

# Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

Н.В. Лазарева, Е.В. Ошепкова, А.А. Орловский, С.Н. Терешенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Изучение клинико-инструментальной характеристики и качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД).

**Материалы и методы.** Исследование проводилось методом регистра ХСН, который представляет собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющую в режиме онлайн осуществлять сбор данных о больных, прошедших обследование и лечение в первичном звене здравоохранения и в стационарах. В исследование включены 8272 больных с ХСН II–IV функционального класса (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация – NYHA), из них 62% больных лечились в стационаре.

**Результаты.** Исследование показало, что частота СД составила 21%. Ведущими причинами развития ХСН у больных СД являются ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе) и артериальная гипертензия. У этих больных чаще диагностированы III и IV функциональный класс ХСН (по NYHA) и сохранная фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Сниженная ФВ наблюдалась в 6,8% случаев, а частота «промежуточной» ФВ левого желудочка была достоверно больше, чем среди больных с ХСН и СД, и составила 18,9%. У больных с ХСН и СД в сравнении с больными с ХСН без СД достоверно чаще наблюдались атеросклероз периферических артерий, инсульт (в анамнезе) и хроническая болезнь почек III и IV стадий.

**Заключение.** На фоне проводимого лечения у больных с ХСН и СД регистрируются более высокие уровни систолического артериального давления, липидов и глюкозы плазмы крови, что свидетельствует о недостаточном качестве лечения и, соответственно, неоптимальном выполнении врачами клинических рекомендаций по лечению этой категории больных.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, регистр больных с хронической сердечной недостаточностью, диагностика, лечение.

*Для цитирования:* Лазарева Н.В., Ошепкова Е.В., Орловский А.А., Терешенко С.Н. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (4): 37–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000474

## Clinical characteristics and quality assessment of the treatment of patients with chronic heart failure with diabetes mellitus

N.V. Lazareva, E.V. Oshchepkova, A.A. Orlovsky, S.N. Tereschenko

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Aim.** A study of the clinical and instrumental characteristics and quality of treatment of patients with chronic heart failure (CHF) with diabetes mellitus.

**Materials and methods.** The study was conducted by using the CHF register method, which is a computer program with remote access, which allows on-line data collection on patients who have been examined and treated in primary care and in hospitals. The study included 8272 patients with CHF II–IV FC (functional class) (New York Heart Association – NYHA); among them 62% of patients were treated in hospital.

**Results.** The study showed that the frequency of diabetes was 21%. The main causes of CHF in diabetic patients are coronary artery disease, myocardial infarction (in anamnesis) and hypertension. These patients are more often diagnosed with III and IV CHF FC according to (NYHA) and retained LV (left ventricular) ejection fraction. The reduced ejection fraction was observed in 6.8% of cases, and the frequency of the “intermediate” LV was significantly higher than among patients with CHF and with diabetes and accounted for 18.9%. At patients with CHF with diabetes in comparison with patients with CHF without diabetes, atherosclerosis of the peripheral arteries, stroke (in anamnesis) and chronic kidney disease of stage III and IV were significantly more common.

**Conclusion.** Under the treatment, patients with CHF with diabetes have higher levels of SBP (systolic blood pressure), lipids and glucose in the blood plasma, indicating a lack of quality of treatment and, accordingly, the doctors are not optimally performing the clinical guidelines on treating this category of patients.

*Keywords:* heart failure, diabetes mellitus, register heart failure, diagnostics, treatment.

*For citation:* Lazareva N.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A., Tereschenko S.N. Clinical characteristics and quality assessment of the treatment of patients with chronic heart failure with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 37–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000474

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
РФ – Российская Федерация  
САД – систолическое артериальное давление  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
ESC – Европейское общество кардиологов  
NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

В сердечно-сосудистом континууме хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом длительного течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), пороки сердца, кардиомиопатии и др. В реальной клинической практике редко встречается изолированная форма ССЗ, чаще встречаются сочетания: АГ + ИБС + перенесенный ИМ, АГ + ИБС + ФП и др., что многократно увеличивает риск развития ХСН. Коморбидность больных с ССЗ – заболевания органов дыхания, сахарный диабет (СД), ожирение, избыточная масса тела, метаболический синдром, хроническая болезнь почек (ХБП) – является отягощающим фактором риска развития ХСН.

Прогноз больных с ХСН, несмотря на достигнутые успехи в лечении, включая применение высокотехнологичных методов, остается неблагоприятным. Смертность этих больных составляет от 5 до 70% в год в течение 3 лет [1].

В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, отмечается рост заболеваемости СД 1-го типа и значительно больше – СД 2-го типа (СД 2). По данным федерального регистра СД, в 2016 г. на диспансерном учете в РФ состояли 4,35 млн больных (3,0% населения), из них 92% – СД 2 [2]. По данным российского эпидемиологического исследования (NATION) установлено, что на диспансерном учете состоят только 50% больных с СД 2. Полагают, что реальная заболеваемость СД значительно выше и составляет не менее 8–9 млн больных (около 6% населения), что свидетельствуют о значительной распространенности СД, приобретающей характер эпидемии, и недостаточной выявляемости больных СД, которые остаются в зоне высокого риска развития осложнений этого тяжелого заболевания [3].

