Цыганкова О. В.^{1,2}, Веретюк В. В.³, Мареев В. Ю.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

³ ООО «Центры семейной медицины «Здравица»», Новосибирск, Россия

⁴ Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет 2 типа (СД 2) являются весьма распространенными коморбидными состояниями с двунаправленным взаимно отягчающим течением. СД 2 известен как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а повышение функционального класса ХСН связано с возрастанием риска развития СД 2. В настоящее время широко обсуждается использование сахароснижающих препаратов класса глифлозинов и ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора (АРНИ) в терапии пациентов с ХСН и СД. В исследовании PARADIGM-HF изучались эффекты долгосрочной терапии ХСН со сниженной фракцией выброса единственным на сегодня представителем класса АРНИ – единым надмолекулярным комплексом, валсартаном-сакубитрилом, который превзошел эналаприл по влиянию не только на частоту нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых событий, но и на общую смертность. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 63,8±11,5 года, 21% из которых – женщины. В реальной клинической практике врачи чаще встречаются с пациентами старшего возраста, большая часть которых является представительницами женского пола, особенно в случае сочетания с СД 2. С другой стороны, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера второго типа, в том числе эмпаглифлозин, статистически значимо снижали смертность и частоту обострений ХСН у больных с СД 2 и сопутствующими сердечно – сосудистыми заболеваниями, включая ХСН. В статье приводится описание клинического случая инициации комбинированной терапии валсартаном-сакубитрилом в сочетании с эмпаглифлозином у пожилой пациентки с застойной ХСН с промежуточной фракцией выброса (ФВ) и коморбидной патологией: перенесенным инфарктом миокарда и СД 2. Интерес представляет быстрая положительная динамика клинических, лабораторных (NT-proBNP) и инструментальных (эхокардиографических) маркеров ХСН. В течение 3 месяцев произошло «восстановление» ФВ с промежуточной до сохраненной на фоне комплексного кардиоренометаболического подхода, который должен обязательно учитываться в ведении подобных пациентов как кардиологами, так и эндокринологами, поскольку современные кардиологические препараты имеют дополнительные плейотропные метаболические эффекты, а сахароснижающие препараты, в свою очередь, влияют на кардиологический прогноз.

Ключевые слова Сердечная недостаточность; сахарный диабет; сакубитрил валсартан; эмпаглифлозин

Для цитирования Tsygankova O.V. Veretyuk V.V., Mareev V.Yu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2020;60(5):146–152. [Russian: Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2020;60(5):146–152]

Автор для переписки Цыганкова Оксана Васильевна. E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Адекватная комплексная терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из стратегических проблем в кардиологии, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), поскольку является основной причиной частых госпитализаций, ухудшения качества жизни и смерти [1–3].

Распространенность СД 2 при наличии ХСН значительно выше, чем в общей популяции, и варьирует в широких пределах в зависимости от изучаемой когорты –

от 12 до 40%, достигая максимальных значений среди госпитализированных по поводу острой декомпенсации ХСН [2, 4, 5]. С другой стороны, по данным Boonman-de Winter с соавт. (2012), распространенность ХСН у пациентов с СД 2 составляет 28%, прогрессивно нарастая с увеличением возраста, прежде всего за счет пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ), число которых в 3–6 раз (в различных возрастных диапазонах) превышает число тех, кто имеет низкую ФВ [6]. Эти данные по-

казывают, насколько важно уделять особое внимание данной когорте пациентов.

Совместный консенсус Американской диабетологической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) 2019 года, посвященный управлению гипергликемией при СД 2, регламентирует выбор сахароснижающего препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в зависимости от доминирующей клинической ситуации – преобладание ХСН/хронической болезни почек или атеросклероз-ассоциированного сердечно-сосудистого заболевания. В первом случае препаратами первой линии являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГТ-2), которые не только снижают уровни гликемии, но и уменьшают частоту госпитализаций и смертность у пациентов с ХСН, независимо от ФВ [7]. Таким образом, целью терапии пациентов с ХСН и СД 2 является достижение гликемического контроля при одновременном улучшении сердечно-сосудистого прогноза.

С позиций кардиологического подхода в ведении данной категории пациентов привлекает особое внимание новый класс препаратов – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), представленный на настоящий момент единственным препаратом – кристаллизированным надмолекулярным комплексом валсартан-сакубитрил. В исследовании PARADIGM-HF этот препарат продемонстрировал превосходство над ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) эналаприлом не только в снижении сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН на 20%, но также внезапной и общей смерти на 20% и 16% соответственно, причем статистически значимые положительные тренды касались и группы пациентов с СД 2. Таким образом, валсартан-сакубитрил оказывал свои положительные эффекты независимо от уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и диабетического статуса [8].

