

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ДИАБЕТЕ: ОТ ПОВЫШЕННОГО РИСКА ДО ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ



© Eberhard Standl

Munich Diabetes Research Group e.V. at Helmholtz Center, Neuherberg, Germany

Сердечная недостаточность (СН) является одной из наиболее распространенных коморбидностей сахарного диабета 2 типа (СД2). Неадекватный гликемический контроль может ухудшать исходы СН и повышать риск госпитализаций. За последнее десятилетие появилось несколько препаратов для лечения СД2, и их сердечно-сосудистая безопасность становится причиной беспокойства. По этой причине FDA поручило определить профиль сердечно-сосудистой безопасности и соотношение риск-польза для этих препаратов путем проведения специально разработанных исследований сердечно-сосудистых исходов. Несмотря на то что мы получили некоторые данные из этих исследований, ни одно из них не включало СН в главные конечные точки, что отражает необходимость проведения исследований, сфокусированных на СН. В данном обзоре кратко обсуждаются результаты исследования сердечно-сосудистых исходов в контексте СН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечная недостаточность; исследования сердечно-сосудистых исходов; ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT-2; агонисты рецептора ГПП-1

HEART FAILURE IN DIABETES: FROM AN INCREASED RISK TO A TREATMENT TARGET

© Eberhard Standl

Munich Diabetes Research Group e.V. at Helmholtz Center, Neuherberg, Germany

Heart failure (HF) is one of the most common comorbidities of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control can worsen the HF outcomes and increase the risk of hospitalisations. With the entry of several antihyperglycaemic agents for the management of T2DM over the last decade, there has been an increasing concern regarding the cardiovascular (CV) safety profile of these agents. In view of this, FDA mandated the demonstration of cardiovascular risk-benefit profile of these agents through specifically designed CV outcome trials. Although we have several findings from these trials, none of them included HF as a primary endpoint indicating the need of trials focusing on HF. Here, we briefly discuss the results of the CV outcome trials in the context of HF.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, heart failure, cardiovascular outcome trials, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists

Сердечная недостаточность (СН) и сахарный диабет 2 типа (СД2) – заболевания, которые часто сосуществуют, являются экономическим бременем и характеризуются тревожно растущей распространенностью. СН – глобальная пандемия, охватывающая 26 млн человек во всем мире [1]. Ожидается, что к 2040 г. СД2 будут болеть 642 млн человек [2].

Неудовлетворительный гликемический контроль у пациентов с СД2 удваивает риск СН [3–5], для каждого 1% увеличения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) риск развития СН увеличивается на 15% [6], а госпитализации из-за СН – на 36% [7, 8]. Согласно данным регистра REACH, у пациентов с СД2 СН увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 250%, госпитализации по поводу СН – примерно на 500% [9]. Кроме того, СН у пациентов с СД2 ассоциируется с плохим прогнозом и средней выживаемостью около 4 лет от момента постановки диагноза [10]. Эти данные указывают на острую необходимость в таких схемах лечения, которые предотвращают ухудшение СН у пациентов с СД2.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПРОЯВЛЕНИЯ, СИМПТОМЫ, ДИАГНОСТИКА И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Клинические проявления и симптомы СН обусловлены структурными и функциональными нарушения-

ми сердца. Классические симптомы – одышка (диспноэ при физической нагрузке или даже в покое), отеки в области лодыжек и слабость – могут сочетаться с такими симптомами, как повышение давления в яремной вене, печеночно-яремный рефлюкс, хрипы в легких и периферические отеки. Вышеперечисленные симптомы сопровождаются сниженным сердечным выбросом и/или увеличенным интракардиальным давлением в покое или при нагрузке [11].

СН классифицируется согласно фракции выброса: пациенты с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (>50% – СН с сохранной ФВЛЖ), сниженной ФВЛЖ (<40% – СН со сниженной ФВЛЖ) и промежуточное значение, 40–49% ФВЛЖ, что считается СН со средней фракцией выброса [11].

