

DOI: 10.26693/jmbs07.01.014

УДК 616.12 - 008.46 - 085:616.379 — 008.64

Горб Ю. Г., Серік С. А., Ткаченко О. В., Рябуха В. В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
Харків, Україна

Розглянуті питання епідеміології, патофізіології та основні принципи лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Приділено увагу як засобам корекції глікемії, так і лікування безпосередньо хронічної серцевої недостатності з урахуванням ефективності, кардіоваскулярної безпеки препаратів, а також їхнього впливу на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності. Наведені результати рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності різних груп препаратів для лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Вказано, що загальною метою лікування цукрового діабету 2 типу є досягнення і підтримка глікемічного контролю, а також зниження ризику його довгострокових ускладнень, зокрема, хронічної серцевої недостатності. Метою лікування хронічної серцевої недостатності є покращення клінічного статусу і якості життя пацієнтів, зниження частоти госпіталізації та смертності. Призначення деяких груп цукрознижувальних препаратів чинить нейтральний або негативний вплив на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності, тому мають обмеження або не рекомендуються при лікуванні пацієнтів на цукровий діабет 2 типу та хронічну серцеву недостатність. Акцент в лікуванні хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу зроблений на тих класах препаратів, які продемонстрували суттєві переваги щодо впливу на захворюваність і смертність, пов'язані із хронічною серцевою недостатністю і цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з іншими препаратами, а саме на інгібіторах натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) та інгібіторах рецепторів ангіотензину II та неприлізину (АРНІ) (сакубітрин/валсартан). «Фантастичною четвіркою» називають фахівці такі класи препаратів, як іНЗКТГ-2, АРНІ, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та β -адреноблокатори, враховуючи значний позитивний вплив їх комбінованого застосування на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності.

Сучасні підходи щодо лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу базуються на оновлених рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої

недостатності, а також на рекомендаціях Американської діабетичної асоціації з класифікації, профілактики та лікування серцевої недостатності у пацієнтів з діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом НДР відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень «Вивчити епігенетичні чинники метаболічного запалення при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держ. реєстрації 0120U000068.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є найважливішою медико-соціальною проблемою сучасності, що обумовлено його значною поширеністю, високим рівнем інвалідизації та смертності. Загальна кількість людей із ЦД 2 типу збільшиться, за прогнозом експертів Міжнародної діабетичної федерації (IDF), з 463 млн у 2019 році до 578 млн у 2030 році і до 700 млн у 2045 році [1, 2, 3]. ЦД 2 типу є серйозною глобальною епідемією та спричиняє величезне навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі [4, 5, 6]. В умовах пандемії COVID-19 хворі на ЦД 2 типу більш вразливі щодо зараження й тяжчого перебігу цього захворювання [7, 8, 9, 10].

Тісний взаємозв'язок ЦД 2 типу і серцево-судинних захворювань (ССЗ) – добре відомий факт, підтверджений результатами великих популяційних досліджень [6, 11, 12]. ЦД 2 типу значно поширений у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та має важливе значення внаслідок безпосереднього впливу на перебіг ХСН і відповідних змін у традиційних підходах щодо визначення індивідуального ризику несприятливих подій, оптимальної стратегії діагностики та лікування [13, 14, 15]. Поєднання ЦД 2 типу та ХСН, яке багатьма дослідниками визначається як «смертельний дует», поєднується з підвищеними показниками невідкладної і вторинної госпіталізації та погіршенням короткострокового й віддаленого прогнозу зі зростанням приблизно удвічі ризику серцево-судинної та загальної смертності [16, 17, 18]. Нещодавні дослідження виявили, що частота госпіталізації з приводу ХСН була вдвічі вищою у пацієнтів із ЦД

2 типу, ніж без нього, та ХСН була першим ускладненням у 24% хворих із діабетом [19].

В Україні поширеність ХСН становить приблизно 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 % [20]. 90-добова смертність серед хворих, які були ургентно госпіталізовані з ознаками декомпенсації ХСН або з гострою СН досягає 40%, а 5-річна смертність хворих із маніфестною ХСН – майже 50 %. Пацієнти із ХСН також мають більший ризик зараження COVID-19, і наслідки захворювання можуть бути також більш серйозними [21].

Проблема лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу має велике значення, оскільки виникнення ХСН суттєво погіршує якість їхнього життя та прогноз захворювання [22, 23, 24]. Враховуючи багатofакторність патогенезу та гетерогенність ЦД 2 типу, вибір оптимальної з патогенетичної точки зору терапії ХСН у кожного конкретного пацієнта є актуальним і важливим завданням [6, 25, 26]. Така ситуація створює передумови пошуку нових шляхів і вдосконалення методів лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу. Новітні досягнення в галузі фармакології значно розширюють арсенал лікарських засобів та їх комбінацій, що сприяє покращенню терапевтичних результатів, поліпшенню прогнозу та якості життя пацієнтів [18, 27, 28].

Мета дослідження. Огляд наукової літератури і узагальнити результати досліджень, присвячених лікуванню ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Епідеміологія ХСН при ЦД 2 типу

Встановлено, що хворі з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та ЦД 2 типу в анамнезі мали вищий ризик госпіталізації внаслідок ХСН або серцево-судинної смерті порівняно з хворими без діабету в анамнезі [17, 29, 30]. З другого боку, ХСН є потужним фактором виникнення предіабету та вперше діагностованого ЦД 2 типу [31, 32]. ЦД 2 типу серед хворих із ХСН виявляли у 26–43 % випадків незалежно від фенотипу ХСН. Пацієнти із ЦД 2 типу та ХСН зі збереженою ФВ ЛШ на ранніх стадіях її розвитку мають відносно помірний ризик серйозних ускладнень діабету, тоді як у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ відзначають 2-4-разове підвищення ризику тяжких макросудинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда та раптова смерть [1, 2, 33].

Наявність ЦД 2 типу значно збільшує ризик розвитку ХСН, причому поширеність ХСН вища серед жінок [6, 34]. Уперше різниця щодо частоти виникнення ЦД 2 типу за статеву ознакою була продемонстрована у Фремінгемському дослідженні, за даними якого ризик розвитку ХСН при ЦД 2 типу був вищим, порівняно із загальною популяцією, у 4 рази для чоловіків та у 8 разів – для жінок [35]. За іншими даними, ризик виникнення ХСН

при ЦД 2 типу вдвічі збільшується в чоловіків та у 5 разів у жінок. За результатами реєстрів госпіталізованих пацієнтів з приводу ХСН у Європі та Північній Америці, поширеність ЦД 2 типу становила близько 40–45 %, але ці дані були отримані без врахування ФВ ЛШ [3, 36]. У дослідженні ASIAN-HF поширеність ЦД 2 типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ спостерігалася у 43 % чоловіків та у 42 % жінок, за даними інших авторів поширеність супутнього ЦД 2 типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ значно вища в жіночій популяції, ніж у чоловічій (41,0 проти 27,9 %) [34, 37, 38].

Пацієнти з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та наявністю ЦД 2 типу характеризуються гіршим клінічним перебігом захворювання лише в жінок, що поєднується у них з ознаками більш вираженого ураження органів-мішеней (серце, нирки), гіршою азотовидільною функцією нирок [39]. За даними Воронкова Л.Г. та ін., в Україні наявність ЦД 2 типу в чоловічій когорті не впливає на тривалість життя, в той час як у жінок із ЦД 2 типу п'ятирічне виживання було значно нижчим порівняно з таким у жінок без діабету [37]. Хронічна хвороба нирок, що виникає як наслідок ЦД 2 типу, нерідко супроводжується гіперкаліємією й високим рівнем затримки рідини і є встановленим фактором ризику госпіталізації та смертності при ХСН [14, 20, 40]. Результати Менделівського рандомізованого дослідження свідчать про те, що генетична схильність до інсулінорезистентності та ЦД 2 типу відіграє причинно-наслідкову роль у етіології ХСН та що ішемічна хвороба серця (ІХС) може опосередкувати цей зв'язок, тим самим підтверджуючи важливість профілактики ІХС у пацієнтів із ЦД 2 типу для запобігання розвитку ХСН [5, 22, 29].

Патофізіологічні механізми ХСН при ЦД 2 типу

Основними патогенетичними зв'язками між ХСН і ЦД 2 типу насамперед є ураження органів-мішеней, зумовлені діабетом (нефропатія, мікрота макроангіопатія, мікрovasкулярне запалення, дисфункція ендотелію, атеросклероз та нейропатичні зміни) [6, 12, 33]. До кардіоваскулярних захворювань, які співіснують із ЦД 2 типу та підвищують ризик розвитку ХСН, відносяться ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і фібриляція передсердь [18, 41, 42]. Важливим зв'язком між ХСН і ЦД 2 типу є абдомінальне ожиріння, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, дисліпідемія та гіперурикемія [14, 17]. Стабільно високі рівні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (>10%) та/або розчинної форми стимулюючого фактора росту (sST2) >35 нг/мл у хворих із ЦД 2 типу є потужними біомаркерами високого ризику розвитку ХСН. Кожне збільшення рівня HbA_{1c} на 1% пов'язане зі збільшенням ризику розвитку

ХСН на 8% [17, 43]. З абдомінальним ожирінням та з епікардіальним/периваскулярним депонуванням жиру пов'язані порушення релаксаційної та контрактильної здатності міокарда і, відповідно, підвищення ризику маніфестації ХСН [22, 44]. Також ЦД 2 типу робить вагомий внесок у розвиток ХСН за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпато-адреналової систем, збільшення рівня ендотеліну-1, посилення оксидативного стресу, системного запалення, «метаболічної пам'яті», ліпотоксичності, глюкозотоксичності та інших факторів [33, 45, 46]. Внаслідок цих процесів порушується перфузія міокарда з подальшою мітохондріальною дисфункцією, апоптозом кардіоміоцитів і необоротним фіброзом міокарда, що є морфологічною основою виникнення фібриляції передсердь та розвитку ХСН [18, 47, 48].

