



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 616.462: 616.12 -008.6 -085

Ташкенбаева Наргиза Фархадовна

к.м.н., зав. о тделением реабилитации

ГУ РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Тригулова Раиса Хусановна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ИБС

ГУ РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Халикова Азиза Ойбековна

Магистр ТМА Ташкент, Узбекистан

Мухтарова Шахноза Шокиржоновна

Ассистент кафедры эндокринологии ТашПМИ

Ташкент, Узбекистан

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ САКУБУТРИ/ВАЛСАРТАНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

For citation: Tashkenbaeva N.F., Trigulova R.Kh., Khalikova A.O., Mukhtarova Sh.Sh. Mechanisms of formation of heart dysfunction and the application of sakubutri/valsartan in diabetes mellitus. Journal of cardiorespiratory research. 2021, vol 2., issue 2, pp 34-38.



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2021-2-5>

АННОТАЦИЯ

Частота встречаемости сахарного диабета (СД) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) составляет около 40%, независимо от уровня нарушения фракции выброса (ФВ). Но, кроме этого, СД считается сильным независимым фактором риска прогрессирования СН как при сохраненной, так и при сниженной ФВ и как правило связан с неблагоприятным прогнозом. Способность ингибиторов неприлизина повышать уровни биологически активных натрийуретических пептидов сделала их потенциальным терапевтическим подходом при лечении СН. Применение сакубитрила/валсартана у пациентов СН с СД продолжает изучаться.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сахарный диабет, фракция выброса, сакубитрил/валсартан

Tashkenbaeva Nargiza Farkhadovna

Candidate of Medical Sciences, Head. department of rehabilitation

RSSPMCC, Tashkent, Uzbekistan

Trigulova Raisa Khusainovna

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the IHD Laboratory

RSSPMCC, Tashkent, Uzbekistan

Khalikova Aziza Oybekovna

Mag i ster of TMA Tashkent, Uzbekistan

Mukhtarova Shakhnoza Shokirzhonovna

Assistant of the Department of Endocrinology, TashPMI

Tashkent, Uzbekistan

MECHANISMS OF FORMATION OF HEART DYSFUNCTION AND THE APPLICATION OF SAKUBUTRI/VALSARTAN IN DIABETES MELLITUS

ANNOTATION

The incidence of diabetes mellitus (DM) in patients with heart failure (HF) is about 40%, regardless of the level of ejection fraction (EF) impairment. But, in addition, diabetes is considered a strong independent risk factor for the progression of heart failure with both preserved and reduced EF and is usually associated with a poor prognosis. The ability of neprilisin inhibitors to increase levels of biologically active natriuretic peptides has made them a potential therapeutic approach in the treatment of HF. The use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with diabetes continues to be studied.

Key words: heart failure, diabetes mellitus, ejection fraction, sacubitril/valsartan

Tashkenbaeva Nargiza Farxadovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, mudiri. rehabilitatsiya bo'limi

DK RIKIATM, Toshkent, O'zbekiston

Trigulova Raisa Xusainovna

Tibbiyot fanlari doktori, IHD laboratoriyasining etakchi ilmiy xodimi

DK RIKIATM, Toshkent, O'zbekiston

Xoliqova Aziza Oybekovna

TMA magistri Toshkent, O'zbekiston

Muxtorova Shaxnoza Shokirjonovna

ToshPTI Endokrinologiya kafedrasasi assistenti

Toshkent, O'zbekiston

QANDLI DIABETDA YURAK DISFUNKTSIYASINI SHAKLLANTIRISH VA SAKUBUTRI/VALSARTANNI QO'LLASH MEXANIZMLARI

ANNOTATSIYA

Yurak yetishmovchiligi (YuYe) bo'lgan bemorlarda qandli diabet (QD) bilan kasallanish darajasi, yurakning otish fraktsiyasining (OF) buzilish darajasidan qat'iy nazar, taxminan 40% ni tashkil qiladi. Ammo, bundan tashqari, diabet saqlanib qolgan va susaygan OF bilan yurak yetishmovchiligining rivojlanishi uchun kuchli mustaqil xavf omili hisoblanadi va odatda yomon prognoz bilan bog'liq. Biologik faol natriuretik peptidlar darajasini oshirish uchun neprilisin inhibitörlerinin qobiliyati ularni YuYe davolashda potensial terapevtik yondashuvga aylantirdi. Sakubitril/valsartanni diabet bilan og'rigan yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda qo'llashni o'rganish davom etmoqda.