Среди пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 АРНИ имел преимущество перед ингибитором АПФ по влиянию на параметры углеводного обмена: лучший контроль уровня HbA1c на протяжении всего периода наблюдения и снижение потребности в инициации терапии инсулином на 29% [8].

Для лечения пациентов с ХСН с промежуточной ФВ экспертами ОССН-РКО-РНМОТ рекомендуется использовать принципы фармакологической терапии, положительно зарекомендовавшие себя у больных ХСН с низкой ФВ, что позволяет рекомендовать валсартан-сакубитрил пациентам с ФВ до 50% [9]. В исследовании PARAGON-HF АРНИ имел преимущество над традиционным блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ФВ до 57% включительно, особенно у женщин [10].

Эпидемиологические исследования демонстрируют значительное увеличение числа пациентов с ХСН в сочетании с фибрилляцией предсердий, ожирением и нарушениями углеводного обмена, а также преобладание лиц с ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ [11], что делает особенно актуальным накопление клинического опыта в назначении АРНИ при коморбидности с данными нозологическими формами.

Клинический случай

Пациентка Б., 71 год, пенсионер, инвалид 3-й группы, доставлена в приемное отделение терапевтического филиала ГБУЗ НСО «ГКБСМП № 2» г. Новосибирска 13.02.2019 с жалобами на одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке, общую слабость и ограничение физической активности, боли в области сердца жгущего и давящего характера, без иррадиации, не связанные с физической нагрузкой, купирующиеся покоем, приемом валокардина, периодически – перебои в работе сердца.

Из анамнеза известно, что она много лет наблюдается в связи с артериальной гипертензией. Максимальные значения артериального давления (АД) 170/100 мм рт.ст., на фоне проводимой нерегулярно медикаментозной терапии целевые значения АД не достигнуты, отмечается его высокая вариабельность. Последние 15 лет – СД 2. В 2013 году во время плановой госпитализации по поводу СД впервые диагностирован перенесенный Q-инфаркт миокарда передне-верхушечной области и нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) неизвестной давности. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной в 2013 году, ФВ по Симпсону 63–66%, зоны акинеза в 5 и 11 сегментах. Рекомендовалось проведение коронарографии для определения дальнейшей лечебной тактики, от проведения которой пациентка отказалась. С 2014 по 2016 годы ангинозные боли беспокоили редко, соответствуя I функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения.

С зимы 2017 года отметила постепенное усиление и учащение приступов стенокардии, которые возникали при умеренной физической нагрузке, появилась одышка, в том же году проходила стационарное лечение в кардиологическом отделении БСМП № 2. ЭхоКГ исследование: ФВ 43%, левое предсердие (ЛП) 42 мм, правое предсердие 41×52 мм, зоны акинеза в 5 и 11 сегментах. Последняя госпитализация в январе 2018 года в терапевтическое отделение в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий, декомпенсацией ХСН. В течение последних 3 месяцев отмечала ухудшение состояния – нарастание одышки, уменьшение толерантности к нагрузке; ангинозные боли беспокоили редко, однако объем физической активности был резко ограничен, передвигалась лишь в пределах квартиры.

Медикаментозное лечение перед госпитализацией включало: карведилол 3,125 мг 2 раза в сутки, торасемид 10 мг, спиронолактон 50 мг, а также аписабан 5 мг 2 раза в сутки (принимала нерегулярно), розувастатин 10 мг (принимала нерегулярно), и с целью контроля гликемии глимепирид 3 мг утром, метформин 500 мг вечером. Блокаторы РААС последние полгода не принимала, причину уточнить не может.

Из анамнеза жизни: не курит, алкоголь не употребляет. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии: отец умер внезапно в 47 лет, мать умерла в 43 года от массивной тромбоэмболии легочной артерии после хирургического вмешательства по поводу фибромиомы. Менопауза в 52 года. Аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей.

