ШКФ, ФК ХСН за NYHA, раси та призначення блокатора рецепторів ангіотензину II/інгібітора неперилізіну.

Таким чином, інгібітори НЗКТГ-2 можна оцінити як наступний крок у лікуванні хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу.

Діуретики

Немає спеціально спланованих і завершених клінічних випробувань, які були б присвячені вивченню ефективності діуретиків у пацієнтів з поєднанням цукрового діабету та ХСН. Теоретично тiazидні діуретики можуть призвести до підвищення інсулінорезистентності й подальшого погіршення контролю глікемії, тому петльові діуретики мають у таких пацієнтів певну перевагу над тiazидами [86]. Але у хворих з оптимальним контролем глікемії та відсутністю протипоказань до використання тiazидів або ацетазоламід, використання комбінації петльового діуретика з тiazидом або ацетазоламід для подолання резистентності до діуретичної терапії є можливою стратегією лікування, яка втім потребує подальшої оцінки безпечності.

Івабрадин

Результати РКД SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial) довели, що івабрадин здатний статистично значуще знижувати частоту виникнення первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть + госпіталізація внаслідок СН) у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та синусовим ритмом на ЕКГ (частота скорочень серця > 70 за 1 хв) однаковою мірою за наявності або відсутності цукрового діабету 2-го типу (p=0,57) [87]. Крім того, частота госпіталізації внаслідок прогресування ХСН зі зниженою ФВЛШ також статистично значуще зменшувалася в групі застосування івабрадину порівняно з плацебо. Водночас немає даних щодо впливу івабрадину на якість глікемічного контролю у хворих із ХСН, хоча в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження та цукровим діабетом 2-го типу без ХСН івабрадин довів свою здатність до певного зниження вмісту HbA1c (у середньому на 0,1 %) [88].

Фіксована комбінація ізосорбиду динітрату та гідралазину гідрохлориду

Результати РКД A-HeFT засвідчили суттєве зниження рівня загальної смерті, потреби в невідкладній госпіталізації й поліпшення якості життя при використанні фіксованої комбінації ізосорбиду динітрату та гідралазину гідрохлориду у хворих африканської раси з маніфестною ХСН [89].

Оптимальна комбінована терапія СН зі зниженою ФВЛШ

У перекресному аналізі, проведеному M. Vaduganathan та співавторами (2020) [90], було

оцінено ефекти комплексної фармакологічної терапії, що модифікує перебіг СН (блокатор рецепторів ангіотензину II/інгібітор неприлізину, β-адреноблокатор, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітор НЗКТГ-2) порівняно зі звичайною терапією (інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II та β-адреноблокатор) у пацієнтів із хронічною СН зі зниженою ФВЛШ шляхом непрямого порівняння трьох основних клінічних випробувань, а саме EMPHASIS-HF (n=2737), PARADIGM-HF (n=8399) і DAPA-HF (n=4744). Первинною кінцевою точкою метааналізу була складова серцево-судинної смерті або госпіталізація внаслідок ХСН. Також було оцінено зазначені кінцеві показники індивідуально й загальну причину смертності.

Аналіз результатів засвідчив, що сукупний ефект новітньої комплексної терапії порівняно зі звичайною терапією ХСН значно знижував частоту виникнення первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть і госпіталізація внаслідок прогресування ХСН) (ВШ 0,38; 95 % ДІ 0,30–0,47), серцево-судинної смерті (ВШ 0,50; 95 % ДІ=0,37–0,67), госпіталізації (ВШ 0,32; 95 % ДІ 0,24–0,43) та загальної смерті (ВШ 0,53; 95 % ДІ 0,40–0,70). Лікування за допомогою ранньої комбінованої фармакологічної терапії (яка передбачала сакубітрин/валсартан, β-адреноблокатор, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітор НЗКТГ-2) додавало від 2 до 7 додаткових років життя у хворих 80-річного віку і до 8,3 року в осіб 55-річного віку порівняно зі звичайною терапією.

Джерела інформації: [1, 5, 18, 56–90].

- **Мета рекомендації:** зниження ризику гіперкаліємії при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, блокаторів рецепторів ангіотензину II/інгібіторів неприлізину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів для підтримання прихильності до лікування.

Таблиця 5

Рекомендації щодо зниження ризику гіперкаліємії при фармакологічному лікуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу для підтримання прихильності до терапії

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
Регулярний контроль рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові на початку лікування препаратами, що блокують ефекти РААС, або при титрації доз інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину II у хворих із ХСН та ЦД	IIb	B
Використання полістеролсульфату натрію, натрію-цирконію циклосилікату, патиромеру може бути доцільним для контролю гіперкаліємії на тлі хронічної блокади РААС у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ та ЦД	IIb	B

Рекомендація: У пацієнтів із ХСН у поєднанні з цукровим діабетом рекомендується регулярний контроль рівнів електролітів і креатиніну в сироватці крові на початку лікування препаратами, що блокують ефекти РААС, або при титрації доз інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину II (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Враховуючи позитивний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів неприлізину на виживання і ризик госпіталізацій у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ у тому числі при поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, використання калієвих байндерів (зв'язувачів) – полістеролсульфату натрію, натрію-цирконію циклосилікату (не зареєстрований в Україні), патиромеру (не зареєстрований в Україні) – може бути доцільним для контролю гіперкаліємії на тлі хронічної блокади РААС (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**) (табл. 5).

Обґрунтування: Рекомендація щодо використання калієвих байндерів ґрунтується лише на доцільності їх застосування та обмеженому позитивному досвіді клінічного використання [91, 92]. Тем не менше, призначення переважно патиромеру та натрію-цирконію циклосилікату дозволяло підтримувати еукаліємію і зберігати позитивний профіль безпеки у хворих із ХСН, які потребували призначення антагоністів РААС [93–96].

Джерела інформації: [21, 66, 91–96].

3.2. Рекомендації щодо нефармакологічного лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет

- **Мета рекомендації:** зниження ризику смерті та/або запобігання госпіталізації і раптовій серцевій смерті внаслідок підвищеного ризику виникнення зловісних шлуночкових аритмій.

Рекомендація: Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна в пацієнтів із ХСН зі стійкою шлуночковою тахікардією незалежно від можливості виконання катетерної абляції та результатів цієї процедури (**клас рекомендації – I, рівень доказів – C**), у пацієнтів з нестійкою шлуночковою тахікардією внаслідок систолічної дисфункції ЛШ або при індукції стійкої шлуночкової тахікардії при виконанні електрофізіологічного дослідження (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**), у всіх пацієнтів з маніфестною ХСН зі зниженою ФВЛШ (< 35 %) унаслідок перенесеного інфаркту міокарда (**клас рекомендації – IIa, рівень доказів – A**) або кардіоміопатії неішемічного генезу (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**), у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ, які є кандидатами для трансплантації серця та очікують на це втручання (**клас рекомендації – IIa, рівень доказів – B**), у хворих з неішемічною ХСН з ФВЛШ < 40 % з випадками непритомності внаслідок нестійкої шлуночкової тахікардії та переконливими даними про відтерміноване нагромадження контрасту в міокарді при проведенні магнітно-резонансної томографії (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**).

