



Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Лобанова К. Г.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении, СН независимо от фенотипа остается одной из значимых проблем в сфере здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью, частотой госпитализации, инвалидностью и смертностью. В свою очередь, пациенты как с СД 2 типа, так и с преддиабетом являются уязвимой группой в плане развития ХСН. Терапия СН-сФВ на протяжении нескольких десятилетий сфокусирована на лечении сопутствующих заболеваний, таких как СД 2 типа, АГ, ИБС, ожирения и при необходимости инициации терапии диуретиками для улучшения качества жизни. Однако, на сегодняшний день достигнут большой прогресс в лечении СН-сФВ. Все руководящие принципы по ведению пациентов с СН на основании результатов крупных рандомизированных исследований постулируют, что иНГЛТ2 типа являются базовыми препаратами для лечения пациентов с СН независимо от ФВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД рекомендуют назначение иНГЛТ 2 типа при наличии или высоком риске развития ХСН и/или ХБП в независимости от уровня HbA1c пациентам с СД 2 типа для снижения риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистых событий и снижения рисков прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, сахарный диабет 2 типа, фракция выброса

Для цитирования: Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я., Лобанова К.Г. Эволюция представлений о диагностике и лечении различных фенотипов хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 52-63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27

The evolution of ideas about the diagnosis and treatment of various phenotypes of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus

Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Kristina G. Lobanova

Pirogov Russian National Research Medical University

Despite the successes achieved in diagnosis and treatment, HF, regardless of the phenotype, remains one of the significant problems in the health sector, due to the high incidence, frequency of hospitalization, disability and mortality. In turn, patients with both type 2 diabetes and prediabetes are a vulnerable group in terms of the development of CHF. CH-sFV therapy has been focused for several decades on the treatment of concomitant diseases such as type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, obesity and, if necessary, initiation of diuretic therapy to improve the quality of life. However, to date, great progress has been made in the treatment of HF-sFV. All guidelines for the management of patients with HF, based on the results of large randomized trials, postulate that iNGLT2 types are the basic drugs for the treatment of patients with HF, regardless of PV. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes recommend the appointment of iNGLT type 2 in the presence or high risk of developing CHF and/or CKD, regardless of the HbA1c level, in patients with type 2 diabetes to reduce the risk of hospitalization for HF, cardiovascular events and reduce the risks of CKD progression.

Keywords: chronic heart failure, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, ejection fraction

For citation: Tatyana Yu. Demidova, Mariam Ya. Izmailova, Kristina G. Lobanova. The evolution of ideas about the diagnosis and treatment of various phenotypes of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 52-63. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-27

Введение

В 1991г Dzau V и Braunwald E. впервые представили континуум сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как цепь событий, инициированных множеством фак-

торов риска и прогрессирующих через многочисленные физиологические пути до развития сердечной недостаточности (СН) и смерти. На сегодняшний день к основным и значимыми модифицируемыми ФР раз-

вития ССЗ относят сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию, дислипидемию и избыточную массу тела, которые ассоциированы с развитием СН и смерти от ССЗ. СД 2 типа достиг масштабов пандемии с предполагаемой распространенностью 9,3%, причем по имеющимся данным, у 50% он не диагностирован. Осложнения со стороны кардиоваскулярной системы продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности у этих пациентов. К одним из самых частых и фатальных сопутствующих заболеваний со стороны СС-системы у пациентов с СД относится хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Еще в 1972 г. Rubler и соавт. предположили существование уникального типа кардиомиопатии у пациентов с СД, которое в литературе получило название диабетическая кардиомиопатия, характеризующееся систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка при отсутствии признаков атеросклероза, гипертонии и клапанной патологии сердца. В последующем данная концепция была подтверждена результатами исследования Framingham Heart Study, в котором было показано, что у женщин (в 5 раз) и мужчин (в 2,4 раза) с СД независимо от других ФР регистрируется более высокая частота СН. Каждый 1% прирост гликозилированного гемоглобина (HbA1c) был связан с 30% увеличением риска СН при СД 1 типа и на 8% при СД 2 типа независимо от других ФР, включая ожирение, курение, АГ, дислипидемию и ишемическую болезнь сердца [2]. Согласно данным регистра Швеции (n=1 162 309), ХСН независимо от причины, характеризуется неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом со значительным ухудшением качества жизни больных и может превосходить злокачественные опухоли по количеству потерянных лет жизни [3]. По результатам упомянутого выше эпохального Framingham Heart Study было убедительно показано, что средняя 5-ти летняя смертность у пациентов с ХСН колоссально высокая и составляет 65% для лиц мужского пола и 47% для женщин. По данным эпидемиологических исследований ХСН имеет более 64 миллионов человек во всем мире, причем более половины всех случаев СН приходится на СН с сохранной ФВ (СН-сФВ), при котором наблюдаются сопоставимо высокие показатели повторной госпитализации, смертности и ухудшение качества жизни, как и у пациентов с СН со сниженной ФВ (ХСНнФВ), а по некоторым данным при СН-сФВ прогноз даже хуже. Так, среди пациентов, госпитализированных с СН-сФВ, 20% повторно госпитализируются в течение 30 дней после стационарного лечения и >50% в течение 1 года. За последнее десятилетие СН-сФВ увеличилась на 10% по сравнению с ХСНнФВ, и этот разрыв, по прогнозам, будет увеличиваться из-за старения населения и распространенности состояний, предрасполагающих к его развитию, таких как АГ, ожирения, метаболического синдрома и СД [4,5].

Другой частой и тяжелой сопутствующей патологией как СД 2 типа, так и СН является хроническая болезнь почек (ХБП), которая в разы ухудшает долгосрочный прогноз и ассоциирована с высокой летальностью [6]. В крупном многонациональном исследовании Birkeland KI и соавт., с участием >750 000 пациентов, СН и ХБП были наиболее частыми и первыми осложнениями у пациентов с СД2, которые встречались у 36% и 24% участников [7]. С одной стороны, СД2 является ведущей причиной ХБП, с другой стороны 40–60% пациентов с ХСН имеют нарушение функции почек, а сочетание этой триады ассоциировано с высокой летальностью и инвалидностью. Так, в вышеупомянутом исследовании, наличие СН или ХБП у пациентов с СД 2 типа ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности в 2 раза: ОР 2,02 (95% ДИ 1,75–2,33 и ОР 2,05 (95% ДИ 1,82–2,32) соответственно, а при сочетании этих двух нозологий в 3–4 раза. Таким образом, на сегодняшний день имеются убедительные данные тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями, ССЗ и дисфункцией почек, что в свою очередь должно учитываться при назначении лекарственной терапии с предпочтением на группы препаратов, показавшие благоприятные эффекты на сердечно-сосудистые и ренальные исходы.