При осмотре на момент поступления: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Положение в постели – с приподнятым головным концом (2 подушки). Рост 165 см, вес 99 кг, индекс массы тела 36,4 кг/м². Температура тела 36,4°C. Кожные покровы бледные, сухие, чистые. Пастозность стоп, голеней. Дыхание везикулярное, ослаблено в базальных отделах, там же выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 в минуту. АД 160/90 мм рт. ст. на обеих руках. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, уплотнена. Пульсация артерий в подколенных ямках определяется с обеих сторон. Снижение поверхностной чувствительности по типу «носков». Варикозное расширение вен нижних конечностей. Физиологические отправления в норме. По шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС, в модификации В. Ю. Мареева) – 7 баллов (что соответствует III ФК).

Результаты лабораторных исследований

- Общий анализ крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $4,38 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $6,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 214×10^9 /л, СОЭ 7 мм/ч.
- Общий анализ мочи: прозрачная, светло-желтая, удельный вес 1025, реакция кислая, белок отрицательный, глюкоза 28 ммоль/л (+++), ацетон ++, единичные лейкоциты, эпителий 1–2 в поле зрения.
- Биохимический анализ крови: общий белок 67,6 г/л, альбумин 40,0 г/л, мочевины 8,4 ммоль/л, креатинин 0,093 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-ЕП) 53 мл/мин/1,73 м², мочевиная кислота 345,8 мкмоль/л, билирубин общий 18,4 мкмоль/л, билирубин прямой 4,1 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 54,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 66,5 Ед/л, щелочная фосфатаза 90,3 Ед/л, глю-

коза сыворотки 13,6 ммоль/л, холестерин общий 5,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 0,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,2 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, натрий 141,2 ммоль/л, креатинфосфокиназа 53,8 Ед/л, миокардиальная фракция креатинфосфокиназы 10,7 Ед/л.

- Качественный тропониновый I тест отрицательный.
- N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP): 1026 пг/мл (0–125).
- Гликемический профиль: 08.00 – 8,9 ммоль/л, 13.00 – 12,3 ммоль/л, 17.00 – 11,8 ммоль/л, 21.00 – 11,2 ммоль/л.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c): 8,6%.
- Суточная протеинурия – 350 мг.
- Т4 свободный 11,12 пмоль/л (9,5–23,2), тиреотропный гормон 11,26 мЕд/мл (0,3–4,0).
- ЭКГ: электрическая ось сердца отклонена влево, ритм синусовый, 94 в минуту, признаки гипертрофии ЛП, рубцовые крупноочаговые изменения миокарда в передне-верхушечной области и нижней стенке ЛЖ.
- ЭхоКГ: умеренная дилатация полости ЛЖ, ЛП, акинез нижнего, заднего сегментов, гипокинез бокового сегмента, шарообразный тромб в проекции верхушки размерами 1,9×2,2 см, снижение сократительной функции ЛЖ (ФВ по Симпсону 41%), динамика ЭхоКГ показателей отражена в таблице 1.
- Рентгенография органов грудной клетки: очаговых, инфильтративных теней не выявлено, пневмосклероз, рентгенографические признаки полнокровия сосудов малого круга кровообращения, кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 60%), склероз аорты.
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы: общий объем 11,9 см³, в нижней трети правой доли – образование повышенной эхогенности 6×7×5 мм с четкими контурами и слабым перинодулярным кровотоком.
- Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек: незначительное увеличение печени, липоматоз поджелудочной железы, почки не изменены.

Клинический диагноз

Основное заболевание. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Q-позитивный инфаркт миокарда передне-верхушечной области и нижней стенки левого желудочка неизвестной давности. Фоновое заболевание. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3-й степени, риск 4 (очень высокий).

Осложнения основного заболевания. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, вне пароксизма. Тромб верхушки левого желудочка. ХСН с промежуточной ФВ IIA стадии, III ФК по NYHA.

Таблица 1. Динамика эхокардиографических показателей

Показатель	2018	02/2019	05/2019
ЛП, см	Переднезадний размер 4,3 см, из апикального доступа 4,6×5,3 см	Переднезадний размер 4,5 см, из апикального доступа 4,4×5,7 см	Переднезадний размер 4,3 см, из апикального доступа 4,1×5,3 см
ПП, см	4,3×5,2	4,4×5,6	4,2×5,1 см
КДР ЛЖ, см	5,9	6,3	5,9
КСР ЛЖ, см	4,6	5,2	4,8
КДО ЛЖ, мл	160	170	160
КСО ЛЖ, мл	96	110	99
УО ЛЖ, мл	63	60	64
ФВ ЛЖ, % (Simpson)	42	41	51
Дополнительно	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента. Тромб шарообразный в проекции верхушки размерами 1,9×2,2 см	Акинез нижнего, заднего сегментов. Гипокинез бокового сегмента. Тромб шарообразный в проекции верхушки размерами 1,8×2,0 см
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	42	45	36

ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса.