ЦД 2 типу викликає ремоделювання серця, що лежить в основі розвитку діабетичної кардіоміопатії (КМП), призводить до систолічної і діастолічної дисфункції міокарда та/або порушень серцевого ритму [20]. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка є ранньою ознакою діабетичної КМП, може бути безсимптомною, або проявлятися ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [1, 49]. Дисфункція міокарда лівого шлуночка при діабетичній КМП виникає внаслідок метаболічних і структурних змін, що розвиваються у пацієнтів із ЦД 2 типу за відсутності ІХС, АГ та уражень клапанів серця [1, 33]. ЦД 2 типу змінює експресію та регуляцію іонних каналів та транспортерів, що погіршує генерацію імпульсів, провідність, зв'язок збудження-скорочення та скоротливість кардіоміоцитів. Збільшена тривалість інтервалу QT зберігається у низки хворих на ЦД 2 типу незважаючи на суворий контроль глікемії, що вказує на те, що одного глікемічного контролю недостатньо для нормалізації електрофізіологічних порушень в міокарді, а також досягнення кращих клінічних результатів [33, 41]. Важливим незалежним чинником ризику смерті пацієнтів із ЦД 2 типу є діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія (ДКАН), яка розвивається приблизно у 50 % хворих і виникає на ґрунті метаболічного дисбалансу та розладів мікроциркуляції в міокарді. ДКАН значно підвищує частоту розвитку дисфункції лівого шлуночка, ІХС, нестабільної стенокардії, аритмії, безбольової форми інфаркту міокарда і на 50-60% збільшує ризик раптової смерті [1, 42].

Вивчення патогенезу ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу і нові доказові дані дають можливість коригувати її природний перебіг за допомогою широкого спектра методів лікування, втручань і стратегій догляду [16, 50]. Безумовною запорукою успішної терапії цих хворих є не лише контроль факторів ризику та лікування основного захворювання, а й

вплив на всі можливі патогенетичні механізми ХСН при ЦД 2 типу [26, 51, 52].

Лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу

Специфічного лікування ХСН у хворих на ЦД 2 типу не існує, тобто стратегія медикаментозної терапії ХСН залишається незмінною, але існують певні особливості у виборі лікарських засобів при ХСН за наявності ЦД 2 типу [33, 45, 53]. Більше того, не було проведено спеціальних рандомізованих клінічних досліджень, які були б присвячені виключно хворим на ЦД 2 типу з метою зниження ризику виникнення або уповільнення прогресування ХСН [13, 20]. Лікування пацієнтів із ХСН та ЦД 2 типу передбачає не тільки усунення її симптомів; найпріоритетнішими завданнями є зниження захворюваності, частоти госпіталізації і покращення якості життя та прогнозу [29, 31, 36].

Контроль глікемії. Досягнення компенсації вуглеводного обміну вважається центральною ланкою в комплексі заходів, спрямованих на запобігання розвитку та прогресування пізніх ускладнень ЦД 2 типу, зокрема, ХСН [25, 49, 54]. Для пацієнтів із ХСН та ЦД 2 типу питання глікемічного контролю має особливе значення не тільки тому, що це поєднання суттєво погіршує перебіг і прогноз захворювання, а й тому, що наявність ХСН в певній мірі обмежує вибір цукрознижувальних препаратів [25, 55, 56].

ADA та Європейська асоціація з вивчення діабету рекомендують орієнтований на пацієнта підхід щодо вибору відповідного фармакологічного засобу контролю рівня глюкози в крові. Дані рекомендації враховують ефективність і безпечність окремих препаратів та ключові фактори пацієнта: 1) важливі супутні захворювання, такі як атеросклеротичні серцево-судинні захворювання та показники їх високого ризику, хронічна хвороба нирок та ХСН, 2) ризик гіпоглікемії, 3) вплив на вагу тіла, 4) побічні ефекти, 5) вартість, 6) уподобання пацієнта [26, 43, 57]. Встановлено, що ризик смерті збільшується як при високих, так і занадто низьких значеннях HbA_{1c} , а терапія з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії асоціюється з певним зниженням загальної смертності. Цільовий рівень HbA_{1c} для більшості хворих із маніфестною ХСН та ЦД 2 типу має утримуватися в межах 7,0-8,0 % [46, 58, 59]. Протидіабетичні препарати відрізняються за ефектом у пацієнтів із ХСН, і перевагу слід віддавати тим з них, які є більш безпечними та зменшують симптоми ХСН [19, 60, 61].

Пацієнтам із ЦД 2 типу, у яких встановлено атеросклеротичне серцево-судинне захворювання або показники його високого ризику, захворювання нирок, *інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) (емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин та ін.)* або

агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (ліраглутид, семаглутид, дулаглутид) рекомендуються як частина режиму зниження рівня глюкози, незалежно від HbA_{1c} з врахуванням специфічних для пацієнта факторів [29, 43, 55]. Ці групи препаратів навіть можуть використовуватися як засоби початкової глюкозознижувальної терапії, враховуючи доведені їхні суттєві серцево-судинні переваги [62].

EMPA-REG OUTCOME було довгостроковим, багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, в якому взяло участь понад 7000 пацієнтів із 42 країн із ЦД 2 типу та високим ризиком серцево-судинних подій. У ході цього дослідження було відзначено 772 первинні результати протягом періоду спостереження, що в середньому становив 3,1 року. В рамках дослідження EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин продемонстрував перевагу для первинної кінцевої серцево-судинної точки та значне зниження серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу. Додавання емплагліфлозину до стандартного лікування призвело до значного зменшення кількості госпіталізацій з приводу ХСН на 35% порівняно з плацебо. Хоча у більшості пацієнтів у цьому дослідженні на початку не було серцевої недостатності, ця користь була незмінною у пацієнтів із ХСН в анамнезі та без неї [63, 64, 65]. Подібним чином у дослідженнях CANVAS та DECLARE-TIMI 58 було зменшено госпіталізацію з приводу ХСН на 33% та 27% відповідно при застосуванні канагліфлозину і плацебо [66].

DECLARE-TIMI 58 – це дослідження, яке було проведене з метою оцінки впливу селективного іНЗКТГ-2 дапагліфлозину на кардіоваскулярні та ренальні результати у пацієнтів з ЦД 2 типу, які мали атеросклеротичні серцево-судинні фактори ризику. У дослідженні було рандомізовано 17160 осіб, при цьому менша частина пацієнтів – 6974 пацієнти (40,6%) являла собою осіб із встановленими атеросклеротичними ССЗ, а більша частина – 10168 пацієнтів (59,4%) з множинними факторами ризику їх розвитку. У пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, сукупна частота виникнення випадків серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу ХСН була значно нижчою (4,9%) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (5,8%), відносно зниження ризиків цієї кінцевої точки становило 17%. При цьому у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, основним «драйвером» зниження частоти розвитку подій даної комбінованої точки стало значне зниження на 27% ризику госпіталізацій з приводу ХСН [29, 67, 68].

Вивчення порівняльної ефективності впливу різних класів антигіперглікемічних препаратів на тяжкість наслідків гострого респіраторного

синдрому коронавірусу (SARS-CoV-2) показало, що призначення іНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів GLP-1 асоціюється із нижчою смертністю та іншими несприятливими клінічними наслідками при встановленому діагнозі COVID-19 порівняно із застосуванням інгібіторів DPP-4 [21, 69]. Разом з тим профіль кардіоваскулярної безпечності іНЗКТГ-2 повинен бути зіставлений з потенційними ризиками виникнення інфекцій сечовивідних шляхів і таких рідкісних потенційних ускладнень, як еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, ампутація нижньої кінцівки та переломи (останні ускладнення можуть виникати лише при застосуванні канагліфлозину) [54, 55, 66].

Агоністи рецепторів GLP-1 мають доведені серцево-судинні переваги, знижують ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті у пацієнтів із ЦД 2 типу і можуть бути застосовані у хворих із ЦД 2 типу зі стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ, але не рекомендуються хворим з гострою СН або декомпенсацією ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [15, 25, 69]. Агоністи рецепторів GLP-1 також зменшують частоту серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням [44]. У дослідженні LEADER ліраглутид знижував ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту на 13%, а також загальної летальності в осіб із високою ймовірністю розвитку або встановленим ССЗ [70]. Дослідження SUSTAIN-6 показало зниження показників смертності від ССЗ, інфаркту міокарда, інсульту на тлі приймання семаглутиду порівняно із плацебо [71]. Отримані дані також дозволяють припустити, що агоністи рецепторів GLP-1 можуть покращити функцію нирок за рахунок посилення натрійурезу та зменшення альбумінурії, а також знизити системне запалення та агрегацію тромбоцитів [40, 57, 61].

У пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільною ХСН метформін здійснює сприятливий ефект та може застосовуватись для зниження рівня глюкози, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) залишається >30 мл/хв/1,73 м², але його слід уникати нестабільним або госпіталізованим пацієнтам із ХСН [56, 61]. У механізмі лікувального ефекту метформіну суттєву роль відіграє не тільки його антигіперглікемічний ефект, але й вплив на інші мішені, зокрема імунообумовлений запальний процес, який притаманний діабету та його ускладненням [59, 72]. Монотерапія метформіном приводила до зниження рівня ендотеліну-1 на 65%, NT-proBNP на 40%, а також до підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД 2 типу, що, можливо, свідчило про позитивний захисний ефект метформіну на серцево-судинну систему [23, 73]. Якщо цільовий показник HbA_{1c} не досягається приблизно через 3 місяці, метформін можна

поєднувати з іншим антигіперглікемічним препаратом. Порівняльний мета-аналіз свідчить про те, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданих до початкової терапії метформіном, як правило, знижує рівень HbA_{1c} приблизно на 0,7-1% [43, 67, 72].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), або гліптини, поліпшують показники глікемії, проте їхній вплив на смертність або серцево-судинні події за даними різних досліджень та мета-аналізів є нейтральним, вони не мають клінічно важливих кардіоренальних переваг і не рекомендуються для зменшення серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу із ХСН [30, 39, 60]. При застосуванні саксагліптину у пацієнтів із ЦД 2 типу кількість госпіталізацій з приводу ХСН зростала на 27%. Призначення вілдагліптину було пов'язане зі збільшенням об'ємів лівого шлуночка та більшою кількістю смертей і серцево-судинних подій в невеликому дослідженні у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН. Не було виявлено жодних відмінностей у порівнянні з плацебо щодо випадків ХСН при застосуванні алогліптину, ситагліптину та лінагліптину [19, 57, 74].

Тіазолідиндіони (елітазони), збільшуючи затримку рідини, підвищують ризик загострення ХСН і частоту госпіталізацій, тому рекомендовано утримуватися від їх призначення пацієнтам із ЦД 2 типу, ХСН або підвищеним ризиком її розвитку [25, 61]. У проспективному дослідженні впливу піоглітазону на розвиток макросудинних подій, у якому взяло участь 5238 осіб, його застосування асоціювалося зі зниженням ризику смерті від ССЗ, інфаркту міокарда або інсульту, але зі збільшенням ймовірності розвитку ХСН порівняно із плацебо. *Похідні сульфонілсечовини* можуть збільшувати ризик загострення ХСН, тож їх слід призначати з обережністю [19, 43, 60].

Інсулін може розглядатися як альтернативна терапія хворих на ЦД 2 типу та ХСН з метою поліпшення контролю глікемії, якщо ініціальне призначення метформіну та/або іНЗКТГ-2 не дозволяє досягти її оптимального рівня [20, 43]. Інсулін необхідний пацієнтам із ЦД 1 типу та деяким пацієнтам із ЦД 2 типу, особливо коли функція β -клітин виснажена. Своєчасне призначення інсуліну сприяє ефективному глікемічному контролю, зниженню ліпо- і глюкозотоксичності, а також захисту β -клітин. Проте інсулінотерапія асоційована з підвищенням ваги та ризиком гіпоглікемії, тому її слід призначати з обережністю та за умов ретельного моніторингу [8, 75, 76].

Препарати для лікування ХСН при ЦД 2 типу. Лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %) повинно передбачати призначення *іНЗКТГ-2*, *інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ)*,

блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) (у разі непереносимості іАПФ), *інгібіторів рецепторів ангіотензину II та неприлізину (АРНІ)*, *β -адреноблокаторів (БАБ)* і *антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)* [5, 24, 29, 33].

іАПФ були першим класом препаратів, які знижують смертність та захворюваність пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. іАПФ рекомендуються всім пацієнтам із ХСН, якщо вони не протипоказані або не переносяться, їх слід титрувати до максимально переносимих рекомендованих доз [18, 43, 60].

β -адреноблокатори застосовуються у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у комбінації з іАПФ та діуретиками для покращення симптомів, зниження ризику госпіталізації і смертності [77]. Основу доказової бази щодо застосування БАБ при ХСН складають 3 ключові дослідження – CIBIS II, COPERNICUS і MERIT-HF, які охопили приблизно 9000 пацієнтів з помірною та тяжкою ХСН, рандомізованих за прийомом плацебо чи БАБ [78]. За поєднання ЦД 2 типу та ХСН призначення БАБ є абсолютно показаним, всі позитивні властивості їх повністю зберігаються [29, 43, 60].

Призначення БАБ у клінічно стабільних пацієнтів із ХСН з еуволемією слід розпочинати з низьких доз і поступово збільшувати їх до максимально переносимої дози. Для лікування пацієнтів із ХСН рекомендовані 4 БАБ, ефективність і безпека яких були доведені у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, а саме *бісопролол* (дослідження CIBIS II, що включало пацієнтів із ЦД 2 типу та патологією нирок), *карведілол*, *метопрололу сукцинат CR/XL* та *небіволол* [60]. Карведілол, вірогідно, має сприятливіший вплив на глікемічний контроль ніж метопрололу сукцинат CR/XL та бісопролол, він покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, зменшує параметри інсулінорезистентності, і його можна використовувати переважно у хворих із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для поліпшення глікемічного контролю [79].

Результати дослідження SENIORS, яке включало 2128 пацієнтів віком старше 70 років (середній вік 76 років) із ХСН показали, що небіволол добре переносився пацієнтами похилого віку і був ефективним у зниженні захворюваності та смертності незалежно від початкової ФВ ЛШ. У пацієнтів із наявною стенокардією зі зниженою ФВ ЛШ та попереднім інфарктом міокарда показане подальше тривале застосування БАБ [32, 61].

Згідно з сучасними рекомендаціями, БАБ показані пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від наявності в них порушень серцевого ритму, у тому числі пацієнтам із стабільним синусовим ритмом [80]. Хоча БАБ можуть контролювати частоту скорочень шлуночків у пацієнтів із ХСН

та фібриляцією передсердь, переваги БАБ щодо смертності від усіх причин спостерігалися лише у пацієнтів із ХСН з синусовим ритмом [81]. Дослідження MOCHA показало, що БАБ призводили до дозозалежного поліпшення функції лівого шлуночка і зниження смертності та частоти госпіталізацій у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. У дослідженні CAPRICORN було показано, що терапія БАБ запобігає початку або рецидиву фібриляції передсердь у пацієнтів із ХСН з порушенням функції лівого шлуночка після інфаркту міокарда (5,4% у групі плацебо проти 2,3% у групі БАБ) після 1,3 року, а також у групі пацієнтів з відносно низьким ризиком, які переважно страждають на АГ [82].

АРНІ поєднують в собі інгібування шляху РААС з інгібуванням ферменту несприлізіну, вони мають сприятливий ефект у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і рекомендуються у складі комплексної терапії ХСН поряд з іАПФ, БАБ, АМР та іНЗКТГ-2 [16, 24, 28, 60]. У проспективному дослідженні PARADIGM-HF було встановлено, що застосування *сакубітрілу/валсартану* асоціювалося із більшим зниженням рівня HbA_{1c} , частоти госпіталізацій з приводу ХСН, серцево-судинної смертності та меншою потребою в ініціації лікування інсуліном, ніж застосування еналаприлу у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [31, 83]. Сакубітрин/валсартан сприяв якіснішому контролю глікемії, ніж еналаприл, ймовірно, за рахунок модуляції ендогенних ефектів несприлізіну. Дійсно, несприлізін може стимулювати ліполіз, посилювати окиснення ліпідів та резистентність до інсуліну. Інгібування несприлізіну сакубітрілом/валсартаном може сприяти поліпшенню глікемічних параметрів, посиленню ефектів агоністів рецепторів GLP-1 та інгібіторів DPP-4, а також запобігати зниженню функції нирок [31, 53, 57]. Ретроспективне когортне дослідження показало захисний нирковий ефект сакубітрілу/валсартану, особливо в підгрупах пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ або вихідною рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² [84]. Сакубітрин/валсартан не може бути застосований у пацієнтів з ангіоневротичним набряком у анамнезі, а також одночасно з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із ЦД 2 типу або хворим з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) [16, 53].

У пацієнтів літнього віку із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутніми захворюваннями, зокрема, з АГ, лікування сакубітрілом/валсартаном було ефективним і безпечним та супроводжувалось поліпшенням показників ФВ ЛШ, ремоделювання серця, артеріального тиску, рШКФ, сечової кислоти, рівня глюкози у сироватці крові та HbA_{1c} [83]. В іншому дослідженні у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, які отримували сакубітрин/валсартан, через 12 місяців лікування зниження концентрації

NT-ProBNP суттєво корелювало з покращенням ехокардіографічних показників об'ємів лівого шлуночка і лівого передсердя, а також діастолічної функції лівого шлуночка, що свідчило про те, що сакубітрин/валсартан може сприяти зворотньому ремоделюванню серця у хворих із ХСН [85]. Раннє призначення сакубітрілу/валсартану пацієнтам з неішемічною дилатаційною кардіоміопатією сприяло зворотньому ремоделюванню лівого шлуночка та поліпшенню його функції [86]. Також комбінована терапія із застосуванням сакубітрілу/валсартану була ефективною у зниженні NT-ProBNP в пацієнтів із ЦД 2 типу зі збереженою ФВ ЛШ [87].

Лікування сакубітрілом/валсартаном пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ протягом 3 місяців у дослідженні ENTRESTO-SAS показало його вплив на апное сну і було пов'язане зі значним зниженням індексу апное-гіпноное [88]. Застосування сакубітрілу/валсартану у пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, які проходили перитонеальний діаліз, було ефективним і безпечним [89]. В експериментальному дослідженні на тваринній моделі предіабету сакубітрин/валсартан перевершував валсартан у покращенні діастолічної функції лівого шлуночка, пов'язаної з ожирінням, і таким шляхом уповільнював прогресування безсимптомної діастолічної дисфункції та жорсткості судин до розвитку ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [52].

Місце БРА у лікуванні пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за останні роки змінилося, тепер їх рекомендують головним чином пацієнтам, які не переносять іАПФ та АРНІ через серйозні побічні ефекти [15, 32]. *Кандесартан* у дослідженні CHARM-Alternative зменшував смертність від ССЗ та частоту госпіталізації з приводу ХСН у пацієнтів, які не отримували іАПФ через їх непереносимість. *Валсартан*, на додаток до звичайної терапії, яка містить іАПФ, зменшував кількість госпіталізацій з приводу ХСН у дослідженні Val-HeFT. Проте жоден препарат БРА не знизив смертність від усіх причин у жодному дослідженні [60].