Ресинхронізаційна терапія доцільна у хворих з маніфестною ХСН з ФВЛШ $\leq 35\%$, що супроводжується повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса з тривалістю комплексу QRS на ЕКГ ≥ 150 мс на тлі оптимальної медикаментозної терапії з метою поліпшення клінічного стану та зниження ризику смерті (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Ресинхронізаційна терапія може використовуватися для поліпшення клінічного статусу і прогнозу ХСН у хворих із ФВЛШ $\leq 35\%$, QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса та пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ до 130–150 мс, які залишаються симптомними попри оптимальну медикаментозну терапію (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**). Ресинхронізаційна терапія може також бути розцінена як метод поліпшення клінічного стану та перебігу маніфестної ХСН з ФВЛШ $\leq 35\%$, будь-якою QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса з пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ ≥ 150 мс, які залишаються симптомними попри оптимальну медикаментозну терапію (**клас рекомендації – IIa, рівень доказів – B**). Ресинхронізаційна терапія не рекомендована хворим із ХСН з пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ < 130 мс (**клас рекомендації – III, рівень доказів – A**). Регулярні індивідуально підібрані фізичні вправи можуть мати позитивний вплив на клінічний перебіг ХСН та віддалений прогноз

(**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**) (табл. 6).

Обґрунтування:

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора

Пацієнти з цукровим діабетом у поєднанні з ХСН мають підвищений ризик виникнення злоскісних шлуночкових аритмії та раптової серцевої смерті [97, 98]. Підвищений ризик аритмічної смерті за наявності цукрового діабету не залежав від фенотипу ХСН (тобто СН зі зниженою або збереженою ФВЛШ), ішемічної або не ішемічної етіології ХСН та ФК ХСН [99]. Клінічні дослідження довели, що імплантований кардіовертер-дефібрилятор та серцева ресинхронізаційна терапія дозволяють зменшити загальну смертність шляхом ефективної профілактики раптової серцевої смерті у хворих із ХСН, у тому числі з цукровим діабетом 2-го типу [100–102]. При цьому суттєвої різниці щодо ефекту лікування за допомогою імплантованого кардіовертера-дефібрилятора у пацієнтів з ХСН з цукровим діабетом 2-го типу та без нього не виявлено [103].

Ресинхронізаційна терапія

Ефективність ресинхронізаційної терапії порівняно з оптимальною медикаментозною терапією для зменшення ризику смерті за всіма причинами і ризику госпіталізації внаслідок прогресування СН III–IV ФК за NYHA було оцінено у РКД CARE-HF [104] і COMPANION [102]. Крім того, в РКД MADIT-CRT [105] та RAFT [106] було оцінено ефективність ресинхронізаційної терапії, доданої до оптимальної медикаментозної терапії в пацієнтів із легкими і помірними симптомами ХСН. У всі дослідження були залучені хворі з ХСН з різними коморбідними станами, зокрема з цукровим діабетом 2-го типу [104–108]. Як засвідчили результати РКД MADIT-CRT, ресинхронізаційна терапія була однаково ефективною щодо впливу на клінічні кінцеві точки для хворих із ХСН з цукровим діабетом 2-го типу та без нього [108]. При цьому в пацієнтів із ХСН і цукровим діабетом 2-го типу не спостерігалася вища частота ускладнень після імплантації пристроїв [109]. Позитивні кардіогемодинамічні ефекти, безпосередньо пов'язані з ресинхронізаційною терапією, включаючи підвищення ФВЛШ і скорочення об'ємів порожнин серця, не залежали від наявності цукрового діабету 2-го типу [110]. При цьому пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу і рівнем HbA1c $\leq 7,0\%$ мали кращий прогноз після проведення ресинхронізаційної терапії, ніж хворі з субоптимальним контролем глікемії [111].

Джерела інформації: [97–111].

Таблиця 6**Рекомендації щодо нефармакологічного лікування серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет**

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна в пацієнтів із ХСН зі стійкою ШТ незалежно від можливості виконання катетерної абляції та результатів цієї процедури	I	C
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна в пацієнтів з нестійкою ШТ унаслідок систолічної дисфункції ЛШ або при індукції стійкої шлуночкової тахікардії при виконанні електрофізіологічного дослідження	I	B
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна у всіх пацієнтів з маніфестною ХСН зі зниженою ФВЛШ (< 35 %) унаслідок перенесеного інфаркту міокарда	IIa	A
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна у всіх пацієнтів з маніфестною ХСН зі зниженою ФВЛШ (< 35 %) унаслідок кардіоміопатії неішемічного генезу	I	B
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ, які є кандидатами для трансплантації серця та очікують на це втручання	IIa	B
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора доцільна у хворих з неішемічною ХСН з ФВЛШ < 40 % з випадками непритомності внаслідок нестійкої ШТ та переконливими даними про відтерміноване нагромадження контрасту в міокарді при проведенні МРТ	I	B
РТ доцільна у хворих з маніфестною ХСН з ФВЛШ ≤ 35 %, що супроводжується повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса з тривалістю комплексу QRS на ЕКГ ≥ 150 мс на тлі ОМТ	I	A
РТ може використовуватися для поліпшення клінічного статусу і прогнозу ХСН у хворих із ФВЛШ ≤ 35 %, QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса та пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ до 130–150 мс, які залишаються симптомними попри ОМТ	I	B
РТ може також бути розцінена як метод поліпшення клінічного стану та перебігу маніфестної ХСН з ФВЛШ ≤ 35 %, будь-якою QRS-морфологією ЕКГ-картини повної блокади лівої ніжки пучка Гіса з пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ ≥ 150 мс, які залишаються симптомними попри ОМТ	IIa	B
РТ не рекомендована хворим із ХСН з пролонгацією комплексу QRS на ЕКГ < 130 мс	III	A
Регулярні індивідуально підібрані фізичні вправи можуть мати позитивний вплив на клінічний перебіг ХСН та віддалений прогноз	IIb	B

ШТ – шлуночкова тахікардія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; РТ – ресинхронізаційна терапія; ОМТ – оптимальна медикаментозна терапія.

3.3. Рекомендації щодо реваскуляризації у хворих з ішемічною хронічною серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом

- **Мета рекомендації:** зниження ризику смерті та/або запобігання госпіталізації внаслідок прогресування ХСН.