Сопутствующие заболевания. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c менее 7,5%, от 02.2019 – 8,5%. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Нephропатия сложного генеза (гипертензивная, атеросклеротическая, диабетическая). Хроническая болезнь почек С3аА2. Ожирение 2-й степени, стабильное течение. Первичный субклинический гипотиреоз, впервые выявленный. Зоб 0. Варикозная болезнь нижних конечностей.

Лечение

Прежде всего, в качестве блокатора РААС как основного направления в лечении больных ХСН с промежуточной ФВ был назначен эналаприл 20 мг в сутки под контролем АД. Также в стационаре была пересмотрена другая базисная терапия: удвоена суточная доза торасемида до 20 мг с контролем массы тела и диуреза, карведилола до 50 мг в 2 приема (увеличение дозы происходило постепенно), розувастатина до 20 мг. Показания для внутривенного введения диуретиков отсутствовали. Дозы антагониста минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянта изменений не претерпели (спиронолактон 50 мг в сутки и апиксабан 5 мг дважды в сутки соответственно).

Поскольку у пациентки отсутствовали выраженные нарушения функции печени и почек как факторы, лимитирующие назначение и титрацию метформина при ХСН в качестве базисного сахароснижающего препарата, в том числе при низкой ФВ (IIa, C), его доза была увеличена до 2000 мг. Учитывая российские (2018) [9] и европейские рекомендации по ХСН (2016) [12], кардиоваскулярной профилактике (2016) [13], совместный консенсус ADA/EASD (2018) [7], российские алгоритмы

специализированной медицинской помощи больным СД (2019) [14] с целью коррекции гликемии и уменьшения госпитализаций по поводу ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности, у пациентки с СД 2 и сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием (ИБС) была начата терапия эмпаглифлозином 10 мг утро. Прием глимепирида пациентка продолжала, учитывая его нейтральные сердечно-сосудистые эффекты (исследование CAROLINA) [15].

На фоне проводимой терапии уже спустя 7 дней госпитализации отмечена объективная положительная динамика (возможность занять в кровати горизонтальное положение, уменьшение застойных явлений в легких, стабилизация АД, урежение ЧСС до 60 в минуту) и субъективное улучшение самочувствия (уменьшение одышки, исчезновение ангинозных болей). Доза торасемида уменьшена до 10 мг в сутки. Также у пациентки нормализовался гликемический профиль, соответствуя целевым значениям гликемии (натощак <7,5 ммоль/л, после еды <10 ммоль/л). По ШОКС количество баллов – 4, что соответствовало II ФК.

Перед выпиской для дальнейшего продолжения терапии на амбулаторном этапе данной пациентке с целью дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН был рекомендован перевод с эналаприла на АР-НИ – единый надмолекулярный комплекс валсартан-сакубитрил по 100 мг 2 раза в сутки после 36 часового перерыва в приеме ингибитора АПФ (согласно инструкции к препарату). Перевод был осуществлен согласно российским рекомендациям по ХСН (2018), поскольку имела место стабильная ХСН с систолической дисфункцией

II–III ФК, не требующая назначения внутривенно или удвоения дозы пероральных диуретиков, с систолическим АД >100 мм рт. ст. Вместо спиронолактона назначен селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в дозе 50 мг в сутки, вместо свободной комбинации метформина и эмпаглифлозина назначена фиксированная комбинация метформин+эмпаглифлозин 1000/5 мг 2 раза в сутки. Остальная терапия была продолжена в полном объеме: карведилол 25 мг 2 раза в сутки, торасемид 10 мг, розувастатин 20 мг, глимеирид 3 мг, апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

Пациентка выписана из отделения кардиологии в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение кардиолога, терапевта и эндокринолога. Через 2 недели комплексной терапии доза валсартана-сакубитрила была планово увеличена до целевой – по 200 мг 2 раза в сутки. При ЭхоКГ исследовании прирост ФВ ЛЖ через 3 месяца терапии составил 10% (при поступлении в стационар 41%, через 3 месяца – 51%), уменьшились размеры полостей сердца (табл. 1). По инициативе родственников пациентки, несмотря на ее объективное удовлетворительное самочувствие, произведен контроль NT-proBNP плазмы, который составил 87 пг/мл (0–125). В связи с гипогликемическими состояниями доза глимеирида уменьшена до 1 мг, а затем препарат был полностью отменен, HbA1c в 05/2019 года составил 7%. Отдельно необходимо подчеркнуть снижение веса на 7 кг за 3 месяца наблюдения, что пациентка связывает с расширением объема двигательной активности, а также приемом эмпаглифлозина, обеспечивающего глюкозурию и дополнительную потерю калорий.