Заболеваемость СД у больных с ССЗ варьирует в широких пределах – от 12 до 45%, что объясняется гетерогенностью обследуемых больных по возрасту, полу и другим характеристикам. При АГ – в 30–40% случаев, при ФП – 12–14% и при ИБС в 45% случаев диагностирован СД [4–9].

При СД развиваются микрососудистые (сетчатка глаз, почки) и макрососудистые (атеросклероз сосудов, жесткость артерий, дисфункция эндотелия) осложнения, которые наряду с АГ, дислипидемией и другими факторами риска способствуют развитию ИБС, ИМ и ХСН. В механизмах развития и прогрессирования атеросклероза при СД играют роль накопление конечных продуктов гликирования, повышение окислительного стресса, продуктов воспаления, гиперкоагуляции, изменения в экспрессии микроРНК [10]. Эти процессы особенно выражены при декомпенсированном СД, что и приводит к развитию дисфункции миокарда и ХСН [11].

При СД могут развиваться диабетическая кардиомиопатия и, соответственно, ХСН [12]. Сочетание СД с ХСН является наиболее неблагоприятным для течения заболевания, значительно ухудшая его прогноз [13]. Так, у больных с ХСН и СД показатель 3-летней смертности на 28% выше, а у больных старше 65 лет – в 2 раза выше, чем у больных без СД [14]. В исследовании DIABHYCAR показано, что ХСН у

больных СД 2 приводила к 12-кратному увеличению смертности в течение года по сравнению с больными СД без ХСН (36% против 3%) [15].

**Цель исследования** – изучение клинико-инструментальной характеристики и качества лечения больных с ХСН и СД.

## Материалы и методы

Исследование проводилось методом регистра ХСН, который представляет собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющую в режиме онлайн осуществлять сбор данных о больных, прошедших обследование и лечение в первичном звене здравоохранения и в стационарах. Дегерсонифицированные данные больных с ХСН I–IV функционального класса – ФК (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация – NYHA) в зашифрованном виде вносились в карту регистра ХСН из амбулаторных карт (форма №025/у) и историй болезни. Детальная характеристика работы регистра ХСН описана нами ранее [16].

В формировании базы данных регистра ХСН приняли участие 11 городских поликлиник, 9 кардиологических диспансеров и 8 стационаров городских больниц 26 субъектов РФ, выбранных случайным образом после обращения организаторов регистра.

В настоящее исследование включены медицинские данные больных с ХСН, прошедших обследование и лечение в период с 01.01.2010 по 31.01.2019 в поликлиниках, кардиодиспансерах и стационарах. Диагноз ХСН выставлен у 35 296 больных, из них у 57% ( $n=20\ 265$ ) ФК не указан и у 19% ( $n=6759$ ) установлен диагноз ХСН I ФК. Проведенные нами ранние исследования показали, что постановка диагноза ХСН I ФК основывается преимущественно на клинических симптомах (отеки/пастозность стоп и голеней, одышка) без объективных лабораторно-инструментальных подтверждений [16]. Больные без указания ФК и больные с I ФК из исследования исключены.

Таким образом, в исследование включены 8272 больных с ХСН II–IV ФК (NYHA), из них 62% больных лечились в стационаре.

В карту регистра ХСН вносились данные о возрасте, половой принадлежности, росте, массе тела, статусе курения, уровне артериального давления (АД), ССЗ, цереброваскулярных заболеваниях (перенесенный инсульт и/или транзиторная ишемическая атака), почечных и сопутствующих заболеваниях (СД, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, ХБП), результаты лабораторных анализов (общие анализы крови и мочи). В биохимических анализах крови помимо стандартных показателей определялись тощачная глюкоза/тест толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, триглицериды, общий холестерин (ХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), на основании которых рассчитывался ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Из инструментальных методов диагностики вносились данные электрокардиографии (ЭКГ), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполнена у

### Сведения об авторах:

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., проф., гл.н.с. отд. гипертензий. ORCID: 0000-0003-4534-9890

Орловский Алексей Александрович – ред. научно-организационного отд. ORCID: 0000-0002-0794-4683

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности. ORCID: 0000-0001-9234-6129

### Контактная информация:

Лазарева Наталья Витальевна – к.м.н., с.н.с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тел.: +7(916)711-97-55; e-mail: n.lazareva@list.ru; ORCID: 0000-0002-3253-0669