Рекомендація: Коронарну реваскуляризацію доцільно розглянути в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і маніфестною ХСН зі збереженою ФВЛШ за наявності симптомів ІХС (стенокардія)

або з доведеною міокардіальною ішемією – за даними стрес-електрокардіографії, ехокардіографії, стрес-ехокардіографії, міокардіальної деформації, гадоліній-підтримувальної магнітно-резонансної томографії серця, інвазивного визначення функціонального коронарного резерву (**клас рекомендації – IIa, рівень доказів – C**). Коронарне шунтування рекомендується як перша реваскуляризаційна стратегія в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ та багатосудинним коронарним ураженням і прийнятним хірургічним ризиком (**клас рекомендації – I, рівень доказів – B**). У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ з одно- та двосудинним ураженням слід розглянути черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) як альтернативу коро-

Таблиця 7**Рекомендації щодо реваскуляризації у хворих з ішемічною хронічною серцевою недостатністю в поєднанні з цукровим діабетом**

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
Коронарну реваскуляризацію доцільно розглянути в пацієнтів із ЦД 2-го типу і маніфестною ХСН зі збереженою ФВЛШ за наявності симптомів ІХС (стенокардія) або з доведеною міокардіальною ішемією (за даними стрес-електрокардіографії, ехокардіографії, стрес-ехокардіографії, міокардіальної деформації, гадоліній-підтримувальної магнітно-резонансної томографії серця, інвазивного визначення функціонального коронарного резерву)	IIa	C
Коронарне шунтування рекомендується як перша реваскуляризаційна стратегія в пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та багатосудинним коронарним ураженням і прийнятним хірургічним ризиком	I	B
У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ з одно- та двосудинним ураженням слід розглянути ЧКВ як альтернативу коронарному шунтуванню, якщо повна реваскуляризація може бути досягнута	IIa	C
У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із трисудинним ураженням ЧКВ слід розглядати, базуючись на оцінці серцевою командою коронарної анатомії, можливості повної реваскуляризації, коморбідних станів та статусу діабету	IIa	C
Успішна реваскуляризація у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ через ішемічну кардіоміопатію може зменшити дисфункцію ЛШ і поліпшити прогноз за рахунок зменшення ішемії в життєздатному міокарді, який перебуває у стані гібернації	I	A
ЦД 2-го типу не є протипоказанням до трансплантації серця у хворих з тяжкою ХСН зі зниженою ФВЛШ	IIb	B

нарному шунтуванню, якщо повна реваскуляризація може бути досягнута (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – С**). У пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із трисудинним ураженням ЧКВ слід розглядати, базуючись на оцінці серцевою командою коронарної анатомії, можливості повної реваскуляризації, коморбідних станів та статусу діабету (**клас рекомендації – Па, рівень доказів – С**). Успішна реваскуляризація у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ через ішемічну кардіоміопатію може зменшити дисфункцію ЛШ і поліпшити прогноз за рахунок зменшення ішемії в життєздатному міокарді, який перебуває у стані гібернації (**клас рекомендації – I, рівень доказів – А**). Цукровий діабет 2-го типу не є протипоказанням до трансплантації серця у хворих із тяжкою ХСН зі зниженою ФВЛШ (**клас рекомендації – Пб, рівень доказів – В**) (табл. 7).

Обґрунтування:*Хірургічна реваскуляризація*

ІХС є головною причиною передчасної смертності в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що підкреслює важливість своєчасного та раннього виявлення захворювання [112]. За да-

ними РКД STICH, у якому вивчали роль хірургічної реваскуляризації в пацієнтів з ішемічною ХСН зі зниженою ФВЛШ, не було встановлено суттєвої різниці між групами пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без нього щодо виникнення первинної кінцевої точки – смертності від усіх причин [113, 114]. Це свідчить про необхідність розширення показань для аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною ХСН та цукровим діабетом за наявності гемодинамічно значущого ураження стовбура лівої коронарної артерії (більше 50 %) або його еквівалента (проксимальне ураження всіх трьох коронарних судин більше 75 % діаметра) або інших уражень із залученням проксимального відділу передньої низхідної артерії. Водночас консенсус ESC/EACTS з міокардіальної реваскуляризації (2018) свідчить, що в пацієнтів з одно- та двосудинним ураженням можливо розглянути ЧКВ як альтернативу коронарному шунтуванню, якщо повна реваскуляризація може бути досягнута [114]. Також при виборі реваскуляризаційної стратегії слід враховувати локальні можливості виконати якісну (state-of-the-art) реваскуляризацію (наприклад, актуальну частоту періопераційних

ускладнень, можливість повної артеріальної реваскуляризації, техніки «неторкання аорти» та швидкого післяопераційного ведення, так само, як і доступність сучасних стентів з лікувальним покриттям, можливостей декальцифікації, інтракоронарної візуалізації та оцінки коронарної фізіології).

Трансплантація серця

Цукровий діабет 2-го типу розцінюють як незалежний предиктор погіршення 10-річного виживання хворих із ХСН після серцевої ортотопічної трансплантації [115]. Однак сучасні можливості імуносупресивної терапії дозволяють приймати рішення на користь проведення ефективної трансплантації серця за наявності цукрового діабету 2-го типу в реципієнта з термінальною ХСН [116].

Джерела інформації: [111–116].

3.4. Рекомендації щодо фармакологічного лікування цукрового діабету у хворих із хронічною серцевою недостатністю

- **Мета рекомендації:** зниження ризику загальної і серцево-судинної смерті та/або запобігання госпіталізації внаслідок серцево-судинних причин, у тому числі прогресування ХСН.

Рекомендація: У пацієнтів зі встановленим цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з ХСН доцільно застосовувати метформін для ініціальної терапії діабету (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**). Метформін необхідно терміново відмінити, якщо в пацієнта з ХСН розвинувся кардіогенний шок або лактатацидоз (**клас рекомендації – IIIb, рівень доказів – C**). Терапія інсуліном може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення та прогресування ХСН у хворих на цукровий діабет (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Інсулін може розглядатися як альтернативна терапія хворих на цукровий діабет 2-го типу з ХСН з метою поліпшення контролю глікемії, якщо ініціальне призначення метформіну та/або інгібіторів НЗКТГ-2 не приводить до оптимального контролю метаболізму глюкози (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Препарати сульфонілсечовини не рекомендуються для початкового лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу з маніфестною ХСН, оскільки їх кардіоваскулярна безпечність не є оптимальною (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Тіазолідиніони не є рекомендованими у хворих на

цукровий діабет 2-го типу з маніфестною ХСН (**клас рекомендації – IIIb, рівень доказів – A**). Агоністи рецепторів ГПП-1 можуть бути застосовані в лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу зі стабільною ХСН зі зниженою ФВЛШ з обережністю (**клас рекомендації – IIb, рівень доказів – B**). Агоністи рецепторів ГПП-1 не рекомендовані для хворих з гострою СН або гострою декомпенсацією ХСН зі зниженою ФВЛШ, за наявності цукрового діабету 2-го типу (**клас рекомендації – IIIa, рівень доказів – C**). Інгібітори ДПП-4 не рекомендовані для застосування у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ХСН (**клас рекомендації – IIIb, рівень доказів – C**). Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані для контролю глікемії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ХСН (**клас рекомендації – IIa, рівень доказів – A**). Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані для поліпшення прогнозу виживання і госпіталізації в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу за наявності в них ХСН зі зниженою ФВЛШ (**клас рекомендації – I, рівень доказів – A**) (див. розділ 3.1) (табл. 8).