Обсуждение

Терапия пациентов с ХСН и сопутствующим СД 2 – задача, требующая комплексного подхода, поскольку очевидно формирование патогенетического круга: с одной стороны, СД 2 повышает риск общей и сердечно-сосудистой смерти больного ХСН более чем в 2 раза [16], а с другой – ХСН per se рассматривается как состояние «инсулинорезистентности» и сопровождается высоким риском развития различных нарушений углеводного обмена [17, 18]. В этой связи важно, чтобы терапия таких пациентов была двунаправленной, нацеленной как

на снижение инсулинорезистентности и коррекцию гипергликемии, так и на компенсацию проявлений ХСН. Известно, что ряд сахароснижающих препаратов обладает нейтральным эффектом или даже увеличивает частоту госпитализаций при СН (таб. 2) [19]. Исследования EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI продемонстрировали снижение риска госпитализации по причине ХСН (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) [20–22]. Снижение рисков данных исходов при терапии глифлозинами было значимым, независимо от исходного наличия или отсутствия ХСН (данные по ФВ ЛЖ специально не оценивались и не мониторировались). Положительное влияние ИНГТ-2 на прогноз и обострение ХСН доказано и у пациентов с ХСН при отсутствии СД 2 [23].

Поэтому применение комбинации метформина с эмпаглифлозином было выбрано для лечения нашей пациентки пожилого возраста с тяжелой смешанной патологией.

Одновременное ингибирование неприлизина на фоне терапии валсартаном-сакубитрилом перспективно не только с целью увеличения концентрации натрийуретических пептидов, обладающих антипролиферативным, антигипертрофическим, вазодилатирующим, симпатолитическим, натрийуретическим и диуретическим эффектами, но и дополнительным сахароснижающим действием. Неприлизин играет ключевую роль в деградации нативного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и длительно действующих агонистов ГПП-1, поэтому другим преимуществом валсартана-сакубитрила при ХСН является антигипергликемический эффект [24], что реализуется в снижение уровней гликемии при ее повышении без развития гипогликемических состояний, а ингибирование распада брадикинина сопровождается увеличением чувствительности к инсулину и уменьшением висцерального липолиза [25].

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, 8-недельный период терапии валсартаном-сакубитрилом в дозе 400 мг в сутки по сравнению с амлодипином был связан со значимым улучшением чувствительности к инсулину [26]. Вероятно, эти позитивные гликемические эффекты вносят существенный вклад в улучшение прогноза пациентов с ХСН, хо-

Таблица 2. Противодиабетические препараты и риск сердечной недостаточности (адаптирована из [18])

Препараты с неблагоприятными или неясными эффектами на риск СН	Препараты с нейтральным эффектом на риск СН	Препараты с благоприятным эффектом на риск СН
• Тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) • Препараты сульфонилмочевины • Ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин, алоглиптин?)	• Инсулин-гларгин • Агонисты ГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид) • Ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин)	• Метформин • ИНГТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин)

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ИНГТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

тя в PARADIGM-HF АРНИ демонстрировал преимущество по снижению общей, сердечно-сосудистой смерти, а также внезапной смерти у пациентов с ХСН, независимо от варианта гликемического статуса: нормогликемия, предиабет или СД 2 [27].

С позиций кардиоренометаболического континуума вызывает интерес тот факт, что применение АРНИ вместо ингибитора АПФ способствует лучшему контролю СКФ и креатинина, статистически значимо снижает уровень мочевой кислоты и риск развития хронической болезни почек, лимитирующей терапию блокаторами РААС [28, 29]. Важным фактором следует считать и статистически значимое большее снижение риска внезапной смерти при лечении препаратом валсартан-сакубитрил в сравнении с эналаприлом [30]. Исходя из этого, сопутствующий СД, нарушение функции почек и жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца являются дополнительными факторами, требующими как можно более быстрого перевода пациентов с ХСН на АРНИ.