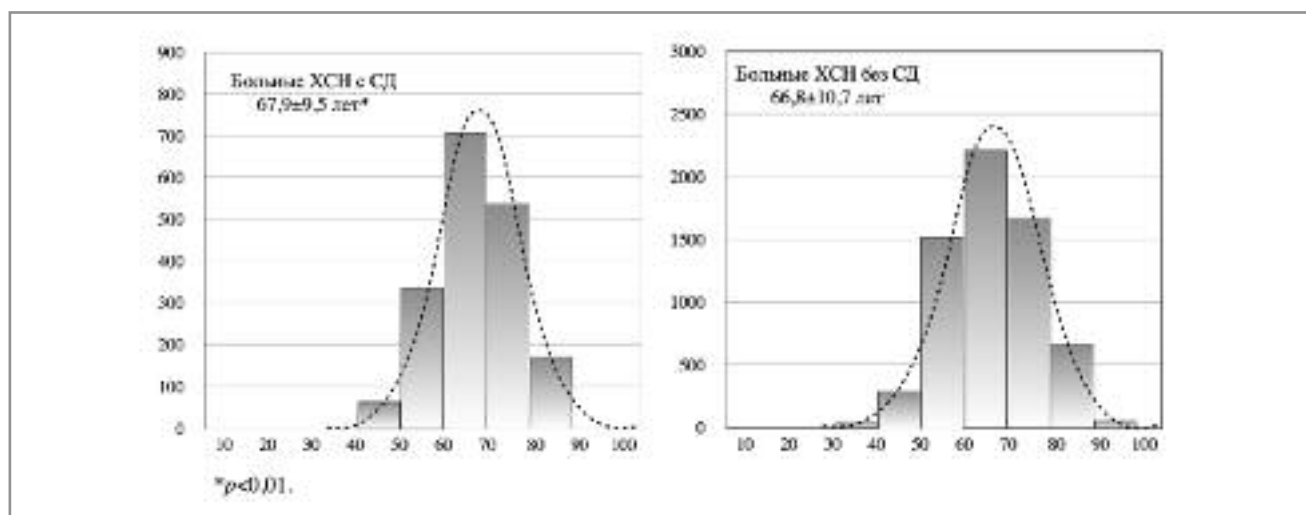


Рис. 1. Распределение по возрасту больных с ХСН без СД и с СД.

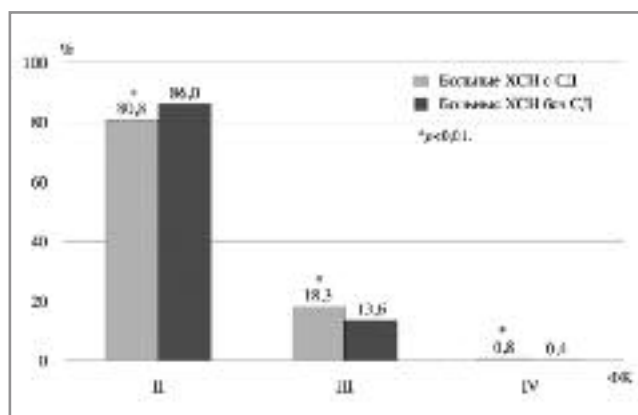


Рис. 2. Распределение больных с ХСН с СД/без СД по ФК ХСН (NYHA).

52% больных. Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) оценивалась согласно рекомендациям:

- 1) фракция выброса (ФВ) ЛЖ >50% соответствует сохраненной систолической функции ЛЖ;
- 2) ФВ ЛЖ <40% соответствует сниженной систолической функции;
- 3) ФВ ЛЖ 40–49% – промежуточная ФВ ЛЖ [17, 18].

Критерии диагностики АГ соответствовали рекомендациям по АГ (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.) [19]; артериальная гипотония оценивалась как систолическое АД (САД) <110 мм рт. ст. или диастолическое АД (ДАД)  $\leq$  70–80 мм рт. ст. ССЗ определялись по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра: ИБС (I20–25), сердечная недостаточность (I50), фибрилляция/трепетание предсердий (I48), СД (E10–11) или цереброваскулярные заболевания (I60–69, G45). Перенесенный ИМ оценивался по ЭКГ-критериям (Q-ИМ). Из медицинских данных больных с ХСН учитывался диагноз «постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС) (I24.1). ХБП оценивалась по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на основании содержания креатинина в плазме крови. Также включались данные о проводимой медикаментозной терапии: (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты блокаторов рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики тиазидные и тиазидоподобные,

антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Ограничение данного исследования – не оценивалась гипогликемическая терапия.

### Статистика

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 10. Непрерывные переменные в зависимости от типа распределения представлены с использованием средней величины и стандартного отклонения (STD) или медианы и интерквартильного размаха. Для анализа таблиц сопряженности  $n \times m$ , где  $n \geq 2$ ,  $m \geq 2$ , применялся критерий  $\chi^2$ -Пирсона с/или без поправки Йетса или двусторонний точный критерий Фишера в зависимости от ожидаемых частот в ячейках таблицы. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проведен анализ медицинских данных 8272 больных с ХСН II–IV ФК (по NYHA), включенных в исследование. Средний возраст больных составил  $67,3 \pm 11,3$  года, мужчин было несколько больше – 54%, 86% были городскими жителями.