Обґрунтування:

Метформін

Сьогодні метформін рекомендується як початкова фармакотерапія пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу за відсутності протипоказань [117]. Метформін є ефективним, безпечним лікарським засобом, який, як правило, має задовільну переносимість [118]. Хоча раніше метформін був визначений як такий, що має протипоказання при ХСН, оскільки існували застереження щодо ризику розвитку лактатацидозу, численні спостереження свідчать про велику рідкість виникнення цього ускладнення та безпечність застосування метформіну у хворих на цукровий діабет 2-го типу із ХСН різної етіології [119–122]. У метааналізі 9 когортних досліджень, у який було залучено дані майже 34 000 пацієнтів з ХСН, призначення метформіну було пов'язано зі зниженням смертності від серцево-судинних причин (коригований показник ВР 0,80; 95 % ДІ 0,74–0,87) та невеликим зниженням частоти госпіталізації з усіх причин (коригований показник ВР 0,93; 95 % ДІ 0,89–0,98) у пацієнтів з ХСН і цукровим діабетом [123]. У великому обсерваційному дослідженні ініціація лікування метформіном була пов'язана з меншою величиною ризику госпіталізації внаслідок прогресування ХСН, ніж при лікуванні препаратами сульфонілсечовини [124, 125]. Проте невідомо, чи відображає цей факт потенціал переваг метформіну чи лише підтверджує несприятливий вплив препаратів сульфонілсечовини на прогноз ХСН.

Таблиця 8**Рекомендації щодо фармакологічного лікування цукрового діабету у хворих із хронічною серцевою недостатністю**

Рекомендація	Клас ¹	Рівень ²
У пацієнтів зі встановленим ЦД 2-го типу в поєднанні з ХСН доцільно застосовувати метформін для ініціальної терапії ЦД	I	A
Метформін необхідно терміново відмінити, якщо в пацієнта з ХСН розвинувся кардіогенний шок або лактацидоз	IIIb	C
Терапія інсуліном може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення та прогресування ХСН у хворих на ЦД	IIb	B
Інсулін може розглядатися як альтернативна терапія у хворих на ЦД 2-го типу з ХСН, якщо ініціальне призначення метформіну та/або інгібіторів НЗКТГ-2 не приводить до оптимального контролю метаболізму глюкози	IIb	B
Препарати сульфонілсечовини не рекомендуються для початкового лікування хворих на ЦД 2-го типу з маніфестною ХСН, оскільки їх кардіоваскулярна безпечність не є оптимальною	IIb	B
Тіазолідиндіони не є рекомендованими у хворих на ЦД 2-го типу з маніфестною ХСН	IIIb	A
Агоністи рецепторів ГПП-1 можуть бути застосовані в лікуванні хворих на ЦД 2-го типу зі стабільною ХСН зі зниженою ФВЛШ з обережністю	IIb	B
Агоністи рецепторів ГПП-1 не рекомендовані для хворих з гострою СН або гострою декомпенсацією ХСН зі зниженою ФВЛШ, за наявності ЦД 2-го типу	IIIa	C
Інгібітори ДПП-4 не рекомендовані для застосування у хворих на ЦД 2-го типу з ХСН	IIIb	C
Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані для контролю глікемії у хворих на ЦД 2-го типу з ХСН	IIa	A
Інгібітори НЗКТГ-2 (дапагліфлозин або емпагліфлозин) рекомендовані для поліпшення прогнозу виживання і госпіталізації в пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності в них ХСН зі зниженою ФВЛШ	I	A

Невеликі РКД також продемонстрували зниження асоційованих із призначенням метформіном макросудинних подій, таких як інфаркт міокарда та смертність від усіх причин [126, 127]. FDA (США) видалило ХСН з переліку протипоказань до призначення метформіну хворим на цукровий діабет 2-го типу у 2006 р. Аналогічне рішення було прийнято Європейським медичним агентством на рік пізніше.

Препарати сульфонілсечовини

Дані щодо впливу препаратів сульфонілсечовини на розвиток та перебіг ХСН у хворих на цукровий діабет дуже обмежені. У РКД UKPDS інтенсивний контроль глікемії за допомогою препаратів сульфонілсечовини або інсуліну у хворих з уперше встановленим цукровим діабетом не поєднувався з підвищенням ризику виникнення ХСН порівняно з дієтою та модифікацією способу життя [126]. У РКД BARI-2D (Bypass Angioplasty

Revascularization Investigation 2 Diabetes), що ґрунтувалося на аналізі лікування хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу, призначення препаратів сульфонілсечовини/інсуліну або їх комбінації супроводжувалося значним підвищенням ризику виникнення ХСН порівняно зі стратегією, яка була заснована на використанні метформіну, тіазолідиндіонів або їх комбінації [127]. У РКД ADVANCE не було отримано даних щодо різниці в частоті госпіталізацій з приводу прогресування ХСН у хворих на цукровий діабет 2-го типу зі стандартним рівнем контролю глікемії (за участю препаратів сульфонілсечовини) проти інтенсивного підходу до нього (за участю гліклазиду) [128]. Навпаки, проспективні обсерваційні дослідження довели, що використання препаратів сульфонілсечовини для контролю глікемії може мати наслідком підвищення ризику виникнення ХСН порівняно з терапією метформіном [129–131] або іншими антидіабетичними препаратами [132, 133].

Незважаючи на поширене застосування препаратів сульфонілсечовини в пацієнтів з ХСН, не існує спеціально спланованих РКД, які були присвячені їх впливу на прогноз та виживання хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з ХСН різних фенотипів. Однак дані обсерваційних досліджень виявилися досить суперечливими. Так, у одному обсерваційному дослідженні хворих на цукровий діабет 2-го типу, які були виписані з лікарні після стабілізації СН, не було встановлено взаємозв'язку між використанням препаратів сульфонілсечовини та смертністю від СН [134]. В інших обсерваційних дослідженнях пацієнтів з поєднанням цукрового діабету 2-го типу і ХСН терапія препаратами сульфонілсечовини була асоційована з більшим ризиком смерті, ніж лікування метформіном та інгібіторами НЗКТГ-2 [135–137]. Метформін та інгібітори НЗКТГ-2 виявилися значно кращими для застосування у хворих з високим ризиком виникнення СН та з ХСН, ніж препарати сульфонілсечовини. РКД CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes), що наразі триває, присвячено зіставленню кардіоаскулярної безпечності лінагліптину та глімепіриду, а також аналізу частоти виникнення ХСН і госпіталізації унаслідок ХСН в обох групах хворих [138].

Інсулін

Частина пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу потребують монотерапії інсуліном або поєднання інсуліну з іншими гіпоглікемічними агентами для досягнення оптимального глікемічного контролю. РКД ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) було єдиним спеціально спланованим випробуванням, яке було створено для оцінювання кардіоаскулярної безпечності різних режимів терапії інсуліном [139]. Аналіз отриманих даних не виявив жодних розбіжностей щодо частоти серцево-судинних подій, у тому числі частоти ХСН та госпіталізації внаслідок ХСН, між хворими на цукровий діабет, які отримували інсуліну гларгін або короткодіючий інсулін [139, 140]. У РКД UKPDS та BARI-2D не встановлено підвищення ризику виникнення ХСН, пов'язаного з інсуліном [126, 127]. Водночас наявність зв'язку між терапією інсуліном та ризиком виникнення і прогресування ХСН залишається суперечливою. Однак частіше призначення в якості монотерапії інсуліну супроводжується збільшенням маси тіла і ризиком гіпоглікемії, тому інсулін слід застосовувати з обережністю та під ретельним наглядом і лабораторним моніторингом. Інші антидіабетичні лікарські засоби, такі як метформін та інгібітори НЗКТГ-2, є кращими за

інсулін у хворих на цукровий діабет з високим ризиком виникнення ХСН або з маніфестною ХСН будь-якого фенотипу, якщо оптимальний контроль глікемії може бути досягнутий без інсуліну.