Kalit so'zlar: yurak yetishmovchiligi, qandli diabet, yurakning otish fraktsiyasi, sakubitril/valsartan.

У пациентов, страдающих любым, в частности кардиологическим заболеванием, и при отсутствии пока СД, все равно происходят изменения метаболизма глюкозы, и, в частности, в кардиомиоцитах, которые в конечном результате в дальнейшем могут привести к развитию СД с вытекающими отсюда структурными и функциональными нарушениями миокарда, приводящими к формированию сердечной дисфункции. Как протекают эти процессы?

Нарушение метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах сопровождающееся снижением транспорта глюкозы и кальция в сарколлемах приводит к структурным изменениям миофибриллярных сократительных белков. В свою очередь переключение процессов гликолиза и внутримитохондриального окисления пирувата на окисление свободных жирных кислот (СЖК) оказывает негативное влияние на сократительную способность миокарда с развитием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) даже при отсутствии ИБС [1,2].

Если сдвиг перехода использования энергии с процессов гликолиза на окисление СЖК в кардиомиоцитах необходим для обеспечения образования аденозинтрифосфата (АТФ), то для поддержания функции миокарда эта хроническая дезадаптация недостаточно эффективна, и именно она ведет к снижению энергетических резервов, и как следствие, снижению эффективности деятельности миокарда. В результате в связи с тем, что процессы окисления СЖК менее эффективны, чем процессы гликолиза при производстве энергии таким путем возрастает риск развития ишемии и нарушения сократительной способности миокарда. Именно с этой позиции и рассматривается в настоящее время развитие эндотелиальной дисфункции, фиброза миокарда, нарастание окислительного стресса, сопровождающееся активацией ренин-ангиотензинальдостероновой (РААС) и симпатической нервной систем (СНС) [1,2].

Walter J. Paulus с соавторами в своей статье [3] четко проанализировали течение СД у пациентов с сохранной и сниженной фракцией выброса, а также механизмы управляющие ремоделированием миокарда при каждом фенотипе сердечной недостаточности. Т.е. при сохранной ФВ присутствие СД ухудшает функцию левого желудочка за счет увеличения жесткости кардиомиоцитов, тогда как при сниженной ФВ основным миокардиальным эффектом является развитие фиброза.

Сформированная новая парадигма сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса согласно которой сопутствующие заболевания приводят к дисфункции и ремоделированию миокарда через эндотелиальное воспаление коронарных сосудов получила широкое признание. За последнее десятилетие было показано, что структура миокарда, функция кардиомиоцитов и передача сигналов внутри миокарда специфически изменяются при СН с сохраненной ФВ. Поэтому предлагается новая парадигма развития HFrEF, идентифицирующая системное провоспалительное состояние, вызванное сопутствующими заболеваниями, и являющееся причиной структурных и функциональных изменений миокарда [3].

Новая парадигма предполагает следующую последовательность событий в HFrEF. Избыточный вес/ожирение, СД, ХОБЛ, солечувствительная гипертензия вызывают системное провоспалительное состояние сопровождающееся эндотелиальным воспалением коронарных сосудов и снижением биодоступности NO, циклических нуклеотидов и активности

протеинкиназы G (PKG) в кардиомиоцитах. Низкая активность PKG способствует развитию гипертрофии ведущее к увеличению жесткости кардиомиоциты и интерстициальному фиброзу способствующему увеличению диастолической ригидности ЛЖ и развитию сердечной недостаточности.

Новая парадигма HFrEF смещает акцент с избытка постнагрузки ЛЖ на коронарное микрососудистое воспаление, который поддерживается благоприятными отношениями Лапласа при концентрической гипертрофии ЛЖ и всеми сердечными камерами, демонстрирующими сходные ремоделирование и редисфункцию.

Ремоделирование миокарда при HFrEF отличается от сердечной недостаточности со сниженной ФВ, при которой моделирование обусловлено потерей кардиомиоцитов.