іНЗКТГ-2, основною роллю яких спочатку було зниження рівня глюкози, показали симптоматичну та прогностичну користь для пацієнтів із ХСН, незалежно від наявності у них ЦД 2 типу [45, 90, 91]. *іНЗКТГ-2* – це перший клас антидіабетичних препаратів, які знижують ризик виникнення та прогресування хронічної хвороби нирок, госпіталізації з приводу ХСН у поєднанні зі значним зниженням серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу і ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [61, 68, 92]. Кардіопротекторний ефект цих препаратів був продемонстрований у клінічних та експериментальних дослідженнях на моделях діабетичної, ішемічної кардіоміопатії, а також серцевої недостатності [19, 39, 66].

іНЗКТГ-2 рекомендовані хворим із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу, які приймають такі схеми лікування: іАПФ або АРНІ (сакубітрин/валсартан) + БАБ + АМР з метою поліпшення віддаленого прогнозу та зниження смертності [24, 29, 53]. У пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ очікувані сукупні результати ранньої комплексної терапії на основі комбінування іАПФ/АРНІ, БАБ, АМР та іНЗКТГ-2 є найбільш оптимальними щодо поліпшення виживання й зниження смертності та можуть бути розглянуті як новий терапевтичний стандарт [32, 85, 93]. іНЗКТГ-2 чинять суттєвий сприятливий вплив на кінцеві клінічні точки, такі як серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу ХСН та реальні ускладнення [39, 55, 61, 94].

З огляду на результати рандомізованих клінічних досліджень використання іНЗКТГ-2 можна розглядати як невід'ємну частину стратегії профілактики та лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу [19, 29, 51, 95]. У дослідженні EMPEROR-Reduced вищі вихідні концентрації NT-proBNP були пов'язані з більшим ризиком прогресування ХСН або ниркових наслідків, а емпагліфлозин, який призначався в дозі 10 мг на добу пацієнтам із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, знижував ризик серцево-судинних та ниркових кінцевих точок, значно знижував концентрацію NT-proBNP, а концентрація NT-proBNP, яка була досягнута через 12 тижнів, виявилася більш інформативною щодо прогнозу, ніж його вихідний рівень [96]. Емпагліфлозин знижував комбіновану первинну кінцеву точку смерті від ССЗ або госпіталізації з приводу ХСН на 25% у пацієнтів із симптомами II–IV класу за NYHA і ФВ ЛШ $\leq 40\%$, які зберігалися незважаючи на стандартну медикаментозну терапію. Це дослідження включало пацієнтів із рШКФ >20 мл/хв/1,73 м², при цьому спостерігалось уповільнення зниження рШКФ у осіб, які отримували емпагліфлозин [63, 64]. Вторинний аналіз результатів дослідження EMPEROR-Reduced показав, що емпагліфлозин не тільки знижував ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН, а також значно покращував стан здоров'я та якість життя пацієнтів, і цей корисний вплив його був стійким під час тривалого спостереження [97]. Важливим підсумком дослідження EMPEROR-Reduced було те, що емпагліфлозин перевершував плацебо у покращенні результатів лікування пацієнтів із ХСН незалежно від наявності у них ЦД 2 типу [98].

Плацебо-контрольоване дослідження DAPA-HF оцінювало вплив дапагліфлозину на первинний результат погіршення перебігу ХСН або серцево-судинної смерті у пацієнтів із ХСН II, III або IV класів за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації та ФВ ЛШ 40% або менше. З 4744 учасників випробувань 45% мали в анамнезі ЦД

2 типу. Протягом медіани 18,2 місяців група, якій призначався дапагліфлозин, мала нижчий ризик первинного результату, менший ризик першого погіршення події ХСН і менший ризик серцево-судинної смерті порівняно з плацебо. Вплив дапагліфлозину на первинний результат був незмінним незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу [61, 68]. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні лікування пацієнтів із ЦД 2 типу дапагліфлозином протягом 5 тижнів призводило до значних змін у метаболізмі, подібним обмеженню калорій, збільшувало окислення жирів, покращувало чутливість до інсуліну та цілодобовий енергетичний обмін [51].

Мета-аналіз досліджень EMPEROR-Reduced і DAPA-HF створює надійну базу доказів, які підтверджують важливу роль емпагліфлозину та дапагліфлозину у зниженні загальної та серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу і ХСН, а також як засобів, що модифікують перебіг захворювання, здатних зменшити кількість госпіталізацій через ХСН та уповільнити прогресування захворювання нирок. іНЗКТГ-2 порівняно з агоністами рецепторів GLP-1 удвічі зменшують нирковий ризик (39% проти 17%) та у 4 рази знижують ризик ХСН (33% проти 9%) [24, 44, 63, 90, 99].

Дослідження CREDENCE, метою якого була оцінка впливу канагліфлозину на ниркові та серцево-судинні результати у пацієнтів із діабетичною нефропатією, серед яких у 15% на початку була діагностована ХСН, було припинено достроково через зниження на 30% первинної складової кінцевої точки (сукупність збільшення рівня креатиніну в сироватці крові вдвічі або смерть від ниркових або серцево-судинних причин). Вторинним результатом була госпіталізація з приводу ХСН, яка була зменшена ще більшою мірою (на 39%) [99, 100, 101].

У дослідженні VERTIS CV призначення ертугліфлозину пацієнтам із ЦД 2 типу, атеросклеротичним ССЗ та ХСН сприяло зниженню ризику першої і загальної госпіталізації з приводу ХСН, а також смертності від ХСН і ССЗ. При цьому зниження ризику першої госпіталізації було подібним для пацієнтів зі зниженою ($\leq 45\%$) та збереженою ($>45\%$) ФВ ЛШ. Однак у загальній досліджувальній популяції зниження ризику, як правило, було більшим для тих пацієнтів, в яких була знижена ФВ ЛШ порівняно з тими, у яких вона була збережена. Дослідження VERTIS CV також припускає, що пацієнти із ЦД 2 типу та альбумінурією, ймовірно, отримують додаткову користь від зниження ризику розвитку та загострення ХСН [3, 99].

Отримані дані про те, що відносно збільшення інгібування іНЗКТГ-2 сотагліфлозином може забезпечити більший захист від інфаркту міокарда та

інсульту, ніж наявні в даний час інгібітори ІНЗКТГ-2, які забезпечують менший ступінь інгібування ІНЗКТГ-2 [91, 95]. У дослідженні SOLOIST-WHF со-тагліфлозин у пацієнтів із ЦД 2 типу та погіршенням перебігу ХСН зменшував загальну кількість серцево-судинних смертей, госпіталізацій та термінових візитів з приводу ХСН порівняно з плацебо на 33% [102]. За даними мета-аналізу, у пацієнтів із ЦД 2 типу со-тагліфлозин знижує рівень глюкози в крові, масу тіла, систолічний артеріальний тиск, ризик інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу ХСН. Вплив со-тагліфлозину на смертність від усіх причин, серцево-судинну смертність та ризик інсульту був нейтральним. Загальний профіль безпеки со-тагліфлозину можна порівняти з іншими ІНЗКТГ-2 [103, 104]. Разом з тим, роль подвійного інгібування ІНЗКТГ-1 та ІНЗКТГ-2, що може забезпечити додаткову перевагу над існуючою терапією пацієнтів із ЦД 2 типу, потребує подальшої проспективної та порівняльної оцінки [24, 105].

Загальна користь ІНЗКТГ-2, що охоплює весь спектр ЦД 2 типу та ССЗ з нирковою дисфункцією, не спостерігалася з моменту появи іАПФ 3 десятиліття тому [99]. Діуретичні/натрійуретичні властивості ІНЗКТГ-2 додають важливі переваги у зменшенні застійних явищ і можуть дозволити зменшити потребу в петльових діуретиках у пацієнтів із ХСН. Їх позитивний вплив на серцево-судинні та ниркові наслідки, який значною мірою не залежить від глюкозознижуючої дії, повинен сприяти більш широкому застосуванню цих препаратів [25, 40, 74]. Терапевтичний ефект ІНЗКТГ-2 проявляється вже після початку лікування, тому їх раннє призначення є доцільним і корисним [19, 90]. Аналіз алгоритму електронного медичного запису показав, що 33% пацієнтів із ЦД 2 типу вже на етапі первинної медичної допомоги мають підстави щодо призначення ІНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів GLP-1 враховуючи наявність в них ССЗ, в тому числі у 13% ХСН та хронічної хвороби нирок [57, 94].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2021р., *дапагліфлозин, емпагліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин і сотагліфлозин* рекомендуються для запобігання смерті від ХСН і ССЗ та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу та/або факторами ризику ССЗ та хронічної хвороби нирок. *Дапагліфлозин, емпагліфлозин і сотагліфлозин* також показані для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з метою зменшення смертності від ССЗ та повторних госпіталізацій з приводу ХСН [60, 105].

АМР (спіронолактон або еплеренон) рекомендується застосовувати у комбінації з іАПФ і БАБ у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для зниження смертності та ризику госпіталізації, а також для покращення симптомів [77]. Користь АМР у таких

пацієнтів була продемонстрована в дослідженнях EMPHASIS-HF і RALES [15, 77]. Підтримувальні дози АМР показані всім пацієнтам з симптомами ХСН (II-IV клас за NYHA) з ФВ ЛШ $\leq 40\%$: початкова доза спіронолактону та еплеренону складає 25 мг на добу, цільова доза – 50 мг на добу. При застосуванні спіронолактону спостерігалася зниження кількості госпіталізацій внаслідок ХСН на 17%. Спіронолактон і еплеренон не виявили значимих відмінностей у зменшенні смертності хворих із ЦД 2 типу і ХСН [60].