Особенности диагностики СН-сФВ 21 века у пациентов с СД

Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики, раннее выявление СН остается актуальной проблемой в сфере здравоохранения, особенно формы с сохранной ФВ. В свою очередь, пациенты как с СД 2 типа, так и с преддиабетом являются уязвимой группой в плане развития ХСН. Известно, что СН встречается у 22% пациентов с СД 2 типа, может служить первым и единственным СС осложнением у данной когорты пациентов, причем независимо от других значимых факторов, приводящих к его развитию (АГ, ИБС, заболеваний клапанов сердца). В крупном мета-анализе Cai X и соавтор. которое включало 15 исследований с участием 9 827 430 человек и периодом наблюдения 8 лет, было продемонстрировано, что наличие преддиабета ассоциируется с повышенным на 18–40% риском СН по сравнению с пациентами без нарушения углеводного обмена, даже после коррекции на другие основные факторы риска [8]. Таким образом, представляется предельно важным скрининг на предмет ранней диагностики ХСН, особенно у пациентов с повышенным риском его развития.

Американской ассоциацией кардиологов с целью ранней профилактики, диагностики и снижения бремени ХСН была предложена классификация, выделяющих несколько стадий ХСН, согласно которой в стадию А отнесли больных с высоким риском раз-

вития СН при отсутствии симптомов и структурных заболеваний сердца. В данную группу относятся пациенты с АГ, ожирением, СД, наследственной предрасположенностью к развитию ССЗ и получающие химиотерапию по поводу онкологии. Во вторую стадию В вошли пациенты без симптомов недостаточности кровообращения и со структурными изменениями сердечной мышцы, включая гипертрофию миокарда, снижение насосной функции сердца, нарушения ритма сердца и заболевания клапанов. В следующую категорию С были отнесены пациенты с симптомами и признаки СН, вызванные нарушением структуры и/или функции сердца. Наконец, в стадию D были определены пациенты с прогрессирующей, тяжелой и рефрактерной к терапии СН. Эксперты подчеркивают, что лечение пациентов с СН должно проходить под контролем мультидисциплинарной команды и рекомендуют в качестве скрининга определение концентрации натрийуретических пептидов (BNP/NT-proBNP) и тропонина, в случае повышения, которых необходимо выполнение эхокардиографического исследования сердца. При продвинутых стадиях СН со структурными изменениями сердца и симптомами недостаточности кровообращения рекомендовано проведение ЭХО-КГ сразу на первом этапе с определением фенотипа ХСН (рис. 1).

В настоящее время диагностический алгоритм ХСН базируется на наличии клинических проявлений

(жалобы и объективные проявления), изменении ряда лабораторных показателей и данных инструментальных исследований. Согласно отечественным рекомендациям для постановки ХСН необходимо наличие жалоб и подтверждающие их клинические признаки, нарушение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, а также определение концентрации натрийуретических пептидов (NTproBNP/BNP). Следует подчеркнуть, что NTproBNP/BNP играют роль маркеров исключения ХСН, при значении их уровней в пределах референсных значений (NTproBNP <125 пг/мл и BNP <35 пг/мл) практически исключает поражение миокарда, однако данные показатели обладают низкой положительной предсказательной способностью и могут быть повышены при других различных сопутствующих состояниях (пожилой возраст, ХБП, фибрилляция предсердий, ХОБЛ и др.). Кроме того, эксперты отмечают, что в 20% случаев у пациентов с СН и ФВ >50%, которым инвазивно был подтвержден диагноз данные пептиды могут быть ниже диагностического порога, особенно у пациентов с ожирением. В настоящее время предложен широкий спектр клинических ситуаций, при которых целесообразно определить концентрацию натрийуретических пептидов в крови помимо диагностики ХСН, например, при определении прогноза и эффективности проводимой терапии, а также степени дисфункции миокарда.



Рис. 1. Консенсус ADA 2022: пошаговый алгоритм скрининга и диагностика СН. ^аДиагностический порог: BNP ≥50 пг/мл, NT-proBNP ≥125 пг/мл, высокочувствительный сердечный тропонин >99 верхний референсный предел процентилля. Адаптировано Pop-Busui R и соавтр.

С целью подтверждения диагноза, определения формы, структурно-функциональных нарушений, а также выбора лечения и прогноза всем пациентам с высоким риском развития или подозрением на СН рекомендуется ЭХО-кардиографическое исследование сердца. На сегодняшний день выделяют основные 3 фенотипа СН по показателю фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ): СН со сниженной ФВ ($\leq 40\%$), умеренно сниженной ФВ (СН-умФВ) (41–49%) и сохраненной ФВ ($\geq 50\%$), а также отдельно СН с улучшенной ФВ, при котором на фоне терапии по данным ЭХО-КГ отмечается увеличение ФВ ЛЖ на более 10% от исходной [9]. Если для постановки диагноза СН со сниженной или умеренно сниженной ФВ достаточно сочетание характерных клинических симптомов недостаточности кровообращения и снижения ФВ менее 50%, то диагностика СН-сФВ требует подтверждения диастолической дисфункции (ДД) миокарда и повышения давления наполнения ЛЖ при инструментальном обследовании сердца. Кроме того, при незначительной диастолической дисфункции или противоречивых результатах ее оценки у пациентов с симптоматикой недостаточности кровообращения рекомендовано проведение стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой для более точной оценки давления наполнения ЛЖ, что может представлять трудности в широкой, в том числе и в амбулаторных условиях.

Представляются интересными алгоритмы вероятности наличия ХСН у пациентов, предложенные экспертными советами Европейского и Американского сообществ, которые предусматривают суммарную оценку баллов на основании различных параметров. В основе Европейского алгоритма (HFA-PEFF) лежит определение в покое функциональных, морфологических и биохимических показателей, при наличии ≥ 5 баллов диагноз может быть подтвержден и считается маркером повышенного давления заполнения ЛЖ, обусловленное нарушением диастолической функ-

ции миокарда. Преимуществом Европейской шкалы это ранняя диагностика СН-сФВ, у которых в покое не регистрируется диастолическая дисфункция (2–4 балла “серая зона”), но при проведении стресс-ЭХО патологически нарастают параметры подтверждающие ДЗЛЖ (рис. 2). Напротив, шкала, предложенная Американским сообществом (H2FPEF) основана на общедоступных клинических и эхокардиографических характеристик пациентов прямо или косвенно ассоциированных с ДДЛЖ. Аналогично первой шкале, в данном алгоритме используется бальная система и при сумме ≥ 6 вероятность СН-сФВ составляет 90–95% (рис. 3). Следует отметить, что каждый из алгоритмов обладает высокой диагностической точностью как в подтверждении, так и в исключении СН-сФВ [10].

Таким образом, диагностика ХСН базируется в первую очередь на наличие жалоб и клинических признаков, а также на данных инструментального обследования. Концентрация NT-proBNP/BNP и ЭКГ рекомендованы для исключения ХСН и не являются параметрами, на основании которых может быть поставлен окончательный диагноз. Также, для определения вероятности наличия могут быть использованы алгоритмы, предложенные Европейской и Американской кардиологическими сообществами (HFA-PEFF и H2FPEF), которые показали высокую диагностическую точность.