Частота СД у больных с ХСН II–IV ФК составила 21,9% ( $n=1812$ ). Эти результаты согласуются с данными ряда исследований, в которых СД при ХСН диагностирован в 18–28% случаев [20]. Имеются данные о значительно более высокой заболеваемости СД, составляющей 40–45%, среди больных с ХСН [21–24]. Но эти данные получены на более тяжелой категории больных с ХСН, госпитализированных в связи с обострением в клиники. Следует отметить, что в ряде европейских регистров наблюдаются больше тяжелые больные с ХСН III–IV ФК (NYHA) в сравнении с данными нашего регистра ХСН, о чем мы указывали в наших предыдущих публикациях [16].

В России исследования проводились только на небольшом контингенте больных с ХСН, и по их результатам получен значительный разброс заболеваемости СД от 20 до 40%, что зависит от тяжести и декомпенсации как ХСН, так и СД. В проспективном исследовании UKPDS убедительно показан риск развития ХСН у больных СД в зависимости от уровня компенсации гипергликемии [25].

Для оценки клинической характеристики больных с сочетанием ХСН и СД сформированы две группы: I-я – основ-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика больных с ХСН с/без СД

	Больные с ХСН (II–IV ФК) с СД 1, 2 (n=1812)	Больные с ХСН без СД (n=6460)	p
Женщины	56,6% (n=1026)**	43,1% (n=2782)	<0,001
Клиническое САД	141,4±21,5**	137,1±20,0	<0,001
Клиническое ДАД	83,8±11,2**	82,7±10,7	<0,001
АГ	56% (n=1812)*	47% (n=6460)	<0,01
Частота сердечных сокращений	75,5±15,1**	74,0±14,5	<0,001
Гипотония (САД <110 мм рт. ст. и/или ДАД <70 мм рт. ст.)	5,9% (n=102)	6,2% (n=380)	нд
ИБС	87,4% (n=1584)	87,9% (n=5682)	нд
ПИКС	44,3% (n=803)*	27,4% (n=1772)	<0,01
ЭКГ (Q-ИМ в анамнезе)	16,6% (n=301)	16,6% (n=1072)	нд
ЭКГ (не Q-ИМ в анамнезе)	6,3% (n=114)	5,9% (n=383)	нд
ФП (по ЭКГ)	11,1% (n=201)	11,8% (n=764)	нд
Атеросклероз периферических артерий	15,6% (n=284)**	12,1% (n=784)	<0,001
Инсульт (в анамнезе)	8,6% (n=157)**	5,7% (n=371)	<0,001
ХБП I стадии	16,5% (n=201)	18,8% (n=838)	нд
ХБП II стадии	46,2% (n=562)	51,5% (n=2221)	нд
ХБП III стадии	22,8% (n=278)**	21,6% (n=961)	<0,01
ХБП IV стадии	11,4% (n=139)**	1,1% (n=194)	<0,01
ХБП V стадии	2,9% (n=36)**	1,6% (n=71)	<0,01
ХОБЛ	9,4% (n=170)	9,2% (n=596)	нд
Анемия (гемоглобин <130 г/дл у мужчин, <120 г/дл у женщин)	18,5% (n=247)*	10,8% (n=699)	<0,05
Общий ХС, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	4,9 [4,0; 5,8]	4,9 [4,0; 5,8]	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	2,7 [2,0; 3,4]	2,9 [2,1; 3,6]*	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	1,1 [0,9; 1,34]	1,1 [1,0; 1,44]	<0,01
Триглицериды, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	1,5 [1,1; 2,1]*	1,2 [0,9; 1,7]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	7,0 [5,8; 8,8]*	5,2 [4,7; 5,8]	<0,01

Примечание: нд – недостоверно; \*p<0,01, \*\*p<0,001.

ная группа, состоящая из 1812 больных (ХСН + СД), и 2-я – группа сравнения, состоящая из 6460 больных (ХСН без СД). Больные 1-й группы были старше больных 2-й группы (67,9±9,5 и 66,8±10,7 года, p<0,001); **рис. 1**. Среди больных с ХСН и СД несколько больше было женщин – 56,6% (**табл. 1**).

У больных с ХСН и СД достоверно чаще встречался более тяжелый ФК: III ФК – 18,3% против 13,6% у больных с ХСН без СД и IV ФК ХСН – 0,8% против 0,4% у больных с ХСН без СД. Однако II ФК ХСН достоверно чаще встречался у больных с ХСН без СД (86% против 80,8% у больных с ХСН и СД); **рис. 2**.

У 49% больных с ХСН (n=4025) диагностирована АГ, среди них больные СД – 56%, больные без СД – 47%. Средний уровень САД и ДАД у больных 1-й группы был достоверно выше, чем у больных 2-й группы (САД 141,4±2,5 мм рт. ст. против 137,1±20 мм рт. ст., ДАД – 83,8±11,2 мм рт. ст. против 82,7±10,7 мм рт. ст.); **см. табл. 1**. Достоверных различий в частоте артериальной гипотонии среди больных с ХСН и СД/без СД выявлено не было (5,9% против 6,2% соответственно). У 2% больных с ХСН отсутствовали показатели АД в медицинских документах.