АМР можуть викликати гіперкаліємію та погіршення функції нирок, особливо в літніх людей, хворих із хронічною хворобою нирок та нирковою недостатністю. Тому їх доцільно використовувати у пацієнтів зі збереженою функцією нирок з регулярним моніторингом вмісту електролітів у крові та функції нирок. Еплеренон більш специфічний щодо блокади альдостерону і, отже, рідше викликає гінекомастію [106]. За даними дослідження MIRAD, призначення високих доз еплеренону (100-200 мг на добу) пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ризиком ССЗ приводило до суттєвого зниження маси міокарда ЛШ та рівнів NT-proBNP та N-кінцевого пропептиду проколагену типу I (P1NP), що може свідчити про благоприємний вплив еплеренону на ремоделювання серця та його користь для профілактики ХСН [107, 108].

Фінренон – нестероїдний АМР, який є дієвішим та селективнішим за спіронолактон і еплеренон. Результати рандомізованого дослідження ARTS-HF пацієнтів із прогресуючою ХСН, ЦД 2 типу та/або діабетичною хворобою нирок продемонстрували відсутність відмінностей між фінреноном і еплереноном щодо впливу на відносне зниження рівня NT-proBNP (первинну кінцеву точку). Однак фінренон у дозі 10-20 мг/добу рідше зумовлював гіперкаліємію [109, 110].

Застосування АМР також можна розглянути з метою зниження ризику госпіталізації у хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу, якщо протягом року відбулася одна та більше госпіталізація з приводу ХСН, циркулюючий вміст МНУП або NT-proBNP стійко підвищений (>300 пг/мл або >1000 пг/мл відповідно), рівень креатиніну крові <250 мкмоль/л, вміст калію <5 ммоль/л, а рШКФ >30 мл/хв/ $1,73$ м² [24, 29, 32].

Петльові діуретики, у тому числі в комбінації з тіазидними, слід застосовувати для симптоматичної терапії ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ з метою досягнення еуволемічного контролю [65, 77]. У дослідженні RECODE-CHF (інгібування ІНЗКТГ-2 у комбінації з діуретиками при серцевій недостатності) було показано, що у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН, які регулярно приймали фуросемід у середній дозі $49,6 \pm 31,3$ мг/добу, емпагліфлозин

призводив до значного збільшення 24-годинного об'єму сечі без підвищення вмісту натрію в сечі порівняно з плацебо, а також до значної втрати ваги та зниження потреби в петльових діуретиках. Ці результати, у поєднанні зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові та відсутністю значної ниркової недостатності або порушенням електролітного балансу, розширюють уявлення про механізм діуретичного ефекту емпагліфлозину та припускають, що комбінація петльового діуретика та іНЗКТГ-2 може мати сприятливу роль у лікуванні ХСН [111].

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME пацієнти із ЦД 2 типу, які отримували петльові діуретики, мали гірший результат незалежно від того, повідомляли вони про симптоми ХСН чи ні. Серед пацієнтів, у яких не була діагностована ХСН, ризик серцево-судинних подій, включаючи смерть, був більшим у тих, кому призначали петльові діуретики, особливо у комбінації з тіазидними діуретиками. За відсутності діагнозу ХСН, призначення петльових діуретиків має спонукати дослідників і клініцистів звернути увагу на невиявлену серцеву дисфункцію та ХСН. І навпаки, пацієнти з діагнозом ХСН, які не лікуються петльовими діуретиками, мають кращий прогноз, ніж пацієнти з ХСН, які отримують петльові діуретики [65].

Петльові діуретики викликають більш інтенсивний і коротший діурез, ніж тіазидні діуретики, хоча вони діють синергічно (послідовна блокада нефрона), і їхню комбінацію можна використовувати для подолання резистентності до діуретиків. Однак і побічні ефекти при цьому є більш імовірними, тому їх комбінації слід застосовувати з обережністю [60].

Івабрадин уповільнює частоту серцевих скорочень шляхом пригнічення If-каналу в синусовому вузлі, тому він ефективний лише у пацієнтів із синусовим ритмом. Івабрадин рекомендується застосовувати у хворих із ЦД 2 типу та ХСН із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за наявності синусового ритму на ЕКГ із частотою скорочень серця у спокої ≥ 70 за 1 хв. В дослідженні SHIFT івабрадин знижував комбіновану кінцеву точку смертності від ССЗ та госпіталізацію пацієнтів із ХСН, які отримували терапію, що включала іАПФ (або БРА), БАБ та АМР. У групі хворих, які отримували івабрадин, відзначалося достовірне зниження на 18% частоти смертельних наслідків від серцево-судинних причин та кількості госпіталізацій у зв'язку з погіршенням перебігу ХСН, а також зниження на 26% числа окремих вторинних кінцевих точок (смерті та госпіталізації з приводу ХСН) [16, 45].

Європейське агентство з лікарських засобів схвалило використання івабрадину в Європі у пацієнтів із ХСН з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ та синусовим рит-

мом із частотою серцевих скорочень ≥ 75 ударів на хвилину, тому що івабрадин покращував виживання на підставі ретроспективного аналізу підгруп. Рекомендується докласти всіх зусиль, щоб розпочати терапію БАБ та довести її до максимально переносимих доз до того, як розглянути питання призначення івабрадину [60]. Доведено клінічну ефективність комбінації івабрадину та сакубітрілу/валсартану для лікування ХСН, а також те, що саме одночасне, а не послідовне призначення цих препаратів є найбільш ефективним для досягнення зворотнього ремоделювання лівого шлуночка і безпечним з точки зору виникнення побічних ефектів [112, 113].

Дигоксин може бути корисним у пацієнтів із симптоматичною ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та фібриляцією передсердь і прискореним шлуночковим ритмом, коли інші терапевтичні засоби не можуть бути використані. Дигоксин в комбінації з БАБ може забезпечити контроль частоти серцевих скорочень у пацієнтів із ХСН та фібриляцією передсердь, хоча його застосування асоціювалося з підвищенням смертності. Однак це може бути пов'язане з тим, що дигоксин, як правило, призначався хворим з більш вираженою ХСН та літнім пацієнтам [81]. Він призначається в дозі 0,125-0,25 мг на добу. Дигоксин має вузьке терапевтичне вікно, тому його рівень слід контролювати, щоб концентрація дигоксину в сироватці крові була $< 1,2$ нг/мл. Також слід з обережністю його застосовувати у жінок, людей похилого віку, при гіпокаліємії та недоїданні. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок можна розглянути доцільність застосування дигітоксину [60].

Останніми роками розроблені і вже застосовуються в клінічній практиці такі фармакологічні засоби, як розчинні стимулятори гуанілатциклази та активатори міозину [18, 28]. *Веріцигуат* є пероральним стимулятором розчинної гуанілатциклази – ферменту, необхідного для функціонування сигнального шляху оксиду азоту (NO). Веріцигуат, безпосередньо стимулюючи розчинну гуанілатциклазу, а також діючи спільно з NO, підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату в клітинах, що покращує функціональний стан судин і міокарда у пацієнтів із ХСН. У міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні VICTORIA оцінювали ефективність та безпеку веріцигуату у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 45\%$) та декомпенсованою ХСН [114]. У всіх 5050 пацієнтів, які були залучені у це дослідження, спостерігалось нещодавнє (< 6 міс) погіршення перебігу ХСН, у 3751 хворих був ЦД 2 типу. Застосування веріцигуату у дозі до 10 мг на добу призводило до зниження ризику первинної кінцевої точки (смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу ХСН)

в усіх підгрупах пацієнтів порівняно з плацебо, при цьому сприятливий ефект веріцигуату зберігався тривалий час після госпіталізації. Побічні ефекти під час прийому веріцигуату (гіпотензія, синкопе) були рідкими у пацієнтів усіх підгруп [114].

Омекамтів мекарбіл є селективним активатором серцевого міозину (міотропом), який посилює серцеві скорочення, зв'язуючись із міозином і збільшуючи ймовірність взаємодії між міозином та актином під час серцевого циклу [115]. У дослідженні GALACTIC-HF оцінювали ефективність та безпеку омекамтіву мекарбілу або плацебо на додаток до стандартної терапії у 8256 пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, включаючи пацієнтів як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, 40% хворих мали ЦД 2 типу [116]. Первинна кінцева точка першої події ХСН або смерті від ССЗ при прийомі даного препарату знижувалась на 8%, але суттєвого зниження смертності від ССЗ не було встановлено. Як відзначив проф. Teerlink J.R., «відсутність впливу омекамтіву мекарбілу на смертність від серцево-судинних або інших причин є дивовижною, враховуючи попередні докази покращення об'єму та функції лівого шлуночка, а також зниження частоти серцевих скорочень та рівня NT-proBNP під впливом омекамтіву мекарбілу» [116].

Результати дослідження COSMIC-HF, в яке були залучені пацієнти із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу, продемонстрували дозозалежне покращення систолічної функції та ремоделювання лівого шлуночка і концентрації натрійуретичних пептидів у плазмі крові після 20 тижнів лікування омекамтівом мекарбілом порівняно з плацебо [115]. Хоча в даний час цей препарат не ліцензований для застосування при лікуванні ХСН, однак у майбутньому він може бути доданий до стандартної терапії ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для зменшення ризику серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу ХСН [60]. Рекомендації щодо використання калієвих біндерів (зв'язувачів) ґрунтуються головним чином на доцільності їх застосування та обмеженому позитивному клінічному досвіді. Проте, призначення переважно патиромеру та натрію-цирконію циклосилікату дозволяло підтримувати еукаліємію і зберігати позитивний профіль безпеки у хворих із ХСН, які потребували призначення антагоністів РААС [27, 45].