Развитии СН при диабетической кардиомиопатии с сохраненной ФВ ЛЖ осуществляется через эндотелиальную дисфункцию коронарных сосудов ведущую к ремоделированию и дисфункции ЛЖ путем снижения биодоступности NO в миокарде и активности протеинкиназы G. Коронарная микрососудистая эндотелиальная дисфункция возникает в результате гипергликемии, липотоксичности и гликирования конечных продуктов Гипергликемия и липотоксичность повышают протеинкиназу C в фибробластах. Развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), застывают кардиомиоциты и как следствие развивается реактивный интерстициальный фиброз. Поражение микрососудов также происходит низкой биодоступности NO и гиперинсулинемии, приводящей к гипертрофии кардиомиоцитов [4].

Развитии СН при диабетической кардиомиопатии со сниженной ФВ ЛЖ можно рассматривать следующим образом.

СД с дилатационной СН со сниженной ФВ ЛЖ сопровождается фенотип гибели клеток кардиомиоцитов способствующий ремоделированию и дисфункции ЛЖ. Гибель кардиомиоцитов происходит в результате окислительного стресса в системе кардиомиоцитов из-за гипоксии тканей, вызванной микрососудистым поражением, в связи с аутоиммунными воспалительными процессами в клетке и прогрессирующим отложением конечных продуктов гликирования в сопровождении с гипергликемией и липотоксичностью. Из-за гибели клеток кардиомиоцитов наблюдается обширный фиброз замещения, который усиливается высоким уровнем протеинкиназы C в фибробластах из-за гипергликемии и липотоксичности [4].

Но существует системная взаимозависимость между наличием СН и СД 2 типа. При СН нейроэндокринная активация изменяет гемодинамику и метаболизм, предрасполагающие к развитию СД через резистентность к инсулину. При СД гипергликемия вызывает макро- и микрососудистую дисфункцию, а развитие ишемии и/или ИМ ведет в сторону формирования систолической дисфункции (HFrEF), а при отсутствии ишемии развития диастолической дисфункции (HFrEF), с преобладанием сочетание жесткости сосудов и формированием фиброза. Ключевым системным фактором способствующим течению этих процессов является воспаление. Это особенно характерно для пациентов с сохраненной ФВ (HFrEF), доля которых составляет 50% больных с СН, и для которых до сих пор не существует стандартизированной терапии рекомендованной международными экспертами. И многие новые перспективные препараты применяемые у больных хронической СН с фракцией выброса <40%, так и не смогли улучшить остаточную заболеваемость и смертность [5].

Кроме того, усугубление течения СН у больных с СД происходит и в результате приема некоторых противодиабетических препаратов, использование которых повышает риск смертности и госпитализаций по поводу СН как у лиц с СН, так и без нее. [7] Эти эффекты часто бывают связаны как с фармакологическим сахароснижающим действием (класс-эффектом) препарата, так и развитием состояния гипогликемии влекущим за собой негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Использование же новых классов препаратов осуществляет не только мягкий контроль гликемического профиля, но и значимо снижает смертность, заболеваемость и риск развития СН у пациентов с СД 2 с доказанным сердечно-сосудистым заболеванием [8].

Одним из определяющих признаков сердечной недостаточности (СН) является нейрогормональная активация. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система (СНС) вызывают сужение сосудов и задержку жидкости и, в ответ, секреция натрийуретических пептидов (НП) из перегруженного объемом и давлением миокарда способствует расширению сосудов и диурезу. Ингибирование РААС ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) было краеугольным камнем лечения сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса (HFrEF), но до недавнего времени было неясно, как положительные эффекты НП могут быть увеличены у пациентов с сердечной недостаточностью. В некоторой степени эти две системы противодействуют друг другу, при этом РААС и СНС имеют тенденцию вызывать сужение сосудов и задержку жидкости, а система НП вызывает вазодилатацию и диурез. Причем высокая активность РААС, СНС и повышенные уровни НП встречается при различных фенотипах ФВ. Величайшим успехом современной медицины является создание класса препаратов блокирующих РААС. Сакубитрил-валсартан - это «первый в своем классе» ингибитор неприлизина рецепторов ангиотензина (ИНРА), сочетающий ингибитор неприлизина - сакубитрил, с валсартаном - блокатором рецепторов ангиотензина, который был разработан для получения преимущества от комбинации неприлизина и сартана для минимизации риска ангионевротического отека, ограничивающего комбинацию неприлизина с и -АПФ. Сакубитрил представляет собой пролекарство, которое ингибирует неприлизин через активный метаболит LBQ657, что приводит к повышению уровней эндогенных вазоактивных пептидов, таких как ПНУП, мозговой натрийуретический пептид (МНУП), натрийуретический пептид С-типа (НУП-С) и адреномедуллин. Валсартан - противодействует индуцированной ангиотензином I вазоконстрикции, а также выбросу альдостерона, катехоламинов и аргинина. ARNI сакубитрил/валсартан был одобрен в 2015 году FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения хронической сердечной недостаточности и сердечной недостаточности. Полученное одобрение было подтверждено положительными результатами исследования фазы 3 «Проспективное сравнение ОРНИ с ИАПФ для определения влияния на общую смертность и заболеваемость сердечной недостаточностью» (PARADIGM-HF) [9].

Исследование PARADIGM-HF представляло собой многоцентровое двойное слепое контролируемое исследование III фазы, в котором было рандомизировано 8442 пациента в возрасте не менее 18 лет с ФК ХСН II, III, IV (NYHA), с ФВ $\leq 35\%$, и МНУП не менее 150 пг/мл (или ≥ 100 пг/мл) или повышенный уровень N-концевого про-НУП ≥ 600 пг/мл госпитализированных либо в группу сакубитрила/валсартана, либо в группу эналаприла [9].

В общей сложности 558 (13,3%) в группе сакубитрила/валсартана и 693 (16,5%) пациента в группе эналаприла умерли от сердечно-сосудистых причин (ОР, 0,80; 95% ДИ 0,71–0,89; $P < 0,001$). Большинство этих смертей от сердечно-сосудистых заболеваний были вызваны внезапной смертью и смертями от обострения сердечной недостаточности

[10]. Сакубитрил/валсартан также снижал риск госпитализаций на 21% ($P < 0,001$), и пациенты с меньшей вероятностью нуждались в отделениях интенсивной терапии (768 против 879; снижение частоты случаев на 18%, $P = 0,005$), внутривенном введении инотропных препаратов (31 % снижения ОР, $P < 0,001$), имплантации устройств (снижение ОР на 22%, $P = 0,07$) и вероятность снижения повторной госпитализации по поводу СН на 29% по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл ($p = 0,001$) [11]. По данным опросника по кардиомиопатии через 8 месяцев терапии наблюдалось улучшение симптомов у пациентов получавших сакубитрил/валсартан по сравнению с эналаприлом (с разницей между группами 1,64 балла; ДИ 95% от 0,63 до 2,65; $p = 0,001$). В то же время в группе сакубитрила/валсартана была более высокая доля пациентов с гипотонией (14% vs 9,2%, $p < 0,001$) и несерьезным ангионевротическим отеком (19 против 10), но с меньшей частотой почечной недостаточности ($p = 0,007$), гиперкалиемией (4,3% vs 5,6%, $p = 0,007$) и кашлем (11,3% vs 14,3%, $p < 0,001$).

Эти впечатляющие результаты также привели к тому, что Американский колледж кардиологии (ACC), Американская кардиологическая ассоциация (AHA) и Американское общество сердечной недостаточности (HFSA) обновили свои рекомендации по лечению сердечной недостаточности в 2016 году, включив терапию ОРНИ для пациентов с HFrEF II – III стадии по NYHA в качестве замены и-АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина. В руководстве дополнительно указано, что ARNI не следует использовать в течение 36 часов после применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и не следует назначать пациентам с ангионевротическим отеком в анамнезе [12].

Механизм, с помощью которого сакубитрил/валсартан снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, полностью не изучен. Однако была выдвинута гипотеза, что ингибирование неприлизина может снизить риск фатальных желудочковых аритмий (которые являются частой причиной внезапной сердечной смерти) за счет уменьшения фиброза миокарда и гипертрофии желудочков или ослабления прогрессирующего ремоделирования желудочков [10]. Продолжают появляться новые данные, свидетельствующие о том, что положительные эффекты этой терапии связаны с позитивными изменениями патогенеза сердечной недостаточности. Данное предположение высказано в связи с тем, что при анализе фармакодинамики сакубитрил/валсартана у пациентов со HFrEF уровни альдостерона, эндотелина-1 и N-концевого проНУП в плазме крови были значительно снижены уже к 21 дню лечения ($P < 0,05$), что позволяет предполагать о ранней гемодинамической стабилизации параметров [13].

Сакубитрил/валсартан и сахарный диабет. Апостериорный анализ исследования PARADIGM-HF показал, что сакубитрил/валсартан снижал уровень HbA1C на 0,26% в течение первого года наблюдения, по сравнению со снижением на 0,16% при применении эналаприла ($p = 0,0023$) [14]. Кроме того, на 29% меньше пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом, начинали терапию инсулином для достижения гликемического контроля (7% vs 10% пациентов, ОР 0,71, 95% ДИ: 0,56–0,90; $p = 0,0052$). Эти результаты предполагают дополнительное преимущество сакубитрила/валсартана у пациентов с HFrEF, многие из которых могут иметь СД 2 как сопутствующую патологию [14].

Цель исследования – оценка изменений гемодинамических и биохимических параметров в зависимости от степени увеличения ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 (СД 2) на фоне приема сакубитрил/валсартана.

Материал и методы. В ГУ РСНПМЦК МЗ РУз проведено длительное пилотное исследование в которое методом рандомизации были включены 42 пациента с ИБС с сердечной недостаточностью сос сниженной фракцией выброса (СНснФВ) $\leq 40\%$, из них с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа – (n- 22), диагностированным по критериям рекомендованным ВОЗ (1999). Средний возраст больных составил $62,81 \pm 11,29$

года. Всем больным проводилось определение гликемии натощак (ГН), постпрандиальной гликемии (ПГ), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калия в крови.

С помощью ЭхоКГ определяли фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечно-диастолический (КДР), конечно-диастолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объем (КСО), толщину задне стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу.

Пациентов ранее получавших блокаторы РААС на 3-4 суток наблюдения переводили на прием сакубитрил/валсартан путем титрации дозы с 24/26 до 102,8/97,2 мг/сут. Базовая терапия включала в себя: антиагреганты, нитраты, блокаторы бета-адренорецепторов, статины, диуретики, сахарснижающие препараты. Оценку Эхо КГ параметров проводили до назначения сакубитрила/валсартана и через 8-10 месяцев после оптимальной коррекции дозы. Положительным эффектом считалось увеличение ФВ ЛЖ $\geq 5\%$.

Результаты. В зависимости от гемодинамической эффективности и наличия СД 2 пациенты были определены в подгруппы: Δ ФВ 0-5%; n=22 и Δ ФВ 6%-выше; n=20. Степень выраженности отрицательного хронотропного эффекта определялась в группе пациентов с СД 2 с большей степенью достоверности в подгруппе больных с Δ ФВ $\geq 6\%$ на 17,25 \pm 6,66 уд/мин ($t=2,89$; $P=0,005$) на фоне приема бета-адреноблокаторов. С выраженной статистической достоверностью показан инотропный эффект со снижением САД в общей группе у пациентов с Δ ФВ 0-5% ($t=2,21$; $P=0,02$), обусловленной в большей степени группой пациентов с СД 2 ($t=2,10$; $P=0,03$), на фоне сакубитрил/валсартана. Межгрупповые различия по показателям систолической функции сердца на всех этапах наблюдения оказались статистически недостоверными.

Динамика прироста ФВ ЛЖ в общей группе с Δ ФВ 0-5% составила 2,29 \pm 0,7% VS Δ ФВ $\geq 6\%$ 7,4 \pm 2,06% ($t=6,078$; $P=0,0001$). У больных без СД 2 ФВ возросла в 3,24 раза больше, чем у больных с СД 2 и составила 4,09 \pm 0,34 % VS с СД 2 1,26 \pm 3,10 % соответственно ($t=2,677$; $P=0,01$). ФВ ЛЖ у больных с СД 2 в группе с Δ ФВ $\geq 6\%$ в начале наблюдения была в 1,15 раза ниже, чем в группе с Δ ФВ 0-5%.

На фоне лечения сакубитрил/валсартаном ФВ ЛЖ возросла в 1,38 раза ($t=2,52$; $P=0,08$), VS с СД 2 с Δ ФВ 0-5% ($t=4,12$;

$P=0,0001$). Прирост ФВ ЛЖ в группе больных с СД 2 с Δ ФВ $\geq 6\%$ VS без СД 2 сопровождался недостаточной статистической мощностью ($t=1,511$; $P=0,109$).

Средние величины ГН в начале и на втором этапе наблюдения у больных группы с СД 2 7,55 \pm 2,09 ммоль/л и 7,67 \pm 2,96 ммоль/л ($t=0,15$; $P=0,878$), и без СД 2 5,09 \pm 0,81 ммоль/л 5,18 \pm 0,8 ммоль/л ($t=0,35$; $P=0,762$) статистически между собой не различались. Средние величины уровня калия в исходном состоянии были ниже у больных без СД 2 (4,54 \pm 0,94 ммоль/л против 4,42 \pm 0,6 ммоль/л больных с СД 2 ($t=-0,486$; $P=0,66$).

На этапе наблюдения отмечалось снижение калия в общей группе (с 4,48 \pm 0,79 ммоль/л до уровня 4,11 \pm 0,56 ммоль/л; $t=2,52$; $P=0,03$). Достигнутый эффект полностью определялся за счет группы больных без СД 2 величины показателя у которых составили 4,42 \pm 0,6 ммоль/л и 3,98 \pm 0,4 ммоль/л ($t=2,52$; $P=0,03$).

У больных с СД 2 изменения оказались невыраженными составив на этапе наблюдения 4,54 \pm 0,94 ммоль/л и 4,22 \pm 0,67 ммоль/л (по отношению к исходному состоянию $t=1,31$; $P=0,138$).

Согласно анализу данных липидного спектра в зависимости от СД 2 ни на одном из этапов наблюдения межгрупповой разницы в средних величинах показателя обнаружено не было: минимальные значения P для всех этапов наблюдения оказались не ниже 0,16. Аналогичные изменения наблюдались по отношению к рСКФ: $P=0,516$

Выводы.

1. На фоне базисной терапии с добавлением сакубитрил/валсартана регистрируется отрицательный хронотропный и гипотензивный эффект не зависимо от Δ ФВ, но с большей выраженностью у больных с СД 2.

2. При исходно одинаковом уровне параметра ФВ на фоне приема сакубитрил/валсартана наблюдается различная Δ его прироста со статистически большей достоверностью у больных без СД 2 в группе с Δ ФВ $< 5\%$, а в группе с Δ ФВ $\geq 6\%$ с недостаточной статистической мощностью ($t=1,511$; $P=0,109$) независимо от наличия СД 2.

3. Со стороны параметров углеводного и липидного обмена ни на одном этапе наблюдения статистически достоверной межгрупповой разницы в средних величинах показателя обнаружено не было, кроме снижения показателя содержания калия в крови у больных без сопутствующего СД 2.

Список литературы/Iqtiboslar/References

- Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GM et al. Optimization of cardiac metabolism in heart failure. *Curr Pharm Des.* 2011;17(35):3846–53. doi: 10.2174/138161211798357773
- Rosano GM, Fini M, Caminiti G, Barbaro G. Cardiac metabolism in myocardial ischemia. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2551–62. DOI: 10.2174/138161208786071317
- Walter J, Paulus MD, PhD Elisa Dal Canto MD. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *ACC: Heart Failure.* Volume 6, Issue 1, January 2018, Pages 1-7. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.012.
- Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718–1727, 1718–1727c doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
- Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet* 2015 Feb;3(2):105-13. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* 2014 Sep;1(1):4-25. DOI: 10.1002/ehf2.12005
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
- Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990–1997. doi:10.1093/eurheartj/ehv186
- Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015; 131 (1): 54–61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476–1488. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011

13. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther.* 2016;34(4):191–198. doi:10.1111/1755-5922.12183
14. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2017;5(5):333–340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6