Стратегии терапии СН

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении, СН независимо от фенотипа остается одной из значимых проблем в сфере здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью, частотой госпитализации, инвалидностью и смертностью. Время, потраченное до начала лечения, признано важным модифицируемым фактором риска при СН. Так, по результатам исследования SHIFT было показано, что продолжительность времени между появлением признаков и симптомов СН и началом лечения ока-

	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные изменения	<ul style="list-style-type: none"> $E'_{sept} < 7$ см/с $E'_{lat} < 10$ см/с $E/e' \geq 15$ Скорость ТР $> 2,8$ м/с (СДЛА > 35 мм рт.ст) 	<ul style="list-style-type: none"> $E/e' 9-14$ GLS $< 16\%$
Морфологические изменения	<ul style="list-style-type: none"> ИОЛП > 34 мл/м² ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² (м/ж) и ОТС $> 0,42$ 	<ul style="list-style-type: none"> ИОЛП 29-34 мл/м² ИММЛЖ $> 115/95$ г/м² (м/ж) ОТС $> 0,42$ ТЗСЛЖ ≥ 12 мм
Биомаркеры (синусовый ритм)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 220 пг/мл BNP > 80 пг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 125-220 пг/мл или BNP 35-80 пг/мл
Биомаркеры (фибрилляция предсердий)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 660 пг/мл BNP > 240 пг/мл 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 365-660 пг/мл или BNP 105-240 пг/мл
Большие критерии	≥ 5 баллов: СН-сФВ	
Малые критерии	2-4 балла: диастолический стресс-тест оценка гемодинамики	

Рисунок 2. Алгоритм диагностики СНсФВ, предложенный Экспертным советом Европейского общества кардиологов (HFA-ESC)

Клинические показатели		Величина	Баллы																						
H2	<i>Heavy</i> (ожирение)	ИМТ >30 кг/м ²	2																						
	<i>Hypertensive</i> (гипертония)	Прием >2 антигипертензивных препаратов	1																						
F	<i>Atrial Fibrillation</i> (мерц.аритмия)	Постоянная или пароксизмальная	3																						
P	<i>Pulmonary Hypertension</i> (легочная гипертензия)	СДЛА >35 мм рт.ст	1																						
E	<i>Elder</i> (пожилой возраст)	Возраст >60 лет	1																						
F	<i>Filling Pressure</i> (давление наполнения ЛЖ)	Доплер ЭхоКГ E/e'	1																						
СУММА H2FPEF			(0-9)																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Всего баллов</th> <th style="width: 10%;">0</th> <th style="width: 10%;">1</th> <th style="width: 10%;">2</th> <th style="width: 10%;">3</th> <th style="width: 10%;">4</th> <th style="width: 10%;">5</th> <th style="width: 10%;">6</th> <th style="width: 10%;">7</th> <th style="width: 10%;">8</th> <th style="width: 10%;">9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вероятность СНсФВ</td> <td>0,2</td> <td>0,3</td> <td>0,4</td> <td>0,5</td> <td>0,6</td> <td>0,7</td> <td>0,8</td> <td>0,9</td> <td>0,95</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Всего баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Вероятность СНсФВ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95	
Всего баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9															
Вероятность СНсФВ	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95																

Рисунок 3. Алгоритм определения вероятности СН-сФВ, предложенный Экспертным советом Американского общества кардиологов в 2018 г.

зывает существенное влияние на клинические исходы. Пациенты с ХСН на начальных стадиях заболевания попадают на амбулаторный прием к терапевту или эндокринологу намного раньше, чем к кардиологу, отчасти из-за высокой распространенности коморбидной патологии ответственных за развитие СН, таких как АГ, ожирение, нарушение углеводного обмена и др. Таким образом, зачастую ХСН остается в тени из-за достаточно стертой клинической картины на ранних этапах, а отсутствие тщательной настороженности могут иметь серьезные последствия в долгосрочной перспективе.

На сегодняшний день есть четкое понимание, что СН как со сниженной, так и с сохранной ФВ имеют тяжелые последствия и одинаковые клинические проявления, однако, это два принципиально разных фенотипа с точки зрения патофизиологии. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что общепринятые алгоритмы лечения ХСН, могут улучшить прогноз пациентов с ХСНнФВ, что не наблюдается при ХСН-сФВ, вероятно из-за различных этиологических и патогенетических механизмов развития данных фенотипов. Считается, что в основе ХСНнФВ лежит дисбаланс нейрогуморальных систем в результате утраты части кардиомиоцитов, а СН-сФВ является результатом низкоинтенсивного воспаления. Ранняя диагностика и лечение ХСН с фокусом на препараты, улучшающие прогноз имеет принципиальное значение в отношении улучшения качества и продолжительности жизни этих пациентов независимо от фенотипа СН.

Согласно руководству Американской кардиологической ассоциации, Американского колледжа кардиологов и Американского общества сердечной недостаточности на стадиях А и В рекомендованы мероприятия, направленные на коррекцию основных модифицируемых факторов риска, повышающих шансы кардиоваскулярных осложнений и СН [9]. Кроме того, алгоритмы на всех этапах рекомендуют препараты из группы

иНГЛТ-2 типа для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском и установленными ССЗ для предотвращения госпитализации по поводу СН и снижения смертности, причем следует отметить, что только иНГЛТ2 типа на стадии А (рис. 4).

Исследование EMPA-REG OUTCOME стало первым в котором иНГЛТ2 типа эмпаглифлозин четко продемонстрировал снижение главной комбинированной конечной точки МАСЕ (СС-смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 14%, снижение общей смертности на 32% и уменьшение числа госпитализации по поводу ХСН на 38% у пациентов с СД2 типа. Последующие крупные работы, оценивающие эффективность иНГЛТ2 типа, показали благоприятные эффекты у пациентов с СД 2 типа не только в улучшении гликемического контроля, но и в снижении риска госпитализации по поводу СН и прогрессировании ХБП. Результаты этих работ привели к запуску крупных исследований, нацеленных на оценку эффективности иНГЛТ 2 типа на СС и почечные исходы не только у пациентов с СД 2 типа, но и без. Впервые в работе DAPA-HF (n=4774, период наблюдения 18,2 месяца) было изучено эффективность и безопасность терапии дапаглифлозином у пациентов с ХСН со сниженной ФВ независимо от нарушения углеводного обмена. Результаты исследования продемонстрировали снижение первичной конечной точки, которая определялась как случаи ухудшения течения ХСН или смерть от ССЗ на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; p<0,001), СС-смерти на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98) и смерти от любой причины на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97) в группе дапаглифлозина. Далее были опубликованы результаты нескольких исследований (EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин), SOLOIST-WHF (сотаглифлозин), которые были посвящены возможности применения других представителей

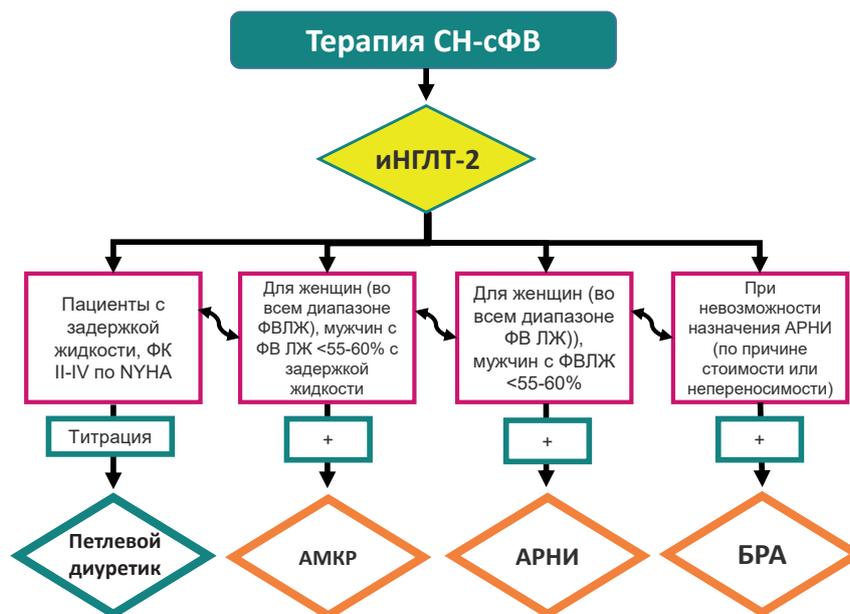


Рисунок 4. Алгоритм терапии пациентов с СН-сФВ. Консенсус экспертов ACC-2023.

Примечания: Цветовой код для классов рекомендаций: зеленый – I; желтый – IIa, оранжевый – IIa. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН – сердечная недостаточность; СНсФВ – СН с сохранной ФВ ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца; ФК – функциональный класс; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; гСН – госпитализация по поводу СН. Адаптировано Kittleston MM и соавтор.

иНГЛТ2 типа у пациентов с ХСН. В первой работе эмпаглифлозин статистически значимо снижал частоту госпитализации по поводу СН на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59–0,81), однако не отмечалась разница между частотой смерти от ССЗ и смерти от любых причин между группами. Аналогичные результаты были получены и в исследовании SOLOIST-WHF, в котором на фоне сотаглифлозина частота госпитализации по поводу СН снижалась на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$), частота смерти от ССЗ и смерти от любых причин была сопоставима между группами. Таким образом, результаты этих исследований расширили возможности применения иНГЛТ2 типа у пациентов с ХСН и ФВ менее 40% независимо от нарушения углеводного обмена и показали их классовый эффект в отношении снижения госпитализации по поводу СН у данной когорты пациентов. На сегодняшний день, все текущие стандарты лечения пациентов со сниженной или умеренно сниженной ФВ рекомендуют квадротерапию пациентам, включающая в себя группы препаратов убедительно доказавшие свои преимущества в данной когорте больных: ингибиторы РААС или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и иНГЛТ 2 типа.

Особенности терапии СН-сФВ: скромные возможности терапевтических опций еще несколько лет назад.

В настоящее время ХСН с сохранной ФВ находится в фокусе особого внимания в связи с высокой

распространенностью, частыми госпитализациями, неблагоприятным прогнозом и отсутствием надежных методов диагностики. Кроме того, до недавнего времени отсутствовали методы лечения СН-сФВ, которые достоверно доказали способность снижения смертности и заболеваемости у этих пациентов, что было отмечено в соответствующем разделе отечественных клинических рекомендациях (2020г). Такой вывод был сделан на основе результатов клинических исследований блокаторов РААС, в частности PERCHF (периндоприл), PRESERVE (ирбесартан) и SHARM (кандесартан), которые не показали преимущества по сравнению с плацебо. Эксперты рекомендуют пациентам с СН-сФВ симптоматическую терапию, направленную на устранение застойных явлений и улучшение качества жизни. Однако, после серии работ PARADIGM-HF (АРНИ), EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин) и DAPA-HF (дапаглифлозин) с положительными результатами у пациентов с СН со сниженной ФВ, большие надежды возлагались на препараты из групп иНГЛТ2 типа, и антагонист рецепторов ангиотензина и ингибитор неприлизина (АРНИ), которые заняли ведущие позиции в лечении СНсФВ. Действительно, на сегодняшний день получены результаты крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности представителей этих 2 групп, которые дали надежду на возможность улучшения прогноза у пациентов с СН-сФВ. В работе PARAGON-HF препарат сакубитрил-валсартан не показал преимущество и снижение первичной конечной точки по сравнению с валсартаном ($p=0,059$) (об-

шей частоты госпитализаций по поводу СН и смерти от сердечно-сосудистых причин) [11]. Однако, при детальной оценке результатов исследований было продемонстрировано, что в когорте пациентов с ФВ от 45 до 57% наблюдался ожидаемый положительный эффект по сравнению с больными с ФВ выше 57%. В многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPEROR-Preserved приняли участие 5988 пациентов с СН-сФВ как с СД2, так и без него, в 23 странах. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема 10 мг эмпаглифлозина или плацебо в дополнение к стандартной терапии, медиана наблюдения составила 26,2 месяца. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН на 21% ($p < 0,001$) у пациентов с СН-сФВ независимо от наличия СД. Аналогично исследованию PARAGON-HF при последующем анализе данных EMPEROR-Preserved было показано достоверное улучшение прогноза в подгруппах пациентов с ФВ в промежутке от 40 до 59%, но не с ФВ $\geq 60\%$, главным образом за счет снижения числа госпитализаций из-за декомпенсации СН без существенного влияния на смертность от СС причин. После исследования DAPA-HF дапаглифлозин стал первым представителем из группы иНГЛТ2 типа, зарегистрированным в РФ для лечения взрослых пациентов с ХСНнФВ независимо от наличия СД 2 типа. Результаты исследования DAPA-HF продемонстрировало достоверное снижение риска наступления событий первичной комбинированной точки (смерть от ССЗ или прогрессирование СН) на 26% в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо у больных с СН и ФВ менее 40% ($<0,001$), а число которым необходимо назначить препарат для предотвращения одной смерти от СС причин составило 21. Кроме того, наблюдалось положительное влияние на вторичные конечные точки, а именно снижение числа умерших от СС причин или общей смертности на 18% и 17% соответственно. Частота событий комбинированной почечной конечной точки не достигла статически достоверной разницы между группами (ОР 0,71, 95% ДИ 0,44–1,16). Однако, последующий субанализ DAPA HF показал замедление прогрессирования ХБП в группе дапаглифлозина у больных с ХСНнФВ ($p < 0,001$), при этом снижение относительного риска развития первичной конечной точки отмечалось независимо от уровня рСКФ и наличия СД 2 типа. Вместе с тем, после положительных результатов выше представленных исследований долгожданным событием стала публикация результатов исследования DELIVER, изучающего влияния терапии дапаглифлозином на прогноз и течение СН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ. На сегодняшний день DELIVER занимает особое место среди всех остальных РКИ по СН с ФВ

более 40%, в связи с чем мы хотели бы рассмотреть его отдельно в следующем разделе.

Дапаглифлозин и DELIVER: новые возможности лечения пациентов с СН-сФВ.

DELIVER – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, направленное на оценку эффективности терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо у пациентов с СН и ФВ $>40\%$ у пациентов с СД 2 типа или без [12].

Особенностью и спецификой исследования заключается в следующих нескольких аспектах:

- DELIVER – это на сегодняшний день самое крупномасштабное исследование у пациентов с СН и ФВ более 40%, которое включало 6263 участников (353 центра, 20 стран) из которых 401 пациента из РФ, медиана продолжительности наблюдения составила 2,3 года;
- По критериям включения, в исследовании принимали участие пациенты старше 40 лет с СН и ФВ ЛЖ $>40\%$, в том числе с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в анамнезе, что является уникальностью исследования, т.к. ранее эта популяция не исследовалась и считалась «серой зоной». Также, следует отметить, что также были включены амбулаторные или госпитализированные пациенты больные с СН и IV ФК по системе Нью-Йоркской ассоциации сердца в течение ≥ 24 ч;
- Первичная комбинированная конечная точка определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть;

Вторичная конечная точка была определена как снижение общего числа случаев СН (госпитализации или срочного обращения по поводу СН) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во всей исследуемой популяции и субпопуляции с ФВ ЛЖ $<60\%$. Также, изменение общего балла от исходного согласно Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ) через 8 мес.

Впервые 27 августа 2022 г. профессором Scott D. Solomon на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology Congress) были представлены результаты исследования DELIVER. В среднем за 2,3 года первичный исход возник у 512 пациентов (16,4%) в группе дапаглифлозина и у 610 пациентов (19,5%) в группе плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ [0,73–0,92]; $p < 0,001$). Ухудшение течения СН наблюдалось у 368 пациентов (11,8%) в группе дапаглифлозина и у 455 пациентов (14,5%) в группе плацебо (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91); сердечно-сосудистая смерть наступила у 231 пациента (7,4%) и 261 пациента (8,3%)

соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,05). Следовательно, преимущество было в основном обусловлено снижением количества госпитализаций по поводу СН, без существенного влияния на смертность. Терапия дапаглифлозином ассоциировалась со снижением первичного комбинированного исхода (17% против 20%; $P = 0,029$) и частоты ухудшения СН (12% против 15%; $P = 0,029$) (рис. 5). Вероятность развития композитных точек (ухудшение сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть) была ниже на 18% в группе получавших дапаглифлозин, наблюдалось значительное улучшение качества жизни на фоне сопоставимой безопасности с плацебо. При этом, важно подчеркнуть, что преимущество отмечалось во всех изначально выделенных подгруппах пациентов: в зависимости от ФВ 40–49%, 50–59% и более 60%, рСКФ <60 и >60 мл/мин/1,73 м², ИМТ <30 и >30 кг/м², с СД 2 типа и без, в возрасте 55–64 года, 65–74 и ≥ 75 лет. Время достижения статистически значимого эффекта по событиям первичной конечной точки составило 13 дней. Таким образом, результаты исследования DELIVER расширили возможности лечения

пациентов с СН и умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса и на сегодняшний день дапаглифлозин является первым и единственным препаратом, который продемонстрировал эффективность и безопасность у данной когорты независимо от ФВ и наличия СД, в том числе и у пациентов с СН и улучшившейся ФВ.

Эффективность дапаглифлозина при СНсФВ в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена

СД 2 типа является мощнейшим фактором риска развития СН. Даже незначительное повышение уровня гликемии, соответствующего критериям предиабета ассоциировано с развитием СН. В исследовании PARADIGM-HF ($n=8399$), которое включало пациентов с ХСНнФВ распространенность скрытого нарушения углеводного обмена составило 38%, из которых 25% и 13% приходилось на впервые выявленный предиабет и СД 2 типа соответственно. Аналогичным образом, в работе PARAGON-HF ($n=4796$) изучалась встречаемость СД2 и предиабета у пациентов с ХСНсФВ. Практически половина участников (49,8%) стра-

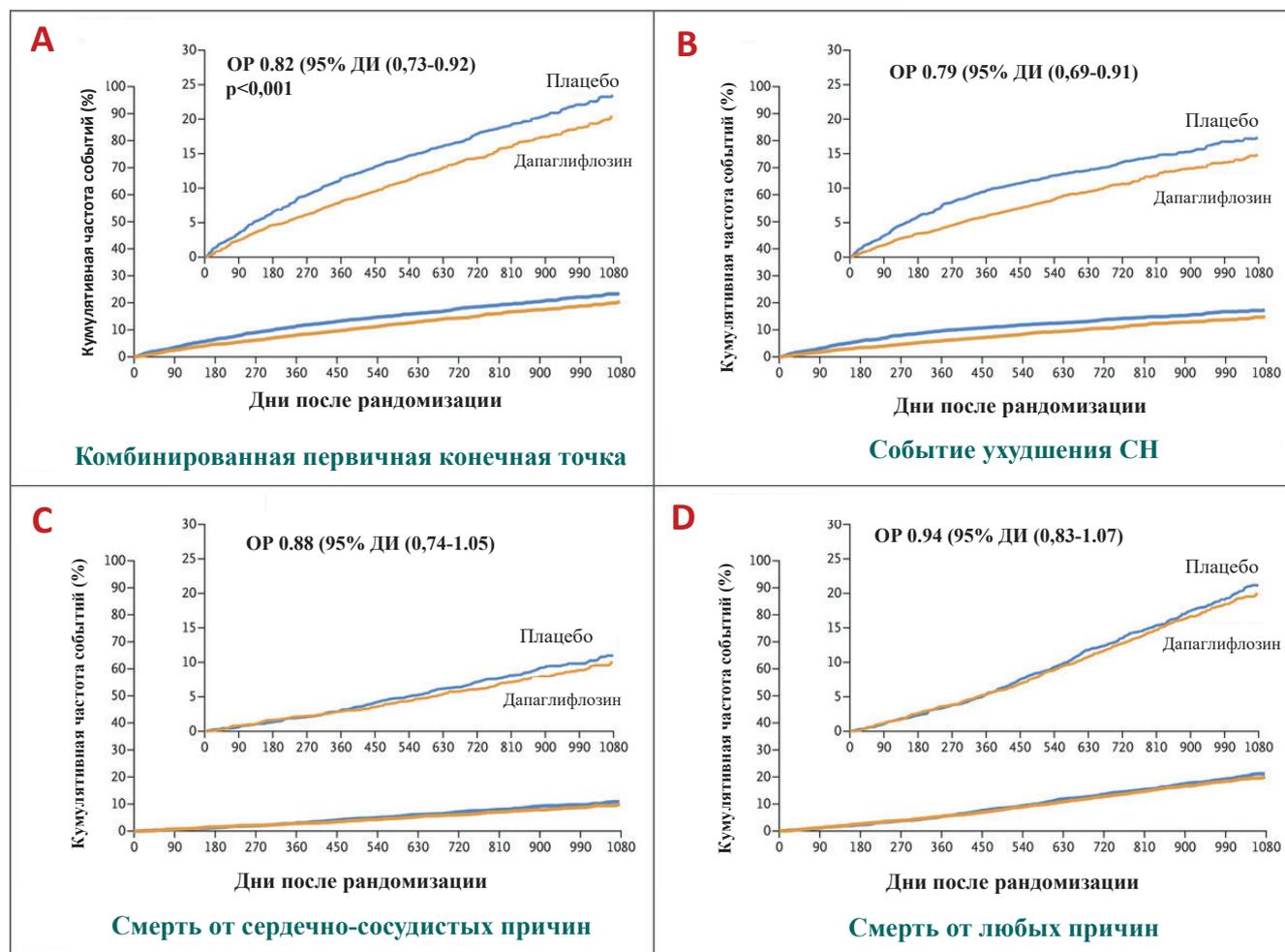


Рисунок 5. Результаты исследования DELIVER. Первичная комбинированная конечная точка определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН(гСН) или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть

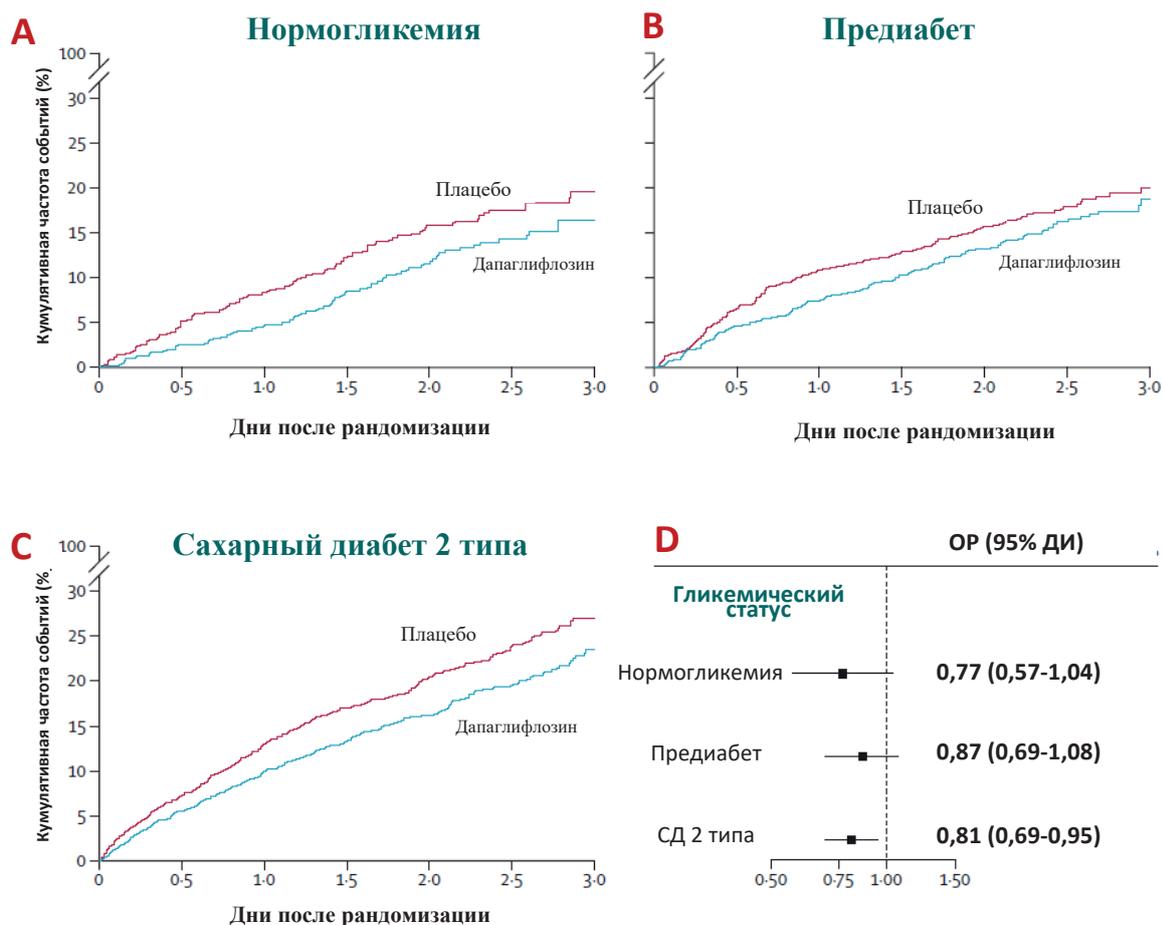


Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера для первичной комбинированной точки в исследовании DELIVER (дапаглифлозин по сравнению с плацебо) при нормогликемии (А), предиабете (В), СД 2 типа (С) и график основных результатов (D)

дали СД 2 типа, причем у 14% диагноз был установлен впервые, 18% имели предиабет и лишь у 32,2% не регистрировалось нарушение углеводного обмена. Кроме того, по данным многочисленных исследований убедительно показано, что пациенты независимо от тяжести нарушения углеводного обмена имеют повышенный риск развития ХСН и ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами и высокой смертностью. Таким образом, ХСН и нарушение углеводного обмена взаимноотягчающих состояния, которые часто сосуществуют вместе, связаны с высокой летальностью и инвалидностью.

В связи с выше представленными данными представлялось особенно интересным влияние терапии дапаглифлозина в зависимости от тяжести гликемии у пациентов с СН и значением ФВ более 40%. Аналогично работе DAPA-HF был проведен вторичный анализ оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина с учетом гликемического контроля у пациентов, включенных в исследование DELIVER. Всем пациентам проводилась оценка HbA1c и в дальнейшем были сформированы 3 группы в зависимости от гликемического статуса: пациенты с СД 2 типа и HbA1c выше 6,5% (n=3150), с предиабетом и уровнем HbA1c 5,7–6,4% (n=1934) и без наруше-

ния углеводного обмена и показателем HbA1c <5,7% (n=1175). В группе пациентов с СД 2 типа дополнительно оценивалась эффективность терапии дапаглифлозином в зависимости от исходного уровня HbA1c (>7,1% и < 7,1%), продолжительности СД 2 типа (более и менее 10 лет) и получаемой сахароснижающей терапии (метформин (58,5%), инсулины (30%), иДПП-4 (16,8%), ПСМ (21,5%), АР ГПП-1 (2,2%)). Полученные данные в ходе субанализа не показали статистической гетерогенности по основным результатам оценки первичных и вторичных точек во всех выделенных подгруппах.

Таким образом, по результатам проведенного анализа было убедительно показано, что дапаглифлозин независимо от наличия и тяжести нарушения углеводного обмена снижал риск первичной комбинированной точки в одинаковой степени в трех выделенных подгруппах: с СД, без СД и у больных с предиабетом (рис. 6). Кроме того, благоприятный эффект не зависел от исходного уровня HbA1c, длительности СД и получаемой антидиабетической терапии. Следовательно, клинические преимущества дапаглифлозина у пациентов с СН распространяется на весь диапазон ФВ, что является абсолютно выдающимся событием, причем, данный эффект не зависел от уровня глике-

мии, длительности диабета и получаемой сахароснижающей терапии, что гораздо расширили возможности применения иНГЛТ2 типа у более широкой популяции людей.

Эффективность дапаглифлозина при СНсФВ в зависимости функции почек

Один из выдающихся нефрологов, сэр Ричард Брайт был первым, кто показал тесную взаимосвязь между ХБП и развитием ССЗ. В настоящее время ХБП получает все большее признание как глобальная проблема современного мира, представляющее огромное медицинское и финансовое бремя на общество и системы здравоохранения с распространенностью ~13,4% во всем мире. По данным крупных метаанализов отмечалось экспоненциальное увеличение риска смертности от ССЗ по мере снижения СКФ или повышения альбуминурии даже после поправки на другие установленные факторы риска. Известно, что 50% всех пациентов с тяжелой стадией почечной дисфункции имеют ССЗ, а смертность от кардиоваскулярных причин у таких больных составляет от 40% до 50% всех летальных исходов по сравнению с пациентами без ХБП. Кроме того, наличие ХБП у пациентов СД 2 типа ассоциируется со снижением ожидаемой продолжительности жизни на 16 лет, а прогрессия ХБП до поздних стадий сокращает ее еще больше до 25 лет.

При СД 2 типа ХБП часто сочетается с СН, представляя наиболее распространенную коморбидную патологию. Помимо этого, наличие ХБП ограничивает возможности применения ряда препаратов из-за высокого риска нежелательных явлений. На сегодняшний день представители 2-х классов сахароснижающих препаратов (АР ГПП-1, иНГЛТ2 типа) помимо кардиоваскулярных преимуществ, показали ренопротективные эффекты у пациентов с СД 2 типа. Следует отметить, что в настоящее время только иНГЛТ2 типа изучены на предмет влияния на СС и почечные исходы у пациентов как с СД, так и без. В исследовании DAPA-СКД дапаглифлозин показал благоприятное влияние на функцию почек и снижение развития первичного исхода, которая определялась как устойчивое снижение рСКФ не менее чем на 50%, ТПН или смерть от почечных или СС-причин на 39% (ОР: 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо [15]. В работе DAPA-HF отмечалось снижение относительного риска почечных исходов на 29% (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44–1,16), однако статистически не значимо ($p = 0,17$), что может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения (18,2 месяца). В изначально запланированном субанализе исследования DELIVER оценивалось влияние дапаглифлозина на почечные исходы и влияние препарата на СС точки в зависимости от исходного уровня рСКФ. Результаты анализа продемонстрировали, что лечение дапаг-

лифлозином ассоциировалось со снижением риска смерти от ССЗ или декомпенсации по поводу СН независимо от исходной функции почек и наличия СД. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня рСКФ: >60 мл/мин/1,73 м², 45–59 мл/мин/1,73 м² и менее 45 мл/мин/1,73 м². Между сравниваемыми 3 группами не отмечалась статистически достоверной разницы ($p=0,34$). После первоначального ожидаемого резкого снижения рСКФ в группе дапаглифлозина отмечалось замедление прогрессирования почечной дисфункции до терминальной стадии в долгосрочной перспективе с одинаковой частотой нежелательных явлений по сравнению с группой получавших плацебо. Разницы между группами в снижении почечной комбинированной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ $\geq 50\%$, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек не достигла статистической достоверности, но стоит отметить, что в группе дапаглифлозина общая частота событий была ниже. Таким образом, в предварительно заданном анализе рандомизированного клинического исследования DELIVER по почечным исходам у пациентов с СН и умеренно сниженной или сохраненной ФВ дапаглифлозин снижал риск смерти из-за СС-причин или ухудшения СН независимо от исходной функции почек. Более того, лечение дапаглифлозином замедляло скорость снижения рСКФ по сравнению с плацебо, с одинаковой частотой нежелательных явлений между группами, однако, статистически достоверной разницы по почечным исходам не наблюдалось.

Объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER – основные результаты во всем спектре ФВ ЛЖ и возможности раннего назначения класса иНГЛТ-2

В изначально запланированном субанализе исследований DAPA-HF и DELIVER была задана первичная конечная точка, которая представляла собой совокупность времени до первого случая ухудшения СН или смерти от сердечно-сосудистых причин. В объединенном метаанализе исследований DAPA-HF и DELIVER (11 007 участников) было продемонстрировано, что терапия дапаглифлозином приводило к снижению каждой из заранее определенных конечных точек: смерти от сердечно-сосудистых причин или от любой причины на 14% и 10% соответственно, общее количество (первичных и повторных) госпитализаций по поводу СН на 29% и смерти от ИМ или инсульта на 10% у больных с СН независимо от значений фракций выброса (рис. 7). Число пациентов с СН, нуждающихся в лечении (NNT) в среднем в течение 22 месяцев для предотвращения одной смерти от сердечно-сосудистых причин, составило 68 (95% ДИ 39–281). Кроме того, еще одной важной составляющей для проведения объединенного ана-

лиза DAPA-HF и DELIVER являлись неожиданные результаты соответствующего анализа исследований EMPEROR, который показал снижение благоприятного влияния терапии эмпаглифлозина по мере увеличения ФВ ЛЖ с очевидной потерей эффекта у пациентов с ФВ выше 60%. Несмотря на то, что снижение эффекта наблюдалось и в других исследованиях связанных с блокаторами нейрогуморальных систем (CHARM (кандесартан), TOPCAT (спиронолактон), PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан)) это стало неожиданностью, учитывая отличительный механизм действия иНГЛТ2 типа. Как результаты исследования DELIVER, так и объединенный анализ данных DAPA-HF и DELIVER продемонстрировал одинаковый эффект от терапии дапаглифлозином у пациентов с СН независимо от фенотипа, в том числе и у пациентов СН с улучшенной ФВ (18% участников, включенных в исследование). Риск возникновения первичной конечной точки при лечении дапаглифлозином уменьшался на 26% (ОР 0,74, 95% ДИ 0,56–0,97), наблюдалось снижение смертности от ССЗ на 38% (ОР 0,62, 95% ДИ 0,41–0,96) по сравнению с общей популяцией. Важно, что терапия дапаглифлозином ассоциировалась со значительным улучшением качества жизни, через 4 недели терапии отмечалось улучшение функционального класса по NYHA [13,14]. Таким образом, результаты исследования DELIVER согласуются с выводами, полученными в DAPA-HF, следовательно, на сегодняшний день дапаглифлозин является единственным препаратом клинически и статистически достоверно улучшающий прогноз у пациентов с СН независимо

от фенотипа, ФВ, возраста, наличия и длительности СД, уровня HbA1c и получаемой сахароснижающей терапии.

На основании данных полученных в исследованиях DELIVER и EMPEROR-Preserved, в 2023 году консенсус экспертов ACC-2023 внесли некоторые изменения в соответствующие клинические рекомендации и рекомендуют иНГЛТ-2 в качестве 1-й линии терапии СН-сФВ для снижения риска смерти от ССЗ/гСН и улучшения качества жизни независимо от наличия СД (класс рекомендации IIa). Инициация терапии иНГЛТ-2 возможна как на амбулаторном, так и на стационарном этапе у пациентов с декомпенсированной СН при достижении клинической стабилизации. Вместе с тем в текущем году ожидаются отечественные алгоритмы ведения пациентов с ХСН, в которых по предварительному представленному проекту клинических рекомендаций эксперты рекомендуют рассмотреть возможность приема дапаглифлозина/эмпаглифлозина с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти у пациентов с ХСН и ФВ более 40% с самым высоким классом рекомендации (ЕОК IA).

Таким образом, иНГЛТ 2 типа снижают риск клинических событий у широкого круга пациентов с СН, независимо от фракции выброса, диабетического статуса или получаемой терапии и рекомендованы пациентам с СН на самых ранних стадиях с целью снижения госпитализации, смертности и заболеваемости. Кроме того, учитывая высокую распространённость коморбидной патологии, предрасполагающих развитие СН-сФВ у этих больных, таких как СД и ХБП, иН-

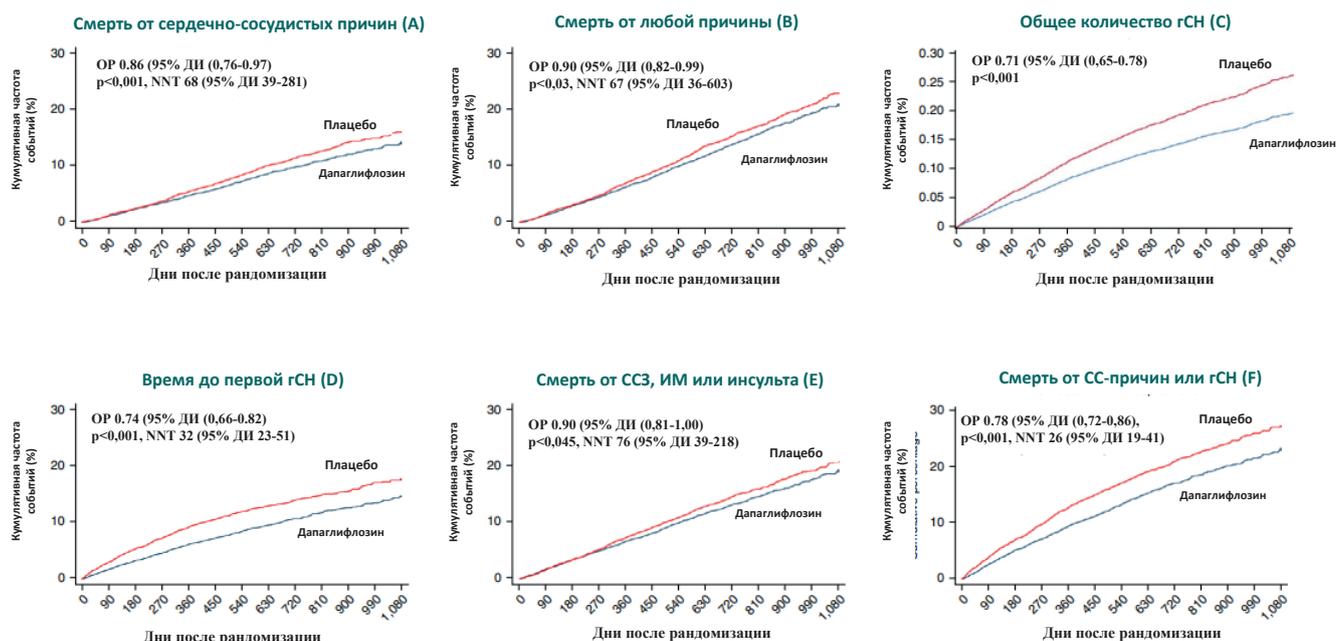


Рисунок 7. Объединенный анализ исследований DAPA-HF и DELIVER: влияние дапаглифлозина на клинические исходы во всем диапазоне ФВ. Смерть от сердечно-сосудистых причин (а); смерть от всех причин (б); общее количество госпитализаций по поводу СН (с); время до первой госпитализации по поводу СН (d); смерть от ССЗ, инфаркта миокарда или инсульта(е); смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН (f)

ГЛТ2 типа могут быть потенциально полезными для широкой популяции пациентов. В свою очередь, все руководящие принципы по ведению пациентов с СН на основании результатов крупных рандомизированных исследований постулируют, что иНГЛТ2 типа являются базовыми препаратами для лечения пациентов с СН независимо от ФВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД рекомендуют назначение иНГЛТ 2 типа при наличии или высоком риске развития ХСН и/или ХБП в независимости от уровня HbA1c пациентам с СД 2 типа для снижения риска госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистых событий и снижения рисков прогрессирования ХБП.

Заключение

Терапия СН-сФВ на протяжении нескольких десятилетий сфокусирована на лечении сопутствующих

заболеваний, таких как СД 2 типа, АГ, ИБС, ожирения и при необходимости инициации терапии диуретиками для улучшения качества жизни. Однако, на сегодняшний день достигнут большой прогресс в лечении СН-сФВ. Результаты исследования DELIVER убедительно показали, что дапаглифлозин снижал комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН у пациентов с ФВ более 40%, в том числе и у больных с улучшившееся ФВ. Данный эффект наблюдался во всех подгруппах, включая пациентов с СД2 и без него в независимости от рСКФ. В настоящее время РКИ привели к изменению парадигмы, сделав иНГЛТ2 типа неотъемлемой частью базовой терапии пациентов с СН независимо от ФВ ЛЖ. Таким образом, иНГЛТ2 типа рекомендованы на самых ранних стадиях СН и пациентам с высоким риском развития недостаточности кровообращения.

Литература/References

- Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, Tousoulis D. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life (Basel)*. 2023 Feb 10; 13(2):497. doi: 10.3390/life13020497.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–12.
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7–11. doi: 10.15420/cfr.2016: 25:2.
- Clark H, Rana R, Gow J, Pearson M, van der Touw T, Smart N. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev*. (2022) 27:559–72. doi: 10.1007/s10741-021-10097-7.
- Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020 Feb; 43(2):145–155. doi: 10.1002/clc.23321. Epub 2019 Dec 26.
- Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med*. 2022;12(1):1–10. doi: 10.1159/000520909. Epub 2021 Nov 19.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep; 22(9):1607–1618. doi: 10.1111/dom.14074. Epub 2020 Jun 3.
- Cai X, Liu X, Sun L, He Y, Zheng S, Zhang Y, Huang Y. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Aug;23(8):1746–1753. doi: 10.1111/dom.14388. Epub 2021 Apr 8.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23: 352–380.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(17):e263–e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- 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.
- Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul; 23(7):1217–1225. doi: 10.1002/ehf.2249. Epub 2021 Jun 9.
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep; 28(9):1956–1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27.
- Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobeanu D et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Oct; 24(10):1892–1901. doi: 10.1002/ehf.2652. Epub 2022 Aug 27.
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на пути к сердечно-сосудистому благополучию при сахарном диабете 2 типа и хронической болезни почек. *FOCUS. Эндокринология*. 2023;4(1):45- https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-19. EDN: FTNBW.

Отношения и деятельность: нет.

Татьяна Ю. Д., д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 670-02-12. Email: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. Scopus Author ID: 7003771623,

***Измайлова М. Я.**, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. Email: maremizm@gmail.com,

Лобанова К. Г. — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-3656-0312.

*Автор, ответственный за переписку: maremizm@gmail.com

Рукопись получена 06.11.2023 Рецензия получена 04.12.2023 Принята к публикации 19.12.2023

Relationships and Activities: none.

Tatyana Yu. Demidova — MD, professor, head of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. E-mail: t.y.demidova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6385-540X. eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796. ScopusAuthorID: 7003771623,

***Mariam Ya. Izmailova** — assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-1385-0245,

Kristina G. Lobanova — Can. Sci (med), assistant of the Department of endocrinology, faculty of general medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. ORCID: 0000-0002-3656-0312.

*Corresponding author: maremizm@gmail.com

Received: 06.11.2023 Revision Received: 04.12.2023 Accepted: 19.12.2023