У пациентов с ожирением, СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ запускаются нейрогуморальные механизмы, блокирующие полноценное выведение натрия и жидкости [31], что создает дополнительные перспективы изучения АРНИ и ИНГТ-2 именно при этом фенотипе ХСН. Результаты исследования PARAGON – HF у больных с ХСН и исходной ФВ ЛЖ >45% продемонстрировали преимущества АРНИ над валсартаном у пациентов с ФВ до 57%, особенно у женщин [10]. Это является дополнительным подтверждением успешности терапии нашей пациентки – пожилой женщины с промежуточной ФВ ЛЖ и сочетанием ХСН и СД 2. Пока остается открытым законо-

мерный вопрос о наличии кардиометаболических преимуществ при сочетанном назначении АРНИ и ИНГТ-2 у пациентов с ХСН с различной ФВ ЛЖ и СД 2.

Подводя черту, можно констатировать, что достижения доказательной медицины последних лет позволили перенести идеологию кардиодиабетологии из академической в практическую плоскость, позволяя эндокринологам при назначении сахароснижающих препаратов класса ИНГТ-2 и кардиологам при назначении АРНИ получать желаемые положительные сердечно-сосудистые, метаболические и почечные эффекты, а также влиять на общую и сердечно-сосудистую смертность. Ожидаются рандомизированные клинические исследования, изучающие совместное назначение и аддитивный плеiotропизм этих медикаментов у пациентов с ХСН и СД 2, однако уже сейчас практические врачи могут накапливать подобный клинический опыт, руководствуясь инструкцией к препаратам и клиническими рекомендациями, регламентирующими возможность назначения АРНИ и ИНГТ-2 у стабильных пациентов как со сниженной, так и с промежуточной ФВ, в том числе в качестве начальной терапии [7, 9].

*Работа частично выполнена
по Государственному заданию в рамках
бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.*

*Авторы декларируют
отсутствие конфликтов интересов.*

Статья поступила 18.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699–703. DOI: 10.2337/diacare.27.3.699
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(10):1224–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn156
- Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Boytsov S.A., Aleksandrova O.Yu. et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83–91. [Russian: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Александрова О.Ю. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30
- Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):11–3. DOI: 10.2337/dci17-0052
- Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154–62. DOI: 10.1007/s00125-012-2579-0
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–93. DOI: 10.2337/dci19-0066
- Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):333–40. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6
- Mareev VYu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, pre-

- vention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
11. Tereshchenko S.N., Romanova N.V., Zhirov I.V., Osmolovskaya Yu.F., Golitsyn S.P. Russian Registry of Patients with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation (RIF-CHF): Clinical and demographic characteristics of the sample upon inclusion into the Registry. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):418–26. [Russian: Терещенко С.Н., Романова Н.В., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф., Голицын С.П. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинико-демографические характеристики выборки на момент включения в регистр. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):418–26]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.6.2276
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
14. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
15. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155. DOI: 10.1001/jama.2019.13772
16. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(4):330–6. DOI: 10.1177/1479164112471064
17. Deaton C, Mamas MA, Rutter MK, Gibson M, Bowell S, Byrne R et al. Glucose and Insulin Abnormalities in Patients with Heart Failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2011;10(2):75–87. DOI: 10.1016/j.ejcnurse.2010.08.007
18. Nichols GA, Moler EJ. Cardiovascular disease, heart failure, chronic kidney disease and depression independently increase the risk of incident diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(3):523–6. DOI: 10.1007/s00125-010-1965-8
19. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):853–72. DOI: 10.1002/ejhf.1170
20. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*. 2019;139(11):1384–95. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778
21. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
23. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
24. Packer M. Augmentation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling by neprilysin inhibition: potential implications for patients with heart failure: GLP-1 receptor signalling and neprilysin. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):973–7. DOI: 10.1002/ejhf.1185
25. Giamouzis G, Butler J. Glycaemic control in heart failure: a PARADIGM shift for patients with concomitant diabetes? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(5):314–5. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30089-X
26. Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak E, May M et al. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension: Metabolic Benefits of Sacubitril/Valsartan (LCZ696). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;101(2):254–63. DOI: 10.1002/cpt.455
27. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkeby B et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction CLINICAL PERSPECTIVE: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560
28. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*. 2015;36(23):1437–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
29. Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, Desai AS, Senni M, Kristensen SL et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):514–22. DOI: 10.1002/ejhf.1056
30. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *European Heart Journal*. 2015;36(30):1990–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186
31. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P 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. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369