СН может возникать из-за любого нарушения структуры, механической функции или электрической активности сердца и характеризуется динамикой ухудшения сердечного выброса и снижения почечной функции, что приводит к задержке жидкости, периферическим отекам и застойным явлениям в легких. Эти изменения приводят к госпитализации пациентов и лечению диуретиками внутривенно. Явления, связанные с СД2, включая кардионейропатию, кардиомиопатию, микроангиопатию, почечную гиперфильтрацию и внутрисо-





Рис. 1. «Зловещий октет»: факторы нарушения функции сердца при сахарном диабете. Примечание: СС – сердечно-сосудистая; СД – сахарный диабет. Адаптировано из [13].

судистую гиперволемию, в дополнение к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и перегрузке симпатической нервной системы, вносят весомый вклад в ухудшение СН [12, 13] (рис. 1).

Так как симптомы СН зачастую неспецифичны, дифференциальная диагностика может быть затруднительной. Такие проявления, как повышенное давление в яремной вене, печеночно-яремный рефлюкс и латеральное смещение верхушечного толчка – более специфичны; однако эти проявления низковоспроизводимы и их трудно определить, в связи с чем для их оценки требуется тщательное физикальное обследование. Когда проявления определены, с учетом анамнеза заболевания и физикального обследования клиницисту необходимо провести дальнейшее обследование. Концентрация натрийуретических пептидов плазмы и электрокардиограмма – предварительные методы, рекомендованные для исключения СН, но они не подходят для заключительного диагноза. Эхокардиография – наиболее эффективный и широко применяемый метод диагностики для пациентов, у которых подозревают СН, позволяющий установить диагноз и перейти к планированию лечения [11].

НЕОБХОДИМОСТЬ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Начало новой эры в исследованиях по диабету: исследования сердечно-сосудистых исходов

В настоящее время препаратом первой линии для пациентов с СД2 и СН, с сохранной или сниженной почечной функцией (скорость клубочковой фильтрации >30 мл/мин \cdot 1,73 м 2), является метформин. Препараты из группы производных сульфонилмочевины и инсулин могут использоваться в качестве препаратов второй или третьей линии, хотя их безопасность при СН неоднозначна [13, 14]. Эти рекомендации основаны на ограниченных данных, поскольку рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки сердечно-сосудистой безопасности вышеперечисленных препаратов не проводилось. Большое наблюдательное исследование по СН показало, что метформин был связан с более низкой смертностью и частотой госпитализаций, связанных с СН, по сравнению с производными сульфонилмочевины и инсулином [15]. Результаты исследова-

ния ORIGIN, единственного РКИ инсулина в сравнении со стандартным лечением, показали, что применение инсулина не связано с повышением частоты госпитализаций по поводу СН в сравнении с контрольной группой [16]. В целом информация о связи этих препаратов с СН ограничена.

Поскольку ранее в исследованиях с росиглитазоном и агонистом α/γ активированных рецепторов пероксисомного пролифератора – мураглитазаром – выявлено неожиданное повышение сердечно-сосудистого риска и риска СН, FDA рекомендовало исключить сердечно-сосудистый риск для всех новых сахароснижающих препаратов [17, 18]. В связи с этим за последнее десятилетие появилось множество исследований сердечно-сосудистых исходов. Хотя в этих исследованиях оценивалось влияние сахароснижающих препаратов на исходы СН, данные ограничены исследуемыми группами, поэтому требуется больше исследований по СН, чтобы клиницисты могли принимать соответствующие терапевтические решения.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

В трех крупных исследованиях (SAVOR-TIMI 53, TECOS и EXAMINE) по сердечно-сосудистой безопасности [3 показателя серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (3-CHCCC), включающие смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт] ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) соответствовали плацебо [19–21]. Неожиданным образом результаты исследования SAVOR-TIMI53 показали повышение риска госпитализации по поводу СН у пациентов в группе саксаглиптина [19], что вызывало опасения касательно применения этого класса препаратов у пациентов с СН, поскольку исследование EXAMINE (алоглиптин) показало аналогичную численную, но статистически незначимую тенденцию [22]. Однако результаты исследований TECOS (ситаглиптин) и VIVID (вилдаглиптин) не выявили повышенного риска госпитализаций по поводу СН [21, 23, 24]. Кроме того, результаты нескольких наблюдательных исследований и мета-анализов по поводу госпитализаций по причине СН показали нейтральный эффект идПП-4 на риск СН, таким образом обосновывая их безопасность. Два больших текущих исследования сердечно-сосудистых исходов с линаглиптином, CAROLINA (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424>) и CARMELINA

Таблица 1. Исследования сердечно-сосудистых исходов с различными сахароснижающими препаратами

Класс препарата	Название препарата (название исследования)	Первичный исход	Госпитализации по поводу СН ОР (95% ДИ)	Ссылка
иДПП-4				
Завершенные исследования	Саксаглиптин (SAVOR-TIMI 53)	3-СНССС 1,00 (0,89–1,12)	1,27 (1,07–1,51)	[19]
	Ситаглиптин (TECOS)	4-СНССС 0,98 (0,89–1,08)	1,00 (0,83–1,20)	[21]
	Алоглиптин (EXAMINE)	3-СНССС 0,96 (95% UL ≤1,16)	1,19 (0,90–1,58)	[22]
Продолжающиеся исследования	Линаглиптин (CAROLINA); NCT01243424 §Линаглиптин (CARMELINA); NCT01897532			
аГПП-1				
Завершенные исследования	Ликсисенатид (ELIXA)	4-СНССС 1,02 (0,89–1,17)	0,96 (0,75–1,23)	[25]
	Лираглутид (LEADER)	3-СНССС 0,87 (0,78–0,97)	0,87 (0,73–1,05)	[26]
	Семаглутид (SUSTAIN-6*)	3-СНССС 0,74 (0,58–0,95)	1,11 (0,77–1,61)	[27]
	Эксенатид (EXSCEL)	3-СНССС 0,91 (0,83–1,00)	0,94 (0,78–1,13)	[28]
Продолжающиеся исследования	Эксенатид (ITCA 650) (FREEDOM-CVO^)	-	-	NCT01455896
Продолжающиеся исследования	Албиглутид (HARMONY Outcomes); NCT02465515 Дулаглутид (REWIND); NCT01394952			
Ингибиторы SGLT-2				
Завершенные исследования	Эмпаглифлозин (EMPA-REG OUTCOME)	3-СНССС 0,86 (0,74–0,99)	0,65 (0,50–0,85)	[29]
	Канаглифлозин (CANVAS program)	3-СНССС 0,86 (0,75–0,97)	0,67 (0,52–0,87)	[30]
Продолжающиеся исследования	¥Дапаглифлозин (DECLARE-TIMI 58); NCT01730534 Эртуглифлозин (VERTIS CV); NCT01986881 Дапаглифлозин (Dapa-HF); NCT03036124 Эмпаглифлозин (EMPEROR-Reduced); NCT03057977 Эмпаглифлозин (EMPEROR-Preserved); NCT03057951			

Примечания: Исходы отмечаются как ОР (95% ДИ), если не обозначено другого. ^Исследование в процессе одобрения. #Непрерывные интегрированные данные (см. объединенные данные CANVAS, в том числе до 20 ноября 2012 г., плюс CANVAS-R). *Проведено, чтобы исключить верхний предел ОР ≥1,8; гипотеза превосходства заранее не задана. 3-СНССС – серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события, которые включают 3 компонента: смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальный инфаркт миокарда и нелетальный инсульт; 4-СНССС – серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события, включающие дополнительно госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией. § – конечная точка исследования CARMELINA представляла время до наступления смерти по причине ССЗ, нелетального инфаркта миокарда, нефатального инсульта (3-СНССС), причем линаглиптин продемонстрировал схожую с плацебо сердечно-сосудистую безопасность (полные результаты представлены на 54-й ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в Берлине. ¥DECLARE-TIMI 58 – главные конечные точки: встречаемость сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, или ишемического инсульта, или распространенность сердечно-сосудистой смерти, или госпитализации по поводу сердечной недостаточности), результаты будут представлены на АНА 2018. ДИ – доверительный интервал; CV – сердечно-сосудистый; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ОР – отношение рисков; СНССС – серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события; ИМ – инфаркт миокарда; SGLT-2 – натрий-глюкозный котранспортер-2; ВГ – верхняя граница.

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>), дадут больше информации по безопасности иДПП-4 при СН.

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1

В исследовании ELIXA использование ликсисенатида у пациентов с диабетом с острым коронарным синдромом показало нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы, без увеличения риска госпитализаций

по поводу СН [25]. Лираглутид (исследование LEADER) значительно снижал трехфакторный показатель серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (СНССС) – на 13%, сердечно-сосудистую смертность – на 22% и смертность от всех причин – на 15%, без существенного влияния на нефатальные инфаркт миокарда, инсульт и госпитализации по поводу СН [26]. Аналогично SUSTAIN-6 (семаглутид) и EXSCEL (эксенатид один раз

в неделю) не выявили нежелательных явлений, связанных с СН, хотя исследования отличались по первичным точкам: семаглутид демонстрировал улучшение трехфакторного показателя СНССС [27], тогда как эксенатид не достиг различий по этой конечной точке [28].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2)

Два крупных исследования ингибиторов SGLT-2 с эмпаглифлозином (исследование EMPA-REG OUTCOME) и канаглифлозином (CANVAS) показали значительное снижение риска госпитализаций по поводу СН [29, 30]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении 3-СНССС и не меньшую эффективность в снижении 4-СНССС (четвертый показатель – госпитализации по поводу нестабильной стенокардии). Эмпаглифлозин значительно уменьшал риск госпитализации по поводу СН – на 35%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 38% и риск смерти от всех причин – на 32% [29].

В исследовании CANVAS канаглифлозин был не менее эффективен в снижении СНССС по сравнению со стандартной терапией, а также отмечено превосходство по сравнению со стандартом терапии в снижении 3-СНССС (отношение рисков [ОР] 0,86, доверительный интервал 95% [ДИ] 0,75–0,97, $p=0,02$). Кроме того, показатель госпитализаций по поводу СН был ниже (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,87), хотя он не отмечался как статистически значимый, так как смертность от всех причин статистически не различалась [30].

В двух текущих исследованиях продолжится изучение безопасности и эффективности эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в снижении первичных исходов (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) у пациентов с СН: со сниженной ФВЛЖ (EMPEROR-Reduced; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>) и сохранной ФВЛЖ (EMPEROR-Preserved; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951>). Результаты двух исследований с дапаглифлозином, DECLARE-TIMI 58 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>) и Dapa-HF (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>), будут представлены в ноябре 2018 г. и в декабре 2019 г. соответственно. Список всех завершенных и текущих исследований сердечно-сосудистых исходов представлен в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СН – одна из наиболее распространенных коморбидностей СД2, и отсутствие компенсации углеводного обмена может оказывать прямое влияние на исходы этого заболевания; поэтому для предотвращения СН или улучшения ее течения важно добиваться необхо-

димой компенсации углеводного обмена. Имеющиеся данные свидетельствуют об умеренном благоприятном влиянии метформина и отсутствие влияния инсулина на течение СН. Хотя практически во всех исследованиях сердечно-сосудистых исходов, включающих аГПП-1, иДПП-4 и ингибиторы SGLT-2, показатель госпитализаций по поводу СН рассматривался только в качестве вторичной конечной точки, обнаружено несколько важных результатов. Хотя результаты исследований с использованием ингибиторов ДПП-4 показали не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки безопасности, следует отметить, что в группе пациентов, получающих саксаглиптин, в течение первого года отмечалось увеличение частоты госпитализаций без существенной разницы в дальнейшем. В исследовании ELIXA показано нейтральное действие на сердечно-сосудистые исходы, тогда как в исследовании LEADER – положительное влияние на эти показатели; однако ни одно из них не показало снижения показателя госпитализаций. Примечательно, что результаты исследований иДПП-4, EMPA-REG OUTCOME и CANVAS продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы и снижение риска событий, связанных с СН. Таким образом, исследования, специально разработанные и рассчитанные на оценку исходов СН, могут быть полезны, так как предполагается существование огромного пласта недиагностированной СН у пациентов с СД. Для каждого эндокринолога/диабетолога важно понимать основы диагностики и лечения СН совместно с кардиологом, чтобы подбирать индивидуальную сахароснижающую терапию каждому конкретному пациенту (т.е. по принципу персонализированной медицины).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация настоящей статьи на русском и английском языках поддержана компанией «Новартис». Спонсор не принимал участие в поисково-аналитической работе, анализе и интерпретации данных.

Конфликт интересов. E. Standl получал гонорары за лекции и выплаты за консультации от AstraZenca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Merck Serono, MSD/Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi. Данная статья является резюме лекции автора, представленной на научной конференции Novartis 27 апреля 2018 года в Санкт-Петербурге.

Участие автора. Автор соответствует критериям авторства Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)), берет на себя ответственность за приведенные в работе данные и окончательно одобрил версию, которая будет опубликована.

Благодарности. Автор выражает благодарность д.м.н. Ishita Guha Thakurta и д.м.н. Lakshmi Deepa G, сотрудникам Novartis Healthcare Private Limited (Индия) за помощь в подготовке рукописи, в соответствии с гайдами по надлежащей публикационной практике (good publication practice (GPP3), <http://www.ismpp.org/gpp3>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29-34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7

4. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):612-616. doi: 10.2337/diacare.28.3.612
5. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):136-145. doi: 10.1016/j.jchf.2014.08.004
6. Erqou S, Lee CT, Suffoletto M, et al. Association between glycosylated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):185-193. doi: 10.1093/eurjhf/hfs156
7. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*. 2004;110(11):1424-1430. doi: 10.1161/01.CIR.0000141726.01302.83
8. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2084-2089. doi: 10.2337/dc10-0286
9. 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;132(10):923-931. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
10. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur Heart J*. 2018;39(5):371-373. doi: 10.1093/eurheartj/ehx519
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
12. Thomas MC. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. *Curr Cardiol Rev*. 2016;12(3):249-255. doi: 10.2174/1573403X12666160606120254
13. Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart Failure Considerations of Antihyperglycemic Medications for Type 2 Diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1830-1843. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306924
14. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170
15. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1224-1240. doi: 10.1093/eurheartj/ehnl156
16. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858
17. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-2471. doi: 10.1056/NEJMoa072761
18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes*. Washington; 2008. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed Sept 2018.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889
21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352
22. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067-2076. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
23. 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):126-135. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0103
24. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.004
25. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
27. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
28. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Eberhard Standl**, MD, PhD; address: Ingolstaedter Land-St 1 85764, Neuherberg, Germany; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-633X>; e-mail: Eberhard.Standl@lrz.uni-muenchen.de

ЦИТИРОВАТЬ:

Standl E. Сердечная недостаточность при диабете: от повышенного риска до цели лечения // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 399-403. doi: 10.14341/DM9846

TO CITE THIS ARTICLE:

Standl E. Heart failure in diabetes: From an increased risk to a treatment target. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):399-403. doi: 10.14341/DM9846