Отже, ЦД 2 типу безпосередньо впливає на патоморфоз, перебіг і прогноз ХСН та потребує певних змін щодо визначення оптимальної стратегії лікування [11, 29, 117]. Поєднання ЦД 2 типу та ХСН в значній мірі визначає несприятливий прогноз у хворих, та створює труднощі у веденні цих пацієнтів як для кардіологів, так і для ендокринологів [18, 53].

Загальною метою лікування ЦД 2 типу є досягнення і підтримка глікемічного контролю, а також зниження ризику його довгострокових ускладнень, зокрема, ХСН [19, 44, 93]. Метою лікування ХСН є покращення клінічного статусу і якості життя пацієнтів, зниження частоти госпіталізації та смертності [30, 77]. Лікування пацієнтів даної категорії повинно бути комплексним та збалансованим між корекцією гіперглікемії та нейрогуморальних зрушень [32, 46, 50, 58]. Слід також враховувати той факт, що деякі групи цукрознижувальних препаратів (інгібітори DPP-4, тiazолідиндіони, похідні сульфонілсечовини та ін.) чинять нейтральний або негативний вплив на перебіг і прогноз ХСН, тому мають обмеження або не рекомендуються при лікуванні пацієнтів на ЦД 2 типу та ХСН.

Покращення ситуації з ранньою діагностикою і лікуванням ЦД 2 типу в останні роки стало можливим завдяки спільним зусиллям науковців та клініцистів щодо вивчення патогенезу і перебігу ЦД 2 типу та коморбідних з ним захворювань, постійному удосконаленню шляхів їх діагностики та лікування, використанню багатофакторних стратегій зниження ризику, профілактичній спрямованості терапевтичних заходів [4, 14, 46]. До найбільш важливих досягнень в останні роки, що сприяли суттєвому покращенню результатів лікування хворих із ХСН та ЦД 2 типу, можна віднести розробку новітніх класів лікарських засобів, проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували переваги окремих груп препаратів щодо їхнього впливу на розвиток, перебіг і прогноз ХСН при ЦД 2 типу та дозволили оновити терапевтичний алгоритм у цих пацієнтів [27, 39, 45, 74].

Враховуючи синергічний вплив на різні ланки патогенезу ХСН, а також на підставі нових доказів, до препаратів першої лінії лікування ХСН додано нові класи – іНЗКТГ-2 та АРНІ [16, 25, 83]. Постійно зростає кількість даних великих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, які свідчать про те, що іНЗКТГ-2 є ефективними і потужними засобами зниження ризику розвитку або декомпенсації ХСН при ЦД 2 типу [99]. Зниження частоти госпіталізації і смертності хворих із ХСН та ЦД 2 типу, яке було досягнуте в ряді останніх досліджень, пов'язують саме із застосуванням іНЗКТГ-2 та АРНІ. іНЗКТГ-2 виявилися єдиними препаратами для лікування ЦД 2 типу, які продемонстрували істотне зниження ризику виникнення серцево-судинних подій та рівня смертності від ССЗ [40, 45, 66]. «Фантастичною четвіркою» називають фахівці такі класи препаратів, як іНЗКТГ-2, АРНІ, АМР та БАБ, враховуючи значний позитивний вплив їх комбінованого застосування на перебіг і прогноз ХСН [15, 16, 24, 77].

Терапевтичні підходи щодо лікування ХСН у хворих на ЦД 2 типу повинні враховувати особливості перебігу захворювання, короточасний та віддалений прогноз, а також можливості різних ланок надання медичної допомоги [5, 30, 53]. У цьому контексті є надзвичайно актуальними подальші дослідження, спрямовані як на вивчення патофізіологічних механізмів ХСН при ЦД 2 типу, так і на розробку та впровадження в клінічну практику більш ефективних методів її лікування.

Висновки. До найбільш важливих досягнень в останні роки, що сприяли суттєвому покращенню результатів лікування хворих із ХСН та ЦД 2 типу, можна віднести: - розробку новітніх класів лікар-

ських засобів; - проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували переваги окремих груп препаратів щодо їхнього впливу на розвиток, перебіг і прогноз ХСН при ЦД 2 типу; - оновлений комплексний та збалансований між корекцією гіперглікемії та нейрогуморальних зрушень терапевтичний алгоритм ведення цих пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується поглиблене вивчення патогенетичних механізмів ХСН при ЦД 2 типу з метою розробки і впровадження у практику нових, більш ефективних лікарських засобів та оптимізації схем медикаментозної терапії пацієнтів даної категорії.

References

1. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4):383-406. PMID: 33889286. PMCID: PMC8040078. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i4.383>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):255-323. PMID: 31497854. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):4-6. PMID: 33298411. doi: 10.2337/dc21-Srev
5. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):34-39. PMID: 33298414. <https://doi.org/10.2337/dc21-S003>
6. Bruemmer D, Nissen SE. Prevention and management of disease in patients with diabetes: current challenges and opportunities. *Endocrinol Metab*. 2020;9:81-89. PMID: 32803139. PMCID: PMC7410032. <https://doi.org/10.1097/XCE.000000000000199>
7. Bloomgarden Z.T. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes*. 2020;12(4):347-348 PMID: 32162476. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13027>
8. Dandona P, Ghanim H. Diabetes, Obesity, COVID-19, Insulin, and Antidiabetes Drugs. *Diabetes Care*. 2021 Jul 8;dc210003. PMID: 34244331. <https://doi.org/10.2337/dci21-0003>
9. Ran J, Zhao S, Han L, Ge Y, Chong MKC, Cao W, et al. Increase Diabetes Mortality Associated With COVID-19 Pandemic in the U.S. *Diabetes Care*. 2021 June 29;44(7):146-147. PMID: 34135014. <https://doi.org/10.2337/dc21-0213>
10. Spanakis EK, Yoo A, Ajayi ON, Siddiqui T, Khan MM, Seliger SL, et al. Excess Mortality in COVID-19-Positive Versus COVID-19-In patients With Diabetes: A Nationwide Study. *Diabetes Care*. 2021 July 7; 44(6):dc202350. PMID: 34233926. <https://doi.org/10.2337/dc20-2350>
11. Liatis S. Clinical Translation of Cardiovascular Outcome Trials in Type 2 Diabetes: Is There More or Is There Less Than Meets the Eye? *Diabetes Care*. 2021;44(6):641-646. PMID: 34155034. <https://doi.org/10.2337/dc21-0518>
12. Beggs SA, Jhund PS, McMurray JV. Anticoagulation, atherothrombosis, heart failure: lessons from COMMANDER-HF and CORONA. *Eur Heart J*. 2021 May 21;42(20):5-7. PMID: 30357375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy609>
13. Głowczyńska R, Piotrowicz E, Szalewska D, Piotrowicz R, Kowalik I, Pencina MJ, et al. Effects of hybrid comprehensive telerehabilitation cardiopulmonary capacity in heart failure patients depending on mellitus: subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 May 13;20(1):106. PMID: 33985509. PMCID: PMC8120915. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01292-9>
14. Editorial mini team Diabetes and Metabolic Disease. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2230. PMID: 34125888. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab290>

15. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10):1468-1486. PMID: 33983837. PMCID: PMC8126502. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318186>
16. Nielsen EE, Feinberg JB, Bu FL, Olsen MH, Raymond I, Steensgaard-Hansen F, et al. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open Heart.* 2020;7(2):e001294. PMID: 33257469. PMCID: PMC7705560. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001294>
17. Wamil M, Coleman RL, Adler AI, McMurray JJV, Holman RR. Increased Risk of Incident Heart Failure and Death Is Associated With Insulin Resistance in People With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: UKPDS 89. *Diabetes Care.* 2021 Aug;44(8):1877-1884. PMID: 34162666. <https://doi.org/10.2337/dc21-0429>
18. Tayanloo-Beik A, Roudsari PP, Rezaei-Tavirani M, Biglar M, Tabatabaei-Malazy O, Arjmand B, et al. Diabetes and Heart Failure: Multi-Omics Approaches. *Front Physiol.* 2021 Aug 06;12:1-12. PMID: 34421642. PMCID: PMC8378451. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.705424>
19. Rossing P. Successful glucose lowering therapy triumphs in heart failure. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun 26;37:100996. PMID: 34235416. PMCID: PMC8250160. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100996>
20. Rekomendatsiyi Vseukrayins'koyi asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny ta Vseukrayins'koyi Asotsiatsiyi akhivtsiv iz sertsevoyi nedostatnosti. Sertseva nedostatnist' u khvorykh na tsukrovyy diabet [Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists. Heart failure in patients with diabetes]. *Ukr J Cardiol.* 2020;27(3):1-36. [Ukrainian]
21. Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, et al. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2109-2117. PMID: 32498081. PMCID: PMC7314099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa461>
22. Mordi IR, Lumbers RT, Palmer CNA, Pearson ER, Sattar N, Holmes MV, et al, on behalf of the HERMES Consortium. Type 2 Diabetes, Metabolic Traits, and Risk of Heart Failure: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care.* 2021 Jul; 44(7):1699-1705. PMID: 34088700. PMCID: PMC8323186. <https://doi.org/10.2337/dc20-2518>
23. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019; 42(3):416-426. PMID: 30104301. PMCID: PMC6385699. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
24. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J.* 2021 Feb 7;42(6):681-683. PMID: 33447845. PMCID: PMC7878007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>
25. Lin SN, Phang KK, Toh SH, Chee KH, Huri HZ. Heart Failure With Type 2 Diabetes Mellitus: Association Between Antihyperglycemic Agents, Glycemic Control, and Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jul 10;11:448. PMID: 32754118. PMCID: PMC7366349. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00448>
26. Pan'kiv VI. Tsukrovyy diabet 2-ho typu: suchasni mizhnarodni nastanovy, personifikovanyy pidkhid i real'na ambulatorna praktyka [Type 2 diabetes: modern international guidelines, personalized approach and real out-patient practice]. *IEJ.* 2020;16(6):33-40. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384>
27. Zhang JM, Yu RQ, Wu FZ, Qiao L, Wu XR, Fu YJ, et al. BMP 2 alleviates heart failure with type 2 diabetes mellitus and doxorubicin induced AC16 cell injury by inhibiting NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis. *Exp Therapeut Med.* 2021 Aug;22(2):897. PMID: 34257710. PMCID: PMC8243329. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10329>
28. Mann DL, Felker GM. Mechanisms and Models in Heart Failure A Translational Approach. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10):1435-1450. PMID: 33983832. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318158>
29. Itzhak B, Home P. Heart failure management; a perspective from diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jun;176:108849. PMID: 33957144. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108849>
30. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Gal TB, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):872-881. PMID: 33932268. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
31. Seferovic JP, Solomon SD, Seely EW. Potential mechanisms of beneficial effect of sacubitril/valsartan on glycemic control. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Dec 25;11:2042018820970444. PMID: 33489085. PMCID: PMC7768573. <https://doi.org/10.1177/2042018820970444>
32. Bistola V, Simitsis P, Parissis J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. Association between up-titration of medical therapy and total hospitalizations and mortality in patients with recent worsening heart failure across the ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1170-1181. PMID: 33998113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2219>
33. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2021;45(2):146-157. PMID: 33813813. PMCID: PMC8024162. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0282>