У 87,8% больных с ХСН выставлен диагноз ИБС разных ФК. У больных с ХСН с/без СД межгрупповых различий выявлено не было (87,4 и 87,9% соответственно). Во многих исследованиях, в том числе с использованием регистров, показано, что ИБС является одной из ведущих причин разви-

тия ХСН [26–33]. Вместе с тем во Фремингемском исследовании получены несколько другие результаты: ведущей причиной развития ХСН у 70% мужчин и 78% женщин была АГ, а ИБС – у 59% мужчин и у 48% женщин [34].

ХСН может развиваться после перенесенного ИМ. У 31% больных с ХСН в анамнезе был ИМ (диагноз ПИКС). Эти данные согласуются с данными регистров ADHERE и OPTIMIZE-HF, в которых показано, что 22 и 31% больных с ХСН перенесли ИМ [31, 32]. ИМ (в анамнезе) у больных с ХСН и СД был достоверно чаще, чем у больных с ХСН без СД: 44,3 и 27,4% соответственно (**см. табл. 1**).

У больных с ХСН и СД достоверно чаще диагностирован атеросклероз периферических артерий: 15,6% против 12,1% у больных без СД (**см. табл. 1**).

Одной из причин развития ХСН и ее более тяжелого варианта течения является ФП [34]. В данной работе оценивалась только постоянная форма ФП по данным ЭКГ. Частота ФП была сопоставима и составила 11,1% против 11,8% у больных с ХСН с СД/без СД соответственно.

В анамнезе у больных с ХСН и СД достоверно чаще были инсульты (ишемические, геморрагические, неуточненные) и транзиторные ишемические атаки в 8,6% случаев против 5,7% у больных с ХСН без СД (**см. табл. 1**).

Частыми симптомами как при ХСН, так и ХОБЛ являются одышка, в том числе при физической нагрузке, сердцебиение и другие симптомы (повышенная утомляемость), которые существенно ограничивают физическую активность

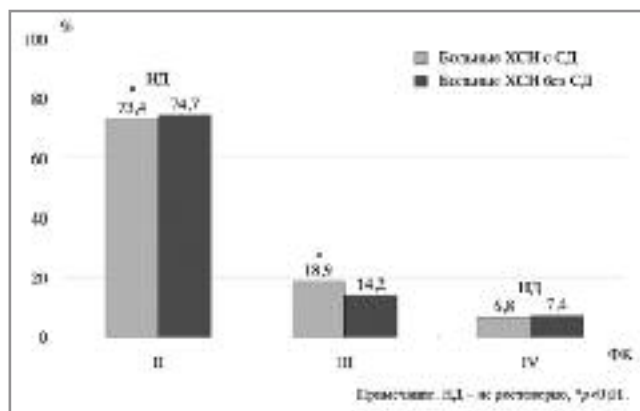


Рис. 3. ФВ ЛЖ у больных с ХСН II–IV ФК с СД/без СД.

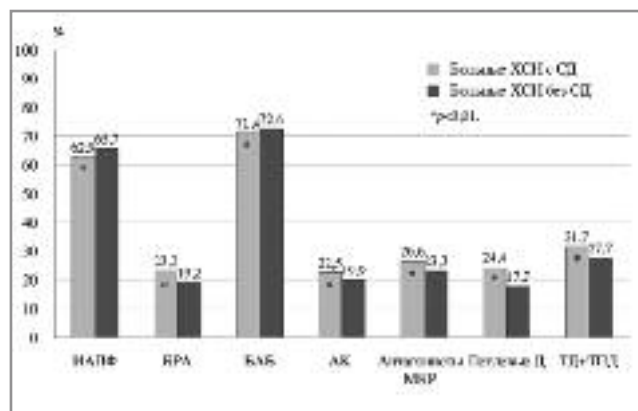


Рис. 4. Медикаментозная терапия у больных с ХСН (II–IV ФК) с СД/без СД.

больных [35, 36]. Частота ХОБЛ в исследуемой выборке больных с ХСН с СД/без СД составила 9,4 и 9,2% соответственно. Полученные данные согласуются с данными других регистров, в которых частота ХОБЛ у больных с ХСН варьирует от 10 до 31% [28–33]. Известно, что ХСН и ХОБЛ имеют схожую клиническую картину и механизмы патогенеза, взаимно усугубляя течение и прогноз заболевания.

Анемия является одним из наиболее неблагоприятных состояний у больных с ХСН, особенно при тяжелом течении ХСН, составляя от 15 до 53% [28–33, 37]. Анемия может развиваться при ХСН за счет угнетения эритропоэза вследствие относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина и повышения содержания пептида печени гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и высвобождение железа из гепатоцитов и макрофагов [38, 39]. Анемия усугубляет хроническую гипоксию, ишемию сердца, мозга, почек [39]. В метаанализе 34 исследований, в которые были включены 153 тыс. больных с ХСН, у 37,2% была анемия.