Гліазолідиндіони

За даними РКД, прийом тіазолідиндіонів асоціюється зі збільшенням ризику госпіталізації внаслідок виникнення і прогресування СН у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу навіть без ХСН. Під час проведення РКД PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) з призначенням піоглітазону проти плацебо хворим на цукровий діабет 2-го типу з макросудинними ускладненнями (n=5238) було зареєстровано зниження серцево-судинного ризику, ризику смерті, інфаркту міокарда та інсульту, але ризик виникнення СН значно підвищувався [141]. У дослідженні RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes) розиглітазон призвів до значного зростання ризику виникнення ХСН у хворих на цукровий діабет 2-го типу без ХСН в анамнезі, а також сприяв приблизно дворазовому підвищенню ризику госпіталізації або смерті, які безпосередньо пов'язані з СН, порівняно з комбінацією препаратів сульфонілсечовини та метформіну [142, 143]. У метааналізах РКД було підтверджено, що тіазолідиндіони (переважно розиглітазон і піоглітазон) здатні підвищувати ризик виникнення ХСН, госпіталізації внаслідок ХСН та смерті внаслідок ХСН в осіб із цукровим діабетом 2-го типу за рахунок підвищення рівня артеріального тиску, затримки натрію і рідини, зниження ФВЛШ та погіршення релаксаційних можливостей міокарда [144–146]. У цьому контексті використання тіазолідиндіонів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з високим ризиком виникнення ХСН або за її наявності є протипоказаним.

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

Агоністи рецепторів ГПП-1 за рахунок стимуляції глюкозозалежного вивільнення інсуліну суттєво не підвищують ризик гіпоглікемії. Важливими вторинними ефектами агоністів рецепторів ГПП-1 є зниження апетиту та споживання їжі, що приводить до зниження маси тіла на 2–4 кг/міс і поліпшення рівня ліпідів, а саме зниження вмісту тригліцеридів та підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності. На сьогодні FDA (США) і Європейська медична агенція затвердили альбіглутид, дулаглутид, екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид і семаглутид для лікування цукрового діабету 2-го типу. Агоністи рецепторів ГПП-1

вводяться парентерально (підшкірно) і можуть призначатися у вигляді монотерапії або додаватися до інших антидіабетичних лікарських засобів, у тому числі інсуліну. У масштабних постмаркетингових дослідженнях кардіоваскулярної безпечності агоністи рецепторів ГПП-1 показали переважно сприятливий вплив на серцево-судинний ризик, але вони не впливали на ризик госпіталізації внаслідок СН. У РКД ELIXA (Lixisenatide in Patients with type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome) короткодіючий агоніст рецепторів ГПП-1 ліксисенатид суттєво не змінював частоту основних серцево-судинних подій порівняно з плацебо в пацієнтів з гострим коронарним синдромом [147]. У дослідженні LEADER (Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) більш потужний агоніст ГПП-1 з тривалою дією ліраглутид (до 1,8 мг/добу) статистично значуще знизив ризик комбінованих кінцевих точок (серцево-судинна смерть + інфаркт міокарда/інсульт та серцево-судинна смерть + загальна смерть) у пацієнтів з високим ризиком виникнення або зі встановленим серцево-судинним захворюванням [148]. Водночас у РКД SUSTAIN-6 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes) не було продемонстровано перевагу кардіоваскулярної безпечності семаглутиду (0,5 або 1,0 мг на тиждень) перед плацебо за здатністю знижувати ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або інсульту [149]. У РКД EXSCEL (Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) ризик виникнення основних серцево-судинних подій був значно нижчим при призначенні екзенатиду (2 мг) порівняно з плацебо, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості [150]. Крім того, в усіх дослідженнях (LEADER, SUSTAIN-6, ELIXA, EXSCEL) не було встановлено суттєвої різниці щодо ризику госпіталізації внаслідок ХСН у пацієнтів, які отримували агоністи ГПП-1 порівняно з плацебо [151–153]. При цьому поширеність ХСН у цих дослідженнях варіювала від 14,0 % у РКД LEADER до 23,6 % у РКД SUSTAIN-6 [154, 155].

Загалом, агоністи рецепторів ГПП-1 можуть знижувати ризик фатальних та нефатальних серцево-судинних подій у загальній популяції хворих на цукровий діабет 2-го типу. Водночас, незважаючи на те, що агоністи рецепторів ГПП-1 не продемонстрували негативного впливу на ризик госпіталізації внаслідок прогресування СН у великих РКД, не отримано доказів, що вони мають здатність запобігати виникненню СН у хворих на цукровий діабет [156, 157]. Більше того, в пацієнтів з декомпенсованою ХСН зі зниженою ФВЛШ агоністи рецепторів ГПП-1 мають бути застосовані з обережністю, оскільки у двох РКД було отрима-

но дані щодо їх негативного впливу на перебіг захворювання [158, 159]. Даних про безпечність застосування агоністів рецепторів ГПП-1 у хворих із ХСН зі збереженою ФВЛШ немає.

Інгібітори дипептидилпептидази-4

ДПП-4 є ензимом, який бере участь у швидкій деградації ГПП-1, а інгібування ДПП-4 модулює ендogenous ефекти інкретинової системи [160]. Алогліптин, лінагліптин, саксагліптин і ситагліптин схвалені FDA (США) та Європейською медичною агенцією для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу. Інгібітори ДПП-4 розглядаються як препарати другої лінії лікування після призначення метформіну у хворих на цукровий діабет 2-го типу [161]. Кардіоваскулярна безпечність більшості з інгібіторів ДПП-4, що існують, вивчалася у великих РКД. У дослідженні SAVOR TIMI-53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction-53) не встановлено розбіжностей щодо ризику виникнення серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком у групах застосування саксагліптину та плацебо, але дослідники звернули увагу на 27 % збільшення відносного ризику госпіталізацій унаслідок СН у групі саксагліптину [162]. У РКД EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care) алогліптин не впливав на ризик серцево-судинних подій порівняно з плацебо в пацієнтів із цукровим діабетом та гострим коронарним синдромом [163]. Водночас у РКД SAVOR TIMI-53 у хворих на цукровий діабет 2-го типу було виявлено невелику (3,5 і 2,8 % відповідно), але статистично значущу різницю щодо частоти госпіталізацій з приводу ХСН між групами застосування саксагліптину та плацебо. Крім того, дослідження TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin) не показало впливу ситагліптину на ризик серцево-судинних подій і госпіталізацій з приводу виникнення або прогресування ХСН [164].

Результати двох метааналізів, присвячених оцінці ризику госпіталізацій з приводу ХСН на тлі терапії інгібіторами ДПП-4, не показали статистично значущої різниці щодо цього між групами активного лікування інгібіторами ДПП-4 і плацебо (ВР 1,118; 95 % ДІ 0,997–1,254; $p=0,06159$ та ВР 1,13; 95 % ДІ 1,00–1,28) [165]. Між тим, ризик виникнення ХСН у групі застосування інгібіторів ДПП-4 був значно вищим за такий, що спостерігався у хворих, які лікувалися агоністами ГПП-1 (ВР 1,22; 95 % ДІ 105–142) або інгібіторами НЗКГГ-2 (ВР 1,81; 95 % ДІ 1,50–2,18).

У РКД VIVIDD (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes) спеціально залучалися пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з ХСН зі зниженою ФВЛШ, які отримували терапію іншим інгібітором ДПП-4 вільдагліптіном або плацебо. Частота досягнення первинної кінцевої точки дослідження (зміни у величині ФВЛШ через 52 тижні спостереження) не відрізнялася між групами застосування вільдагліптіну та плацебо [166]. Але дані реальної клінічної практики, отримані при проведенні обсерваційного дослідження CNODES, які ґрунтувалися на результатах обстеження майже 1,5 млн пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в кількох країнах світу, показали, що ризик госпіталізації внаслідок ХСН у хворих, які отримували агоністи рецепторів ГПП-1 або інгібітори ДПП-4, був зіставним з таким, що спостерігався при використанні інших антидіабетичних препаратів [167]. У РКД CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) інгібітор ДПП-4 лінагліптин не підвищував серцево-судинний ризик порівняно зі стандартною терапією у хворих на цукровий діабет 2-го типу [168]. Результати спеціально спланованого дослідження, що наразі триває, а саме MEASURE-HF (Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure), можливо, допоможуть отримати відповідь на запитання, чи справді інгібітори ДПП-4 погіршують кардіогемодинамічні показники та перебіг ХСН [169].

Таким чином, немає доказів того, що інгібітори ДПП-4 мають оптимальну кардіоваскулярну безпечність. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком деякі інгібітори ДПП-4 можуть збільшити ризик госпіталізації внаслідок маніфестації ХСН або прогресування ХСН. Проте кардіоваскулярна безпечність інгібіторів ДПП-4 у хворих на цукровий діабет 2-го типу зі встановленою ХСН недостатньо вивчена. На підставі цих даних можна стверджувати, що баланс ризику та користі для більшості інгібіторів ДПП-4 не виправдовує їх застосування в пацієнтів зі встановленою СН або в осіб з високим ризиком її виникнення.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

Інгібітори НЗКТГ-2 знижують рівень глюкози крові через інсулін-незалежний спосіб дії, а саме посилення виділення глюкози із сечею [81, 170]. Крім екскреції глюкози, інгібітори НЗКТГ-2 збільшують фракційну екскрецію натрію та мають помірну діуретичну й натрійуретичну дію, знижують артеріальний тиск і рівень сечової кислоти.

Канагліфлозин, дапагліфлозин та емплагліфлозин схвалені FDA (США) і Європейською медичною агенцією для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу [81, 117].

У РКД EMPA-REG OUTCOME® (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) були рандомізовані пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та встановленим серцево-судинним захворюванням із подальшим розподілом у групи застосування емплагліфлозину (10 мг або 25 мг) або плацебо [171]. У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, спостерігалось зниження відносного ризику великих серцево-судинних подій на 14 % порівняно з плацебо, що насамперед було зумовлене зменшенням випадків серцево-судинної смерті на 38 % [172]. Хоча в дослідженні EMPA-REG OUTCOME® брали участь переважно пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та ІХС, лише приблизно у 10 % всіх пацієнтів було документовано ХСН. Тим не менше в загальній когорті пацієнтів спостерігалось зниження частоти госпіталізацій з приводу ХСН на 35 % уже протягом кількох тижнів після рандомізації. Цей результат не залежав від наявності СН в анамнезі хворого або встановленої СН на початку дослідження [172]. Програма CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) та випробування CANVAS-R (CANVAS-Renal) були присвячені оцінюванню кардіоваскулярної безпечності канагліфлозину. У пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням (65 %) або з високим ризиком його маніфестації (35 %), які отримували канагліфлозин, спостерігали зниження ризику серйозних серцево-судинних подій на 14 % і зниження відносного ризику госпіталізацій з приводу СН на 33 % порівняно з плацебо [173]. Додатковий аналіз дозволяв припустити, що переваги щодо впливу на захворюваність і смертність можуть бути більшими в пацієнтів з анамнезом СН [174]. У великому міжнародному обсерваційному дослідженні CVD-REAL (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors) були акумульовані дані реєстрів 6 країн, що містили результати обстежень понад 300 000 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, 27 % з яких мали серцево-судинне захворювання на початку випробування [175]. Встановлено, що призначення інгібіторів НЗКТГ-2, порівняно з іншими антидіабетичними препаратами, було пов'язано зі зменшенням ризику госпіталізації внаслідок ХСН на 39 %. Це дозволяє припустити, що ці переваги інгібіторів НЗКТГ-2 можуть поширюватися на ширшу популяцію пацієнтів із цукровим діабетом [176]. У субаналізі випробування CVD-REAL2 призначення інгібіторів НЗКТГ-2 було асоційова-

но зі зниженням ризику смерті на 49 % та зниженням ризику госпіталізації внаслідок СН на 36 % [176].

У дослідження DECLARE-TIMI-58 було залучено пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ($n=17\ 160$) зі встановленим серцево-судинним захворюванням або з численними факторами серцево-судинного ризику [177]. Аналіз отриманих даних показав, що прийом дапагліфлозину порівняно з плацебо асоціювався зі значно нижчим показником серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН. Цей ефект в основному був зумовлений меншою частотою виникнення СН у групі дапагліфлозину (ВШ 0,73; 95 % ДІ 0,61–0,88), тоді як різниці щодо показника серцево-судинної смерті не спостерігалось (ВШ 0,98; 95 % ДІ 0,82–1,17). Крім того, дапагліфлозин значно знизив частоту виникнення комбінованої кінцевої точки (зменшення ШКФ на 40 %, хронічна хвороба нирок або смерть унаслідок ниркової недостатності) як у пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням, так і в пацієнтів із множинними факторами серцево-судинного ризику (загальний показник ВШ 0,53; 95 % ДІ 0,43–0,66).

Таким чином, інгібітори НЗКТГ-2 (насамперед дапагліфлозин та емплагліфлозин) доцільно використовувати як частину стратегії лікування цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів із ХСН. Крім того, інгібітори НЗКТГ-2 – це перший клас антидіабетичних препаратів, які знижують ризик виникнення та прогресування хронічної хвороби

нирок, госпіталізації з приводу СН у поєднанні зі значним зниженням серцево-судинної смертності в пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (див. розділ 3.1). Профіль кардіоваскулярної безпечності інгібіторів НЗКТГ-2 повинен бути зіставлений з потенційними ризиками виникнення інфекцій сечовивідних шляхів і таких рідкісних потенційних ускладнень, як еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, ампутація нижньої кінцівки та переломи [178].

Джерела інформації: [117–178].

Висновки

Цукровий діабет є потужним фактором ризику виникнення ХСН, яка водночас залишається однією з причин уперше виявленого цукрового діабету. Цукровий діабет безпосередньо впливає на перебіг, патоморфоз і прогноз ХСН, а також потребує певних змін щодо інтерпретації результатів діагностичних досліджень і визначення оптимальної стратегії лікування ХСН. У цьому контексті план діагностики та лікування ХСН за наявності цукрового діабету має бути персоніфікований з урахуванням короткочасного і віддаленого прогнозу, економічної необхідності та можливостей різних ланок надання медичної допомоги. Клінічні протоколи з діагностики і лікування ХСН у хворих на цукровий діабет потребують подальшого вдосконалення.

Перелік використаної літератури

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
2. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev*. 2017;22(1):25-39.
3. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова. *Укр. кардіол. журн.*, 2018;3:11-76.
4. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61.
6. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CS, Sato N, Shah AN, Gheorghiu M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-1133.
7. Khan H, Anker SD, Januzzi JL Jr, et al. Heart Failure Epidemiology in Patients With Diabetes Mellitus Without Coronary Heart Disease. *J Card Fail*. 2019;25(2):78-86.
8. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
9. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-350.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
11. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242-252.
12. Global report on diabetes. WHO Press, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2020, 88 pp. [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>]
13. Gu J, Pan JA, Fan YQ, et al. Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):96.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
15. Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:99.
16. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002560.
17. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al; DIABHYCAR Study Group. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855-860.
18. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-872.
19. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, et al; Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Investigators. 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;32:915-920.
20. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, et al. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus—a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018;23(3):303-323.
21. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40:1597-1605.
22. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-567.
23. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):800-807.
24. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2016;133(7):639-649.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
26. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. *Int J Cardiol*. 2018;267:120-127.
27. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1266-1271.
28. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes melli-

- tus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-841.
29. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-III study. *GUSTO III Investigators Eur Heart J.* 2000; 21(21):1750-1758.
 30. Sulo G, Igland J, Vollset SE, et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1).
 31. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(1):25-33.
 32. Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:151-160.
 33. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115(25):3213-3223.
 34. Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart.* 2006;92(3):296-300.
 35. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation.* 2000;101(19):2271-2276.
 36. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004; 93(7):870-875.
 37. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(11):1268-1275.
 38. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-271.
 39. Elder DH, Singh JS, Levin D, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:94-102.
 40. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151:91.
 41. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al; for the ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation.* 2007;115:1371-1375.
 42. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The association of hemoglobin A1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes.* 2010;59:2020-2026.
 43. Zheng L, Li B, Lin S, Chen L, Li H. Role and mechanism of cardiac insulin resistance in occurrence of heart failure caused by myocardial hypertrophy. *Aging (Albany NY).* 2019;11(16):6584-6590.
 44. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4243-4254.
 45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
 46. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
 47. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
 48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
 49. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycaemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J.* 2011;162:938-948.e2.
 50. Jensen J, Schou M, Kistorp C, et al. Prevalence of heart failure and the diagnostic value of MR-proANP in outpatients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):736-740.
 51. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157:108-113.
 52. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108:55-66.
 53. Lyle MA, Iyer SR, Redfield MM, et al. Circulating Natriuretic Peptides in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1):70-80.
 54. Gutta S, Grobe N, Kumbaji M, et al. Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and natriuretic peptide in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(2):F263-F274.
 55. Воронков Л.Г., Березін О.Є., Жарінова В.Ю. та інші. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Київ, 2019. 32 с.
 56. Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, et al. Risk of Incident Heart Failure in Patients With Diabetes and Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1285-1291.
 57. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003;107(9):1291-1296.
 58. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, 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(5):915-920.
 59. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in

- Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(3):e002744.
60. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333-340.
 61. Guglin M. Sacubitril/valsartan in PARADIGM-HF. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):494-495.
 62. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):547-554.
 63. Olivier A, Pitt B, Girerd N, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1186-1197.
 64. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.
 65. Korol S, White M, O'Meara E, et al. A comparison of the effects of selective and non-selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis of heart failure patients with glucose intolerance or type II diabetes: A randomized controlled double-blind trial. *Am Heart J.* 2018;204:190-195.
 66. Zhao JV, Xu L, Lin SL, Schooling CM. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:671-682.
 67. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Circulation.* 2019;139:00-00.
 68. Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services / Food and Drug Administration / Center for Drug Evaluation and Research (CDER) / Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2019, 10 pp.
 69. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al; for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292:2227-2236.
 70. Ferrua S, Bobbio M, Catalano E, et al. Does carvedilol impair insulin sensitivity in heart failure patients without diabetes? *J Card Fail.* 2005;11:590-594.
 71. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:615-629.
 72. Wai B, Kearney LG, Hare DL, Ord M, Burrell LM, Srivastava PM. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:14.
 73. Conlin PR, Colburn J, Aron D, Pries RM, Tschanz MP, Pogach L. Synopsis of the 2017 U.S. Department of Veterans Affairs/ U.S. Department of Defense clinical practice guideline: management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2017;167:655-663.
 74. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-225.
 75. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2150-2158.
 76. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-2536. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130
 77. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation.* 2019;139(25):2822-2830. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177
 78. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
 79. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 80. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
 81. Packer M, Anker SD, Butler J et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *NEJM.* 2020; August 29 [ahead of print] doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 82. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Eur J Heart Fail.* 2020;10.1002/ejhf.1954. doi: 10.1002/ejhf.1954.
 83. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020; S0140-6736(20)30748-0. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
 84. Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial – VERTIS CV. ACC, June 16, 2020. [<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2020/06/16/11/24/vertis>].
 85. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020; August, 30 [epub ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
 86. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-155.

87. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al; on behalf of the SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1294-1301.
88. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective If inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105:29–35.
89. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation.* 2007;115(13):1747-1753.
90. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-128.
91. Vijayakumar S, Butler J, Anker SD. New treatments for hyperkalaemia: clinical use in cardiology. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl A):A41-A47.
92. Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, et al. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail.* 2018;5:257-266.
93. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, et al. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation.* 2018;137:1320-1330.
94. Aldahl M, Jensen A-SC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2017;38:2890-2896.
95. Kiernan MS, Wentworth D, Francis G, et al. Predicting adverse events during angiotensin receptor blocker treatment in heart failure: results from the HEAL trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1401-1409.
96. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):592-602.
97. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1325-1335.
98. Feng JL. Incidence and Predictors of Sudden Cardiac Death After a Major Non-Fatal Cardiovascular Event. *Heart Lung Circ.* 2020;29(5):679-686.
99. MacDonald MR, Petrie MC, 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(11):1377-1385.
100. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
101. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221-1230.
102. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2150.
103. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace.* 2019;21(8):1203-1210.
104. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549.
105. Moss AJ, HallWJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-1338.
106. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-2395.
107. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:769-773.
108. Hoppe UC, Freemantle N, Cleland JG, et al. Effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality of diabetic patients with severe heart failure. *Diabetes Care.* 2007;30:722–724.
109. Fantoni C, Regoli F, Ghanem A, et al. Long-term outcome in diabetic heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(3):298-307. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.006.
110. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, 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;4:332-338.
111. Shah RV, Altman RK, Park MY, et al. Usefulness of hemoglobin A(1c) to predict outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;110:683-688.
112. Mondesir FL, Brown TM, Muntner P, et al. Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). *Am Heart J.* 2016;181:43-51. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.002.
113. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:1511-1520.
114. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55(1):4-90. doi: 10.1093/ejcts/ezy289.
115. Kilic A, Weiss ES, George TJ, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:699-704.
116. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment

- of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213-1218.
117. Writing Committee, Das SR, Everett BM, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)35391-2.
 118. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:53-58.
 119. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, 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;53:2546-2553.
 120. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345-2351.
 121. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus: a propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol*. 2013;166:404-412.
 122. Shah DD, Fonarow GC, Horwich TB. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J Card Fail*. 2010;16:200-206.
 123. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, 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;6:395-402.
 124. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005379.
 125. Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. *Heart*. 2010;96:99-102.
 126. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-865.
 127. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.
 128. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
 129. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: a cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005379.
 130. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:703-708.
 131. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
 132. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J*. 2015;36:2454-2462.
 133. Kim YG, Yoon D, Park S, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003957.
 134. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111:583-590.
 135. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;106:1006-1010.
 136. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, 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;53:2546-2553.
 137. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345-2351.
 138. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimpiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(3):164-174.
 139. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-328.
 140. ORIGIN Trial Investigators. Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE). *Diabetes Care*. 2016;39:709-716.
 141. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; on behalf of the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289.
 142. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; for the 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;373:2125-2135.
 143. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31:824-831.
 144. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:115-128.
 145. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes

- mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-1188.
146. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. 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;370:1129-1136.
147. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
148. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
149. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:891-892.
150. Holman RR, Bethel MA, et al; for the EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
151. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:955-961.
152. Monji A, Mitsui T, Bando YK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H295-H304.
153. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962-965.
154. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagonlike peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:694-699.
155. Nathanson D, Ullman B, Löfström 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;55:926-935.
156. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:500-508.
157. 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;19:69-77.
158. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:559-566.
159. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycaemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1263-1273.
160. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44:1126-1131.
161. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetologia*. 2013;56:680]. *Diabetologia*. 2012;55:1577-1596.
162. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [published correction appears in *Circulation*. 2015;132:e198]. *Circulation*. 2014;130:1579-1588.
163. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; for the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
164. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al; for the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:126-135.
165. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1580-1591.
166. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al, VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of vidagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6:8-17.
167. Fillion KB, Azoulay L, Platt RW, et al; for the CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med*. 2016;374:1145-1154.
168. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79.
169. Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure (MEASURE-HF) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917031>].
170. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:90-100.

171. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
172. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; the EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-1534.
173. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
174. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138:458-468.
175. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-259.
176. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2628-2639.
177. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
178. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-644. Published 2020 Jun 22. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004.

Перелік умовних скорочень

АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент
ВШ	– відношення шансів
ВР	– відносний ризик
ГПП-1	– глюкагоноподібний пептид-1
ДІ	– довірчий інтервал
ДПП-4	– дипептидилпептидаза-4
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ЛШ	– лівий шлуночок
МНУП	– мозковий натрійуретичний пептид
НЗКТГ-2	– натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РКД	– рандомізоване клінічне дослідження
СН	– серцева недостатність
ФВЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
FDA	– Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США)
HbA1c	– глікований гемоглобін
sST2	– розчинний супресор туморогенезу-2
NYHA	– New York Heart Association
NT-proBNP	– N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи***

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінса® з метформіну в 1 таблетці²

Джардінс®
(емпагліфлозин)

¹ У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням*

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НСІ)

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™. Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, квітень 2020 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2019 р.

² Зниження відносного ризику СС-смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»****. Спосіб застосування та дози***. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонісечовиною або інсуліном***. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. Р.П. № UA/14980/01/01, UA/14980/01/02. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання. Лікування цукрового діабету

2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»****. Спосіб застосування та дози****. Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ® застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога шкоро. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції****. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонісечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»)***. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Р.П. № UA/15722/01/01 — таблетки 12,5 мг/1000 мг. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина або «Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е.», Греція. Категорія відпуску. За рецептом. ****Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenheim.com.

PC-UA-100476 Metabolism SYNJARDY-05.20

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**

**Шановні колеги!**

Вітаємо вас на сайті одного з найвагоміших українських видань у галузі кардіології. У 2019 році наш часопис відзначає свій 25-річний ювілей. За чверть століття Український кардіологічний журнал став авторитетним виданням, набрав ваги і досвіду, зокрема в рецензуванні. Нині в журналі ведеться подвійне сліпе рецензування статей.

Сьогоднішні переломні події та реформи в країні і, зокрема, в медичній галузі вимагають змін від кожної ланки, від кожного фахівця, від кожної особистості. Для нашого видання також настав момент початку нового етапу.

З цього року в журналі починає працювати оновлена редакційна колегія. До її складу увійшли провідні вітчизняні науковці, а також відомі зарубіжні вчені, які є експертами в галузі кардіології, що дає надію на посилення інтересу до журналу в міжнародній науковій спільноті.

Редакційна колегія бере курс не лише на зовнішнє оновлення, а й на зміну орієнтирів видання з метою зробити його більш затребуваним і практичним. Плануються рубрики «Кардіологія для сімейного лікаря», «Візуалізація в кардіології», «Практикум з кардіології», «Історія медицини», які розширюватимуть аудиторію часопису.

Незабаром на сайті буде представлена рубрика «Клінічні випадки» з інтерактивним обговоренням і я запрошую вас брати участь у ньому. Маю надію, що це буде цікаво й корисно.

Зміна парадигми вкрай необхідна, щоб відповідати вимогам, які сьогодні висуваються до наукових фахових видань України.

Щиро дякую всім науковцям, які заклали надійний фундамент Українського кардіологічного журналу і які за 25 років його зміцнили. Висловлюю вдячність експертам, які дали згоду працювати у складі нової редакції. Також дякую читачам – без вас це видання не мало б сенсу.

Запрошую всіх до активної співпраці та закликаю надсилати свої пропозиції щодо того, як зробити журнал цікавішим і потрібнішим. Відкритий до діалогу за адресою: arakhomenko@yahoo.com.

З повагою, головний редактор Українського кардіологічного журналу

Олександр Пархоменко

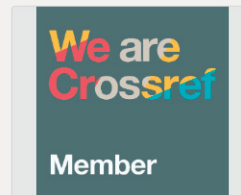
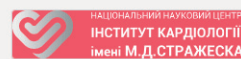


ISSN 1608-635X (Print)

ISSN 2664-4479 (Online)

Для авторів

Подання



Google Академія

Електронна версія Українського кардіологічного журналу

Сайт розроблено на платформі Open Journal Systems (OJS) – Відкриті журнальні системи

Має відкритий доступ – читач може користуватися матеріалами рецензованих науково-дослідних журналів у Глобальній інформаційній мережі

Підтримує всі стандарти, необхідні для поширення в наукометричних базах

Автоматично експортує усі метадані журналу, його статей у міжнародні наукометричні бази

Пропонує рубрику «Інтерактивна практика»:

- практичні ресурси, розроблені фахівцями для поліпшення щоденної роботи лікаря
- розгляд типових клінічних випадків та сценаріїв

www.ucardioj.com.ua