34. Chandramouli C, Teng TK, Tay WT, Yap J, MacDonald MR, Tromp J, ASIAN-HF Investigators, et al. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2019 Mar;21(3):297-307. PMID: 30548089. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1358>
35. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
36. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148-158. PMID: 33031522. PMCID: PMC7542529. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
37. Voronkov LG, Tkach NA, Filatova OL, Gavrilenko TI, Dudnik GY, Lipkan NG, et al. Kliniko-instrumental'na kharakterystyka y p'yatyrychne vyzhyvannya cholovikiv i zhinok iz khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu ta znyzhenoyu fraktsiyeyu vykydu livoho shlunochka zalezchno vid nayavnosti tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Clinical and instrumental characteristics and five-year survival of men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes]. *Ukr J Card.* 2020;27(5):60-70. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.6070>
38. Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng TK, Chandramouli C, Ouwkerk W, ASIAN-HF Investigators, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2019 Sep;42(9):1792-1799. PMID: 31292141. <https://doi.org/10.2337/dc18-2515>
39. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Feb 5;20(1):36. PMID: 33546683. PMCID: PMC7866734. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01229-2>
40. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, Cavender MA, Green JB, Lopes RD, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for Cardiovascular and Kidney Disease Risk Reduction: Call for Action to the Cardiology Community. *Circulation.* 2021 Jul 6;144(1):74-84. PMID: 34228476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.05376>
41. Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Apellaniz B, Casis O. Electrical Features of the Diabetic Myocardium. Arrhythmic and Cardiovascular Safety Considerations in Diabetes. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 8;12:687256. PMID: 34305599. PMCID: PMC8295895. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.687256>
42. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:306-314. PMID: 31301314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
43. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021. Jan;44(1):111-124. PMID: 33298420. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
44. Liuzzo G, Galiuto L. GLP-1 receptor agonists: fighting obesity with an eye to cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2021 May 1;42(17):1652-1653. PMID: 33822032. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab175>
45. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary Management of Heart Failure in Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Dec;43(12):2895-2903. PMID: 33218978. <https://doi.org/10.2337/dc20-2173>
46. Rooney MR, Tang O, Echouffo Tcheugui JB, Lutsey PL, Grams ME, Windham BG, et al. American Diabetes Association Framework for Glycemic Control in Older Adults: Implications for Risk of Hospitalization and Mortality. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1524-1531. PMID: 34006566. <https://doi.org/10.2337/dc20-3045>
47. Zweck E, Scheiber D, Jelenik T, Bönner F, Horn P, Pesta D, et al. Exposure to Type 2 Diabetes Provokes Mitochondrial Impairment in Apparently Healthy Human Hearts. *Diabetes Care.* 2021 May;44(5):82-84. PMID: 33972315. PMCID: PMC8132329. <https://doi.org/10.2337/dc20-2255>
48. Oost LJ, van der Heijden AAWA, Vermeulen EA, Bos C, Elders P JM, Slieker RC, et al. Serum Magnesium Is Inversely Associated With Heart Failure, Atrial Fibrillation, and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Aug;44(8):1757-1765. PMID: 34385344. <https://doi.org/10.2337/dc21-0236>
49. Serhiyenko OO, Serhiyenko VO. Diabetychna kardiomiopatiya: likuvannya [Diabetic cardiomyopathy: treatment]. *IEJ.* 2020;16(8):93-104. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888>
50. Choi YJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Lee SR, Oh S, et al. Alcohol Abstinence and the Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1393-1401. PMID: 33875486. <https://doi.org/10.2337/dc20-2607>
51. Op den Kamp YJM, de Ligt M, Dautzenberg B, Kornips E, Esterline R, Hesselink MKC, et al. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun; 44(6):1334-1343. <https://doi.org/10.2337/dc20-2887>
52. Aroor AR, Mummidi S, Lopez-Alvarenga JC, Das N, Habibi J, Jia G, et al. Sacubitril/valsartan inhibits obesity-associated diastolic dysfunction through suppression of ventricular-vascular stiffness. *Cardiovascular Diabetology.* 2021. Apr 21;20(1):1-18. PMID: 33882908. PMCID: PMC8061206. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01270-1>

53. Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. Where are we in 2021 with heart failure with reduced ejection fraction?-current outlook and expectations from new promising clinical trials. *Heart Fail Rev.* 2021 May 29. PMID: 34050489. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10120-x>
54. Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López- Carmona MD , Ruiz-Moreno MI, et al. De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study. *EClinicalMedicine.* 2021 May 8;10(9):2013. PMID: 34066707. PMCID: PMC8125841. <https://doi.org/10.3390/jcm10092013>
55. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Caruso P, Esposito K. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jan 11;20(1):17. PMID: 33430860. PMCID: PMC7798345. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01213-w>
56. Wang J, Lu Y, Min X, Yuan T , Wei J, Cai Z. The Association Between Metformin Treatment and Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 12;8:648212. PMID: 33778026. PMCID: PMC7994337. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.648212>
57. Colling C, Atlas SJ, Wexler DJ. Application of 2021 American Diabetes Association Glycemic Treatment Clinical Practice Recommendations in Primary Care. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1443-1446. PMID: 34016618. <https://doi.org/10.2337/dc21-0013>
58. Mariam A, Miller-Atkins G, Pantalone KM, Zimmerman RS, Barnard J, Kattan MW, et al. A Type 2 Diabetes Subtype Responsive to ACCORD Intensive Glycemia Treatment. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1410-1418. PMID: 33863751. PMCID: PMC8247498. <https://doi.org/10.2337/dc20-2700>
59. Kułaczowska ZM, Wróbel M, Rokicka D, Gašior M, Strojek K. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review. *Endokrynologia Polska.* 2021;72(2):163-170. PMID: 33970481. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0033>
60. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Sept 21;42(36):3599-3726. PMID: 34447992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
61. American Diabetes Association .Addendum. 10.Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jun 16;44(1):125-50. PMID: 33298421. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>
62. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J.* 2021 Jul 7;42(26):2565-2573. PMID: 33197271. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa777>
63. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424. PMID: 32865377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
64. Zannad F, Ferreira JP , Pocock SJ , Anker SD , Butler J , Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):819-829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
65. Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, et al. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1085-1093. PMID: 34031968. <https://doi.org/10.1002/ehf.2220>
66. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium- glucose co- transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021Feb 26;107(13):1032-1038. PMID: 33637556. PMCID: PMC8223636. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318060>
67. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:382-390. PMID: 33043620. PMCID: PMC7821162. <https://doi.org/10.1111/dom.14226>
68. Cai RP, Xu YL, Su Q. Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2021 Mar 30;2021:6657380. PMID: 33859839. PMCID: PMC8026320. <https://doi.org/10.1155/2021/6657380>
69. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, Bennett TD, Chute CG, Haendel MA, et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1564-1572. PMID: 34135013. PMCID: PMC8323175. <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>

70. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1546-1552. PMID: 32366578. PMCID: PMC7305014. <https://doi.org/10.2337/dc19-2251>
71. Verma S, McGuire DK, Bain SC, Bhatt DL, Leiter LA, Mazer CD, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2487-2492. PMID: 32744418. PMCID: PMC7754406. <https://doi.org/10.1111/dom.14160>
72. He S, Qian X, Chen Y, Shen X, Zhang B, Chen X, et al. Risk of Death and Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes Treated by Metformin and Nonmetformin Monotherapy: A Real-World Study. *J Diabetes Res*. 2021 Jun 11;2021:1-10. PMID: 34222493. PMCID: PMC8213465. <https://doi.org/10.1155/2021/5534387>
73. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsheba TS, Kovzun OI, et al. Vplyv likuvannya metforminom na riven' GLP-1, NTproBNP ta endotelinu-1 u krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu [The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NTproBNP and endothelin-1 in the blood of patients with type 2 diabetes]. *IEJ*. 2020;16(8):26-31. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882>
74. Matthews DR, Paldonius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208): 1519-1529. PMID: 31542292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
75. Yargin SV. Ranneye naznacheneye insulina pri sakharnom diabete 2-go tipa: plyusy i minusy [Early insulin administration for type 2 diabetes mellitus: pros and cons]. *IEJ*. 2021 May;17(2):169-174. [Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230572>
76. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther*. 2020 Aug;11(8):1645-1666. PMID: 32564335. PMCID: PMC7376805. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>
77. Bhatt AS, Varshney AS, Nekoui M, Moscone A, Cunningham JW, Jering KS, et al. Virtual optimization of guideline-directed medical therapy in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction: the IMPLEMENT-HF pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1191-1201. PMID: 33768599. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2163>
78. Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The Use of β -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(9):101. PMID: 34564119. PMCID: PMC8468030. <https://doi.org/10.3390/jcdd8090101>
79. Schwartz B, Pierce C, Madelaire C, Schou M, Kristensen SL, Gislason GH et al. Long-Term Mortality Associated With Use of Carvedilol Versus Metoprolol in Heart Failure Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study. *J AHA*. 2021 Sep 17;10(18):e021310. PMID: 34533058. PMCID: PMC8649547. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021310>
80. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. PMID: 33029625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>
81. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jun 15;14(7):e000078. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000078>
82. Chourdakis E, Koniari I, Velissaris D, Tsigkas G, Kounis NG, Osman N. Beta-blocker treatment in heart failure patients with atrial fibrillation: challenges and perspectives. *J Geriatr Cardiol*. 2021 May 28;18(5):362-375. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.008>
83. Mazza A, Townsend DM, Torin G, Schiavon L, Camerotto A, Rigatellie G, et al. The role of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction in hypertensive patients with comorbidities: From clinical trials to real-world settings. *Biomed Pharmacother*. 2020 Oct;130(9):110596. PMID: 34321170. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110596>
84. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, Hsu SC, Huang WC, Sue YM, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11:1-10. PMID: 33633282. PMCID: PMC7907094. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84118-8>
85. Januzzi Jr JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-1095. PMID: 31475295. PMCID: PMC6724151. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>