Частота анемии у больных с ХСН и СД была достоверно выше и составила 18,5%, в то время как у больных с ХСН без СД – 16,4%. Полученные данные соответствуют данным других регистров ХСН, в которых показано, что частота анемии варьирует от 15 до 53% [40, 41]. Причинами большого разброса частоты анемии являются разные диагностические критерии анемии, а также различная степень тяжести обследованных больных с ХСН. Частота анемии увеличивается с тяжестью ХСН и выраженностью нарушения функции почек. Анемия усугубляет течение ХСН. Анемия, связанная с ХБП, может способствовать развитию ХСН. В клинической практике хорошо известен кардиоренальный синдром [46]. Показано, что у больных с ХСН развитие анемии приводит к прогрессированию заболевания и является причиной повторных госпитализаций и увеличения летальности [43, 44].

По данным литературы, у больных с ХСН часто имеется ХБП. По данным J. Casado, ХБП III стадии выявлена у 63% больных с ХСН [45–47]. По данным регистра RICA выявлена высокая частота развития почечной недостаточности (59,5%), в том числе и у больных с сохранной ФВ ЛЖ [32].

В данном исследовании ХБП III–V стадий (сниженная функция почек) наблюдалась у 20,2% больных с ХСН, что, по-видимому, связано с меньшей долей тяжелых больных с ХСН III–IV ФК и более молодым возрастом в сравнении с больными с ХСН, включенными в другие регистры. У больных с ХСН и СД достоверно чаще была сниженная функция

почек (ХБП III–V стадий) по сравнению с больными с ХСН без СД (ХБП III стадии – 22,8% против 21,6%; ХБП IV стадии – 11,4% против 1,1%; ХБП V стадии – 2,9% против 1,6% соответственно).

По данным метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований, в которые вошли данные 18 634 больных с ХСН, показал, что частота снижения функции почек достигает 25%, что повышает риск смерти на 67% и частоту повторной госпитализации на 30% [48]. При ретроспективном анализе крупных клинических исследований CONSENSUS, SOLVD, DIG, CIBIS II, COMET, CHARM, CARE-HF снижение функции почек (<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выявлено у 32–50% больных с ХСН [49].

Клиническое и прогностическое значение при ХСН имеет состояние диастолической/систолической функции миокарда ЛЖ. «Золотым стандартом» в оценке ФВ ЛЖ является ЭхоКГ [17].

Рабочей группой по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности и ХСН Европейского общества кардиологов (ESC) в 2016 г. выделена группа больных с ХСН с ФВ ЛЖ в пределах 40–49%, обозначенная как «сердечная недостаточность со средней (промежуточной) ФВ». Как показывает ряд исследований, частота выявления сохранной и промежуточной ФВ ЛЖ увеличивается в основном у больных СД без ИБС. Развитие ХСН в этом случае имеет нешемическую природу, в патогенезе которой играют роль автономная нейропатия, специфическое поражение кардиомиоцитов вследствие глюкозотоксичности и оксидативного стресса, интерстициальный фиброз, снижение коронарного резерва за счет микроангиопатии [50]. Показано, что больные со сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 50\%$ ) имеют более тяжелое течение заболевания, которое чаще ассоциировано с атеросклерозом [51].

Оценка ФВ ЛЖ проведена у 4301 больного с ХСН. Среди всех обследованных больных с ХСН преобладала сохранная ФВ ЛЖ, которая наблюдалась в 74% случаев как у больных СД, так и без СД. Обращает на себя внимание, что у больных с ХСН и СД достоверно чаще наблюдалась промежуточная ФВ ЛЖ – в 18,9% случаев, а у больных с ХСН без СД – в 14,2% случаев; низкая ФВ ЛЖ несколько чаще встречалась у больных с ХСН без СД – в 7,4% случаев, а у больных с ХСН и СД – в 6,8% случаев (рис. 3). Из-за малого числа больных со сниженной ФВ в обеих обследованных группах больных достоверных различий не получено.

Далее проведен анализ качества лечения больных с ХСН без СД.

По данным регистра ХСН, у больных с ХСН и СД наиболее часто назначаемыми препаратами были препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (62,9%) и  $\beta$ -адреноблокаторы (71,4%). Блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые), тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики и АМКР назначались достоверно чаще больным с ХСН и СД (рис. 4). Препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и  $\beta$ -адреноблокаторы назначаются не только как антигипертензивные препараты, но и по специальным показаниям у больных, перенесших ИМ, и у больных с ХСН, особенно со сниженной ФВ ЛЖ, улучшая прогноз этих заболеваний, что показано в ряде рандомизированных контролируемых исследований [52–55].

Следует отметить, что проводимая врачами антигипертензивная терапия у больных с ХСН и СД недостаточно эффективна, о чем можно судить по повышенным цифрам АД. Так, АД в среднем по группе составило 141,4/83,8 мм рт. ст. и было достоверно выше, чем у больных с ХСН без СД – 137,1/82,7 мм рт. ст. (см. табл. 1).

АМКР назначены были только у 26,6% больных с ХСН и СД. Этот класс препаратов показан больным с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ. В данном исследовании выявлено, что систолическая дисфункция наблюдалась только у 6,8% больных с ХСН и СД (ФВ < 40%). Таким образом, назначение АМКР для лечения ХСН с систолической дисфункцией является достаточным. Но существует проблема эффективного контроля АД у больных СД, гипертония у которых может принимать рефрактерный характер, особенно при снижении функции почек, что имеет место и у обследованных нами больных. АМКР в этих случаях могут потенцировать антигипертензивный эффект проводимой комбинированной терапии.

Лечение больных с ХСН и СД должно включать также гиполипидемическую терапию, поскольку нарушения липидного обмена всегда имеются у больных СД, тем более что у 87% диагностирована ИБС, а 44,3% перенесли ИМ. Статины назначались у больных с ХСН и СД только в 70,7% случаев, чего, по нашему мнению, недостаточно. В системе регистра ХСН не предусмотрены класс статинов, их дозы, а также фибраты, которые также могут применяться у больных СД, воздействуя на триглицериды, уровень которых почти всегда повышен при СД. Но, учитывая сохраняющиеся повышенные уровни липидов (медиана общего ХС в среднем по группе больных с ХСН и СД составила 4,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,7 ммоль/л, а триглицериды – 1,5 ммоль/л), гиполипидемическая терапия, проводимая у этой тяжелой категории больных, неоптимальна.

Третье направление в лечении больных с ХСН с СД – гипогликемическая терапия. Медиана содержания глюкозы в плазме крови у больных с ХСН с СД составила 7,0 ммоль/л, а у больных с ХСН без СД глюкоза была в пределах нормальных значений. Не вдаваясь в детали лечения СД и целевых значений уровня глюкозы, что является прерогативой диабетологов, обращает на себя внимание, что 75-й перцентиль содержания глюкозы в плазме крови составил 8,8 ммоль/л.

Исследования последних лет выявили различное влияние отдельных классов гипогликемических препаратов на заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе на ХСН. В 2008 г. принято решение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США о повышенных требованиях к регистрации гипогликемических

препаратов, которые должны не только снижать уровень гликемии, но и быть безопасными для больных с ССЗ [56]. Вместе с тем до последнего времени в современной диабетологии не были четко сформулированы принципы использования гипогликемических препаратов с учетом их влияния на риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

В 2018 г. специалистами ESC по сердечной недостаточности гипогликемические препараты разделены на 4 группы в зависимости от их влияния на риск развития ХСН у больных СД [57]. К препаратам, повышающим риск развития ХСН и частоту госпитализаций по поводу ХСН, отнесены гипогликемические препараты из класса тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон) и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – ИДПП-4 (саксаглиптин) [58]. Наибольший риск госпитализаций по поводу ХСН наблюдался у больных с ХСН и СД на фоне приема саксаглиптина (ИДПП-4) со сниженной скоростью клубочковой фильтрации почек ( $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а также повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида [59]. Показано, что розиглитазон, пиоглитазон и саксаглиптин противопоказаны больным с ХСН и СД и больным с высоким риском развития ХСН.

Применение ситаглиптина (ИДПП-4) не оказывало негативного влияния на течение ХСН, а применение алоглиптина (ИДПП-4) противопоказано больным СД с ХСН III–IV ФК (NYHA) [60].

В настоящее время в качестве гипогликемических препаратов 1-й линии для лечения больных с ХСН и СД рекомендуется использовать метформин. Производные сульфонилмочевины и инсулин являются традиционными гипогликемическими препаратами 2 и 3-й линии, хотя их безопасность при ХСН неоднозначна.

В недавних исследованиях показано, что ингибиторы натрийзависимого глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозин и канаглифлозин значительно снижали частоту госпитализаций по поводу ХСН у больных с установленными ССЗ и у больных с высоким риском развития ССЗ [61, 62].

## Заключение

Исследование показало, что частота СД среди 8272 больных с ХСН II–IV ФК среднего возраста 67,3±11,3 года (56,6% женщин), наблюдающихся в поликлиниках, кардио-диспансерах и стационарах в период с 01.01.2010 по 31.01.2019, составила 21%. Ведущими причинами развития ХСН у больных СД являются ИБС, ИМ (в анамнезе) и АГ. У этих больных чаще диагностированы III и IV ФК ХСН (по NYHA) и сохранная ФВ ЛЖ. Сниженная ФВ наблюдалась в 6,8% случаев, а частота «промежуточной» ФВ ЛЖ была достоверно больше, чем среди больных с ХСН с СД, и составила 18,9%.

У больных с ХСН и СД в сравнении с больными с ХСН без СД достоверно чаще наблюдались атеросклероз периферических артерий, инсульт (в анамнезе) и ХБП III и IV стадий.

На фоне проводимого лечения больных с ХСН и СД у них регистрируются более высокие уровни САД, липидов и глюкозы плазмы крови, что свидетельствует о недостаточном качестве лечения и, соответственно, неоптимальном выполнении врачами клинических рекомендаций по лечению этой категории больных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ho K, Anderson K. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». *Сахарный диабет*. 2019;22(S1). [Dedov I, Shestakova MV, Mayorova AY. Standards of specialized diabetes. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1) (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM20171S8/
3. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011;1:15-8 [Suntsov YuI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2011;1:15-8. (In Russ.)].
4. Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs J, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension*. 2018;71:422-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546
5. Herlitz J, Maimberg K, Karlson BW, et al. Mortability and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1988;224(1):31-8.
6. Ostgren CJ, Merlo J, Rastam L, et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(5):367-74.
7. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;8:132(10):923-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
8. McAllister DA, Read S, Kerstens J, et al. Incidence of hospitalisation for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes. *Circulation*. 2018;138(24):2774-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034986
9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes d2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1):S103-S123. doi: 10.2337/dc19S010
10. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126-34 [Chernikov AA, Severina AS, Shamkhalova MS, Shestakova MV. The role of "metabolic memory" mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):126-34 (In Russ.)]. doi: 10.14341/7674
11. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668-73. doi: 10.1161/01.CIR.103.22.2668
12. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010;7(2):135-43. doi: 10.1016/j.ddmec.2010.08.001
13. Lawson CA, Jones PW, Teece L, et al. Association Between Type 2 Diabetes and All-Cause Hospitalization and Mortality in the UK General Heart Failure Population: Stratification by Diabetic Glycemic Control and Medication Intensification. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):18-26. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.020
14. Bjorck LM, Lanitis M, Lappas G, et al. Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation*. 2012;125:AP208 (Abstract).
15. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. 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;26:855-60. doi: 10.2337/diacare.26.3.855
16. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;5:22-8 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The First Results of the Russian Register of Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2015;5:22-8 (In Russ.)].
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6) [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, 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, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8-158 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2475
19. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». *Кардиологический вестник*. 2015;1:5-30 [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova IuV. Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi hipertonii". *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;1:5-30 (In Russ.)].
20. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehn156
21. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgerisson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):612-6. doi: 10.2337/diacare.28.3.612
22. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: results from the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ Heart Fail*. 2016;9(5):e003023. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023
23. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, et al. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015;101(14):1139-48. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307131
24. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9.
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;321:405-12.
26. Spinar J, Parenica J. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care*. 2011;15(6):291-304. doi: 10.1186/cc10584
27. Hamaguchi S, Kinugawa S. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure-A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-Card). *Cardiology*. 2013;62(2):95-101. doi: 10.1016/j.jcc.2013.03.009
28. Sato N, Kajimoto K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: Rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J*. 2010;159(6):949-56. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.019
29. Adams Jr KF, Fonarow CC, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
30. Abraham WT, Fonarow GC, et al. Predictor of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):347-56. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.028
31. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, et al. Heart failure register: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:25-31. doi: 10.1093/eurjhf/hfp175
32. Ruiz-Laiglesia FJ, Sanchez-Martel M, Perez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Register. *QJM*. 2014;107(12):989-94. doi: 10.1093/qjmed/hcu127

33. Lauthavorn P, Hengrussamee K. Thai acute decompensated heart failure registry (Thai ADHERE). *J CVD Prevention Control*. 2010;5:89-95. doi: 10.1016/j.cvdpc.2010.06.001
34. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1983;106:389-96. doi: 10.1016/0002-8703(83)90208-9
35. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J*. 2001;18(1):69-76.
36. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14-1. doi: 10.1186/1471-2296-14-11
37. Преображенский Д.В., Воробьев П.А., Некрасова Н.И. и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение. Клиническая геронтология. 2005;10:40-3 [Preobrazhenskiy DV, Vorobev PA, Nekrasova NI, et al. Anemiya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu: rasprostranennost i klinicheskoe znachenie. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;10:40-3 (In Russ.)].
38. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(2):99-111. doi: 10.1038/nrneph.2012.279
39. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH, et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int*. 2005;67(3):1038-46.
40. Anand I, McMurray J, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110(2):149-54. doi: 10.1161/01.CIR.0000134279.79571.73
41. Maggioni A, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail*. 2005;2(11):91-8.
42. Cruz DN, Gheorghade M, Palazzuoli A, et al. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):531-42. doi: 10.1007/s10741-010-9223-1
43. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17(1):54-75. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.08.010
44. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577
45. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168:847-54. doi: 10.1001/archinte.168.8.847
46. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
47. Casado J, Montero M, Formiga F, et al. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3):119-26.
48. Damman K, Navis G, Voors AA. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599608. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008
49. McMurray JJ. Chronic kidney disease in patients with cardiac disease: a review of evidence-based treatment. *Kidney Int*. 2005;68(4):1419-26. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00552.x
50. Marwick T. Diabetic heart disease. *Heart*. 2006;92:296-300. doi: 10.1136/hrt.2005.067231
51. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet*. 2015;385(9982):2107-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61402-1
52. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension*. 2016;34(4):613-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881
53. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC*. 2018;71(19):e127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
54. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
55. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369
56. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008.
57. Seferović PM, Petrie MC, 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;20:853-72. doi: 10.1002/ejhf.1170
58. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:115-28. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000
59. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2015;132:e198.
60. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. 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(2):126-35. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0103
61. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
62. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, 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

Поступила 27.08.2019