86. Kim HM, Kim KH, Park JS, Oh BH. Beneficial Effect of Left Ventricular Remodeling after Early Change of Sacubitril/Valsartan in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 25;57(5):416. PMID: 33922990. PMCID: PMC8146255. <https://doi.org/10.3390/medicina57050416>
87. Gupta V, Teli V. 1069-P: Effect of Sacubitril/Valsartan Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Elevated NT-proBNB and Preserved Ejection Fraction. *Diabetes*. 2020 Jun; 69(1):1069-P. <https://doi.org/10.2337/db20-1069-P>
88. Jaffuel D, Nogue E, Berdague P, Galinier M, Fournier P, Dupuis M, et al. Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRESTO-SAS study. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):2513-2526. PMID: 34102018. PMCID: PMC8318447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13455>
89. Fu S, Xu Z, Lin B, Chen J, Huang Q, Xu Y, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 21;8:657067. PMID: 34235161. PMCID: PMC8255468. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657067>
90. Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 5;36:100933. PMID: 34308311. PMCID: PMC8257984. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100933>
91. Volpe M, Patrono C. The value of sotagliflozin in patients with diabetes and heart failure detracted by an unexpected ending. *Eur Heart J*. 2021 Apr 14;42(15):1458-1459. PMID: 33704413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab136>
92. Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021 Jul 7;42(26):2574-2576. PMID: 33200189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>
93. Kim HMK, Hwang IC, Wonsuk Choi W, Yoon YE, Cho GY. Combined effects of ARNI and SGLT2 inhibitors in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Sci Rep*. 2021 Nov 16;11(1):22342. PMID: 34785723. PMCID: PMC8595580. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01759-5>
94. Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, et al for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1894-1897. PMID: 34183431. PMCID: PMC8385469. <https://doi.org/10.2337/dc21-0300>
95. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128. PMID: 33200892. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
96. Januzzi JL, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep;78(13):1321-1332. PMID: 34556318. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.046>
97. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2020 Apr;42(13):1203-1212. PMID: 33420498. PMCID: PMC8014525. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
98. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(11):1381-1392. PMID: 33736819. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>
99. Zannad F, Cowie MR. Circulation. VERTIS-CV More Evidence That Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Brings Rapid and Sustained Heart Failure Benefit. *Circulation*. 2020;142(23):2216-2218. PMID: 33284652. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050512>
100. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; 383:1425-1435. PMID: 32966714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
101. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306. PMID: 30990260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
102. Szarek M, Bhatt DL, Steg G, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021 Aug;174(8):1065-1072. PMID: 34152828. <https://doi.org/10.7326/M21-0651>
103. Ding Nguyen. 57th EASD: Sotagliflozin for Type 2 Diabetes. *Diabetes In Control*. 2021 Nov 6. Available from: <https://www.diabetesincontrol.com/57th-easd-sotagliflozin-for-type-2-diabetes/>

104. Avgerinos I, Karagiannis T, Kakotrichi P, Michailidis T, Liakos A, Matthews DR, et al. Sotagliflozin for patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Sept 20;24(1):106-114. PMID: 34545668. <https://doi.org/10.1111/dom.14555>
105. Bertram P, Deepak LB. Does SGLT1 Inhibition Add Benefit to SGLT2 Inhibition in Type 2 Diabetes? *Circulation.* 2021 Jul 6;144(1):4-6. PMID: 33887961. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054442>
106. Ferreira JP, Eschalier R, Duarte K, Damman K, Gustafsson F, Schou M, et al. Reduced Diuretic Dose in Patients Treated With Eplerenone. *Circ Heart Fail.* 2020 May;13(5):e006597. PMID: 32354280. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006597>
107. Brandt-Jacobsen NH, Madsen PL, Johansen ML, Rasmussen JJ, Forman JL, Holm MR, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Improves Cardiac Structure in Type 2 Diabetes: Data From the MIRAD Trial. *JACC Heart Fail.* 2021 Aug;9(8):550-558. PMID: 34325885. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.02.016>
108. Brandt-Jacobsen NH, Johansen ML, Rasmussen J, Forman JL, Holm MR, Faber J, et al. Effect of high-dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Data from the MIRAD trial. *Diabetes Metab.* 2021 Jul;47(4):101190. PMID: 32919068. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.08.005>
109. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2105-14. PMID: 27130705. PMCID: PMC4946749. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>
110. Liuzzo G, Volpe M. FIGARO-DKD adds new evidence to the cardiovascular benefits of finerenone across the spectrum of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2021 Oct 18; ehab725. PMID: 34905601. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab725>
111. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure. The RECEDE-CHF Trial. *Circulation.* 2020 Nov;142(18):1713-1724. PMID: 32865004. PMCID: PMC7594536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048739>
112. Pohar R, MacDougall D. *Combination Use of Ivabradine with Sacubitril/Valsartan: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Feb 13. CADTH Rapid Response Reports. PMID: 33074620 Bookshelf ID: NBK562925
113. Lee YH, Lin PL, Chiou WR, Huang JL, Lin WY, Liao CT, et al. Combination of ivabradine and sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure.* 2021 April;8(2):1204-1215. PMID: 33410280. PMCID: PMC8006660. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13182>
114. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, Edelmann F, Refsgaard J, Bocchi E et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event/Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jun 1;6(6):706-712. PMID: 33185650. PMCID: PMC7666431. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6455>
115. Felker GM, Solomon SD, McMurray JJV, Cleland JGF, Abbasi SA, Malik FI, et al. Effects of Omecamtiv Mecarbil on Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure. Results From the COSMIC-HF Study. *Circ Heart Fail.* 2020 Nov 12;13(12):e007814. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007814>
116. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384:105-116. PMID: 33185990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
117. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(1):15-33. PMID: 33298413. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

UDC 616.12 - 008.46 - 085:616.379 — 008.64

Modern Approaches to Treatment of Chronic Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Gorb Yu. G., Serik S. A., Tkachenko O. V., Ryabukha V. V.

Abstract. The issues of epidemiology, pathophysiology and basic principles of treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are considered. Attention is paid to both means of glycemic correction and treatment of chronic heart failure directly, taking into account the effectiveness, cardiovascular safety of drugs, as well as their impact on the course and prognosis of chronic heart failure. The results of randomized clinical trials to study the effectiveness of various groups of drugs for the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are presented. It is indicated that the overall goal of the treatment of type 2 diabetes mellitus is to achieve and maintain glycemic control, as well as to reduce the risk of long-term complications, in particular chronic heart failure. The goal of chronic heart failure treatment is to improve the clinical condition and quality of life of patients, to reduce the frequency of hospitalizations and

mortality. The appointment of some groups of hypoglycemic drugs has a neutral or negative effect on the course and prognosis of chronic heart failure, so their use is limited or not recommended in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. The emphasis is on those classes of drugs that have demonstrated significant advantages in influencing the morbidity and mortality associated with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus in comparison with other drugs, namely, inhibitors of the sodium-dependent glucose cotransporter type 2 and angiotensin receptor inhibitors II and neprilisin (sacubitril / valsartan). Experts call such classes of drugs as sodium-dependent glucose cotransporter type 2, angiotensin receptor inhibitors II and neprilisin, mineralocorticoid receptor antagonists and beta-blockers as the «Fantastic Four», given the significant positive effect of their combined use on the course and prognosis of chronic heart failure. Modern approaches to the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are based on the updated guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, as well as on the recommendations of the American Diabetes Association for the classification, prevention and treatment of heart failure in patients with diabetes.

Conclusion. The most important achievements in recent years, which have significantly improved the treatment outcomes of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus, include: the development of new classes of drugs; conducting large-scale randomized clinical trials that demonstrated the benefits of certain groups of drugs in terms of their impact on the development, course and prognosis of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus, and updated comprehensive and balanced therapy for these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, treatment.

ORCID and contributionship:

Yuri G. Gorb : 0000-0002-9352-5871 ^{A,B,D}

Sergiy A. Serik : 0000-0001-6257-3566 ^{E,F}

Olga V. Tkachenko : 0000-0002-6042-5559 ^{A,B}

Vladislav V. Ryabukha : 0000-0002-1850-1845 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga V. Tkachenko

GI “L.T.Malaya Therapy National Institute NAMSU”,
Coronary Heart Disease and Metabolic Disorders Department
2A, Liubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +38066 783 02 59, e-mail: Alisa33@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.12.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування