

А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Е.В. ДОСКИНА, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ОБОБЩЕННЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

В статье рассматривается обобщенный российский опыт лечения пациентов с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Показана роль препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза сахарного диабета в лечении пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Указана роль таурина как оптимального дополнения к сахароснижающей терапии у данной группы пациентов.

Ключевые слова:

сахарный диабет
сердечная недостаточность
лечение
таурин

Согласно данным International Diabetes Federation (IDF atlas 7th edition) [1], количество зарегистрированных больных сахарным диабетом (СД) составляет 415 млн человек, а, по прогнозам медицинских аналитиков, к 2040 г. эта цифра увеличится до 642 млн. Сахарный диабет – это одна из важных социально-экономических проблем во всем мире из-за его распространенности и тяжелых последствий. СД является одной из десяти главных причин смертности (рис. 1).

Пациенты с верифицированным диагнозом *сахарный диабет* умирают на 5–10 лет раньше, чем люди без СД. Это в большей степени связано с сосудистыми осложнениями. Они встречаются в 70–80% случаев, а при длительном стаже СД – даже в 100% [2].

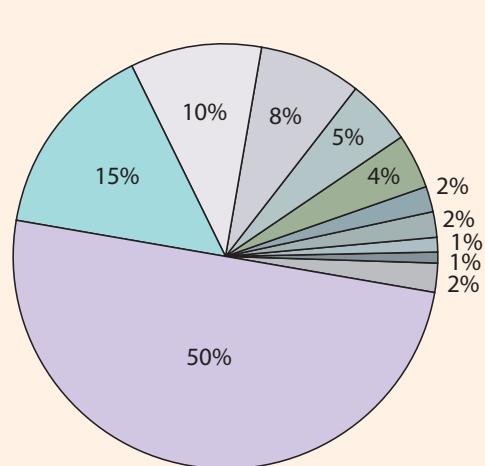
В клинической практике сочетание СД и сердечной недостаточности (СН) наблюдается достаточно часто. Это было подтверждено данными Фремингемского исследования. Риск развития сердечной недостаточности при сахарном диабете у мужчин 45–74 лет увеличивался в 2 раза, а у женщин той же возрастной группы – в 5 раз по сравнению с лицами без диабета. Более выраженное негативное влияние гипергликемии отмечается при манифестации СД 2 в молодом возрасте. Так, у мужчин моложе 65 лет сердечная недостаточность развивалась в 4 раза, а у женщин той же возрастной группы в 8 раз чаще, чем у мужчин и женщин без диабета [3]. Если у людей без сопутствующего сахарного диабета сердечная недостаточность выявляется в 3% случаев, то у больных СД распространенность СН увеличивается до 10–15% [4]. Анализ больших клинических исследований, посвящен-

ных применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных с застойной сердечной недостаточностью, свидетельствует о частом сочетании сахарного диабета и недостаточности кровообращения. Пропорция больных сахарным диабетом среди лиц с застойной сердечной недостаточностью в исследовании CONSENSUS составляла 23% [5], в исследовании SOLVD – 25% [6], а в исследовании V-HeFT II – 20% [7]. Аналогичная ситуация наблюдалась в исследовании ATLAS [8] – 20% от всех обследованных больных с застойной сердечной недостаточностью.

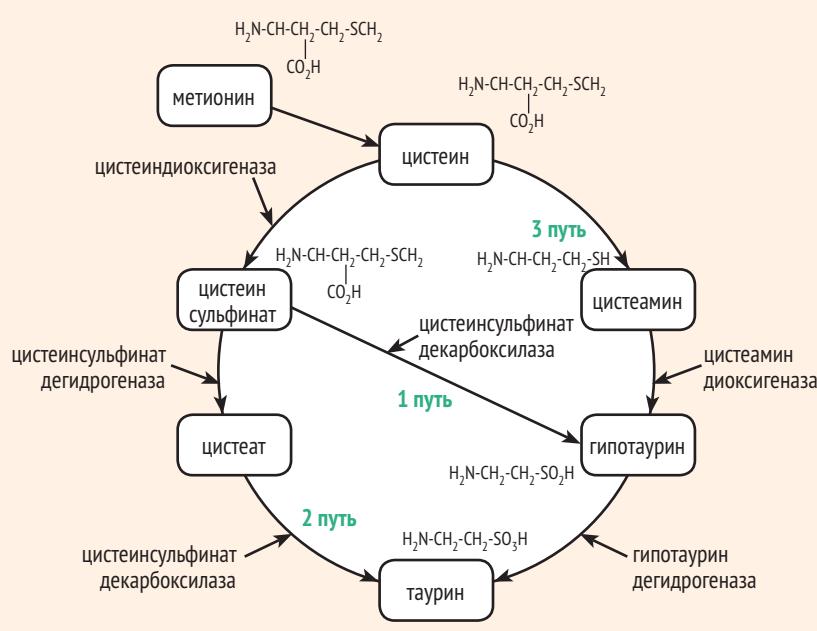
Сахарный диабет не только является независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности, но и существенно ухудшает прогноз. Как свидетельствуют результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT и др., у больных СД по сравнению с пациентами без него резко увеличиваются частота повторных госпитализаций и летальность как при клинически явной, так и при бессимптомной сердечной недостаточности [9–11]. С другой стороны, сердечная недостаточность приводит к значительному повышению летальности больных СД. По результатам исследования DIABHYCAR ежегодная смертность пациентов с СД, у которых развилась СН, была в 12 раз выше, чем у больных СД без сердечной недостаточности (соответственно 36,4 и 3,2%) [12]. В Американском когортном исследовании, включавшем 151 738 больных диабетом старше 65 лет, при развитии сердечной недостаточности 5-летняя выживаемость пациентов с сочетанием патологий СД и СН составила 12,5%, тогда как у пациентов с СД без сердечной недостаточности – 80% [13]. Таким образом, актуальным является поиск не только новых средств, но и комбинаций лекарственных препаратов для лечения пациентов с данными сочетаниями патологических состояний, находящихся на разных этапах развития заболеваний. Мы проанализировали результаты нескольких работ, проведенных в России (табл. 1); помимо групп-

Рисунок 1. Причины смертности населения РФ в 2014 г.

1	Болезни системы кровообращения (в т. ч. инфаркт)	963 440	50%
2	Новообразования, опухоли (в т. ч. рак)	295 361	15%
3	Внешние причины смертности (в т. ч. убийства, самоубийства, ДТП, несчастные случаи)	188 983	10%
4	Симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявленные при лабораторных и клинических исследованиях, не классифицированные в других рубриках (в т. ч. старость)	150 764	8%
5	Болезни органов пищеварения (в т. ч. язвы)	98 237	5%
6	Болезни органов дыхания (в т. ч. пневмония)	79 007	4%
7	Болезни нервной системы	38 923	2%
8	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (в т. ч. туберкулез, гепатит, ВИЧ)	32 930	2%
9	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (в т. ч. сахарный диабет)	21 471	1%
10	Болезни мочеполовой системы	14 116	1%
11	Психические расстройства и расстройства поведения (в т. ч. алкоголизм, наркомания, психозы)	10 059	
12	Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	7 611	
13	Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	4 881	
14	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	2 390	
15	Болезни кожи и подкожной клетчатки	2 270	
16	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма	1 515	
17	Осложнения беременности, родов и послеродового периода	212	
18	Болезни уха и сосцевидного отростка	169	
19	Болезни глаза и его придаточного аппарата	8	
Всего умерших		1 912 347	

**Таблица 1. Результаты исследований пациентов с СД и СН (российские данные)**

№ п/п	Авторский коллектив	Место проведения	Цель работы	Библиографическая ссылка
1	Стациенко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А.	Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО	Изучение влияния таурина в составе базисной терапии ХСН и СД 2 на тяжесть СН, структурно-функциональные параметры сердца, показатели микроциркуляции, функциональное состояние печени, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмены	Медицинский алфавит. 2015, 4, 1: 5–10
2	Покровская Е.М., Волков Н.А., Васильева И.С., Гордеев И.Г., Павликова Е.П.	ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета и ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы	Изучение влияния терапии таурином на клиническое течение, сократимость миокарда левого желудочка, встречаемость нарушений сердечного ритма, депрессию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза	Поликлиника. 2014, 3: 1–4
3	Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А.	ОмГМА, Омск	Оценка эффективности и переносимости таурина у пациентов с СД 2 и диастолической дисфункцией левого желудочка	Поликлиника. 2015, 1: 58–62
4	Аверин Е.Е.	ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России	Оценка влияния таурина на основные клинические, инструментальные, лабораторные и психологические показатели у пациентов после кардиохирургических вмешательств на этапе реабилитации	Сердечная недостаточность. 2014, 4(85), 15
5	Стациenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M.	Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО и ГУЗ «Клиническая поликлиника №3», Волгоград	Изучение возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и СД 2	Фарматека. 2014, 5: 33–40

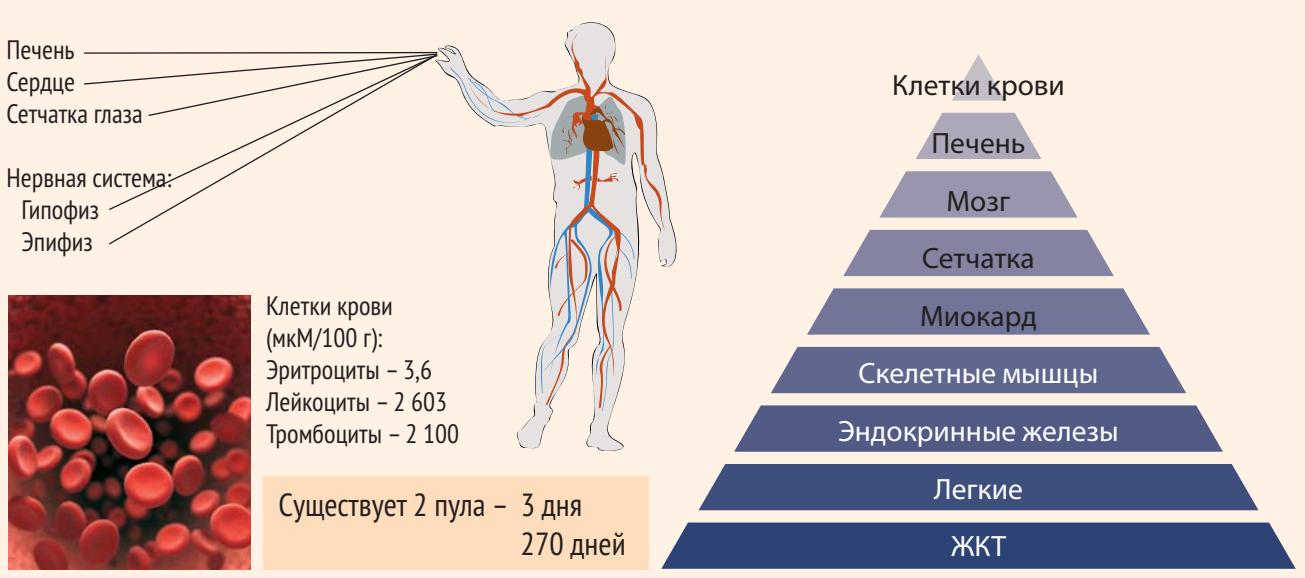
Рисунок 2. Биологические пути синтеза таурина

Примечание. 1 – цистеинсульфинат-декарбоксилазный, 2 – цистеат-декарбоксилазный, 3 – цистеамин-декарбоксилазный

пы пациентов с верифицированным сахарным диабетом и/или сердечной недостаточностью, объединяющим фактором был выбор препарата, действующим веществом которого является таурин (лекарственный препарат Дибикор). Таурин – естественный внутриклеточный метаболит. Он присутствует в организме всех животных и человека. Незначительное количество этого вещества человек может получить с пищей – продуктами животного происхождения (морепродуктами) и в меньшей степе-

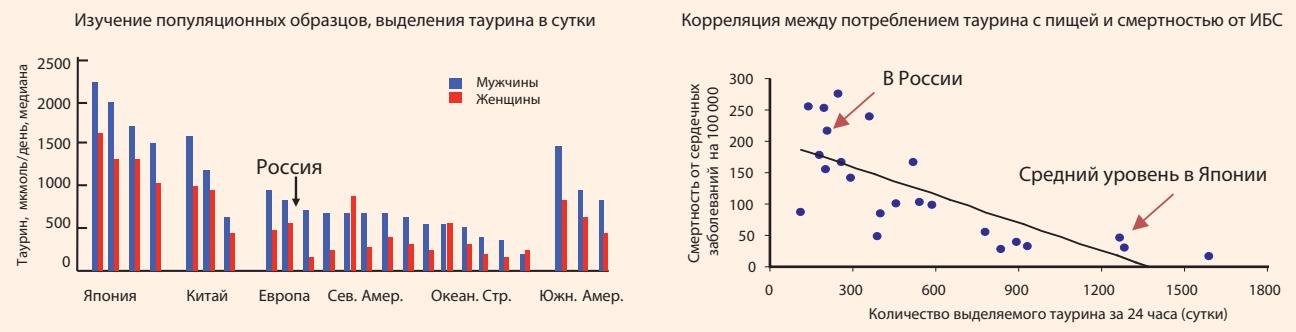
таурин и цистеиновую кислоту в таурин, отражает возможность синтеза таурина у животных. По сравнению с другими животными человек имеет низкую активность цистеинсульфинат ДК.

Таурин находится в организме животных в разных состояниях. В соединении с холевыми кислотами он влияет на желчевыделение, участвует в обмене холестерина, во всасывании жирорастворимых соединений и витаминов. Остальной таурин представлен в свободном, несвязан-

Рисунок 3. Содержание таурина в органах и тканях человека

ни молоком, мясом и т.д.). Наивысшие концентрации таурина выявлены в мясе морских животных. В растительном мире таурин не встречается, исключением являются красные водоросли. Однако полностью восполнить дефицит таурина при помощи продуктов питания невозможно. В настоящее время во всех странах, в т. ч. и в России, применяется синтетический таурин. Он является жизненно необходимой сульфоаминокислотой, являющейся продуктом обмена незаменимой аминокислоты метионина. Существуют три пути синтеза таурина из цистеина (рис. 2) Все три пути требуют участия пиридоксаль-5'-фосфата (П5Ф), коферментной формы витамина B_6 . Недостаточность витамина B_6 ослабляет синтез сульфокислоты. У пациентов с сахарным диабетом под действием ряда факторов отмечается дефицит витамина B_6 . Активность цистеинсульфинат декарбоксилазы (ДК), фермента, который превращает цистеинсульфиновую кислоту в гипо-

Рисунок 4. Изучение популяционных образцов, выделения таурина в сутки и корреляция между потреблением таурина с пищей и смертностью от ИБС



ном виде. Этот таурин участвует во внутриклеточной регуляции осмотического давления, влияет на фосфолипидный состав мембранны и регулирует внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Но оказывается, что не весь таурин, не соединенный с холевыми кислотами, пребывает несвязанным. Некоторое его количество может соединяться с хлором (по происхождению от гипохлорной кислоты, выделяемой нейтрофилами). В этом виде таурин участвует в окислительных реакциях, подобных тем, которые свойственны самой гипохлорной кислоте. Хлортаурин также является окислителем, но не столь агрессивным. Основная функция таурина в соединении с хлором – борьба с инфекцией. Кроме того, хлортаурин уменьшает воспалительный ответ цитокинов через ингибирование IKKappaB-киназы. В норме во многих клетках организма (в лейкоцитах, эритроцитах, печени, сердце, в некоторых отделах мозга, в сетчатке глаз) обнаруживаются высокие внутриклеточные концентрации таурина (рис. 3). В печени таурин присутствует не только в свободном состоянии, но и в соединении с холевыми кислотами. На слайде продемонстрировано, что потеря таурина в любом органе чревата осложнениями. Так, дефицит таурина в сетчатке на 50% ведет к необратимой слепоте, в сердце – к кардиопатии. Известно, что в печени существуют не только таурохолевые кислоты, но и гликохолевые. Но как показывает практика, они не совсем взаимозаменяемые. Именно таурохолевые кислоты увеличивают скорость и объем выделения желчи и уменьшают застойные явления и, соответственно, вероятность образования холестериновых камней.

Дефицит таурина способствует:

- на уровне клеток крови – нарушению реологических свойств; агрегации форменных элементов; снижению иммунитета; нарушению взаимодействия клеток крови с эндотелием;
- в сердце – развитию кардиопатии;
- в сетчатке – прогрессированию ретинопатии;
- в печени – снижению скорости и объема выделения желчи; увеличению холестерина.

Интересны результаты многоцентрового исследования CARDIAC, в котором методом случайной выборки из представителей 61 популяции было выбрано 200 человек (100

мужчин и 100 женщин в возрасте 48–56 лет), продолжительность исследования составила 20 лет (1985–2005).

Помимо антропометрических, общеклинических показателей, исследовалась экскреция натрия, калия, магния, таурина с мочой. Было выявлено, что россияне потребляют таурина в 4–20 раз меньше, чем японцы (рис. 4). Было определено среднее содержание таурина, равное 639,4 ммоль/кр, если человек выделял $\leq 639,4$ ммоль/кр, это свидетельствовало о малом поступлении таурина и возможном его дефиците. Также оценивалась взаимосвязь между потреблением таурина и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 4).

Доказано, что снижение потребления таурина с пищей увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от ИБС [14]. Вышесказанное подтверждает актуальность и целесообразность включения таурина в комплексную терапию у пациентов, больных СД и ИБС. Однако крайне мало исследований, посвященных проблеме

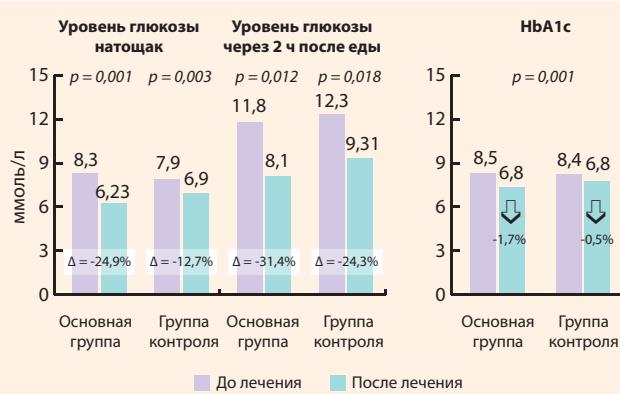
сочетания СД и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в т. ч. хронической сердечной недостаточности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях Г.И. Нечаевой и соавт., М.Е. Стаценко и соавт., Е.Е. Аверина, Е.М. Покровской и соавт. и суммированные в таблице 2, представляют большой интерес и актуальность.

Таблица 2. Основные результаты исследований (роль таурина в терапии СД и заболеваний сердечно-сосудистой системы)

Авторы	Основные результаты	Выводы
Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А.	<p>Отмечены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • положительная динамика показателей субъективного статуса пациентов; • снижение маркеров углеводного обмена и атерогенных фракций липидов; • положительная динамика показателей диастолической функции; • улучшение качества жизни пациентов 	<p>Применение препарата Дибикор на фоне приема сахароснижающих, гиполипидемических, гипотензивных препаратов, соблюдения рекомендаций, касающихся образа жизни (диета, физическая активность), способствует значимому улучшению субъективно оцениваемого клинического статуса пациентов, снижению МТ, улучшению показателей углеводного и липидного обменов, умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процесса реполяризации миокарда и диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата. В группе пациентов с СД 2 и ДД левого желудочка предпочтительно курсовое (16 недель) применение препарата Дибикор с целью позитивного влияния на клинический статус, показатели углеводного и липидного обменов, уровень АД, диастолическую функцию сердца. Ограничения исследования: анализ данных проводился исходя из допущения, что все больные получали предписанное лечение (контроль выполнения рекомендаций – во время устного собеседования при каждом визите); небольшая численность групп; указанные ограничения могут служить основанием для продолжения исследований в данном направлении</p>
Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А.	<p>Результаты исследований согласуются с данными Лосевой Н.В. и Моисеенко Е.Е., в которых таурин продемонстрировал гепатопротекторное действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, ассоциированным с ожирением и СД, в виде положительного влияния на динамику печеночных проб.</p> <p>У пациентов, получавших комбинированную терапию (сахароснижающие препараты и таурин), выявлено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак и HbA1c, а достоверное снижение индекса НОМА свидетельствует о клинически значимом уменьшении ИР.</p> <p>При изучении липидного обмена обнаружено статистически значимое снижение уровня ХСЛПНП и триглицеридов.</p> <p>Благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень триглицеридов и ХСЛПНП являются патогенетически важными</p>	<p>Таурин в составе 4-месячной базисной терапии ХСН и СД 2 достоверно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам и уменьшает ФК ХСН, способствует снижению уровня Nt-проВНР и значительно увеличивает ФВЛЖ.</p> <p>На фоне приема таурина происходит статистически значимое увеличение доли нормоциркулярного ГТМ у больных ХСН и СД 2 за счет уменьшения встречаемости спастического типа.</p> <p>Включение таурина в комплексную терапию больным ХСН и СД 2 оказывает гепатопротективное действие, значительно снижая повышенную активность АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП.</p> <p>16-недельная терапия таурином пациентов ХСН и СД 2 оказывает благоприятные эффекты на углеводный и липидные обмены</p>
Аверин Е.Е.	<p>В группе пациентов с ХСН после КШ, принимавших таурин, прирост показателя «Активность» составил 7,8%, а в группе плацебо – 3,9%. Установлено, что у пациентов с пороками сердца показатель «Активность» как до лечения таурином, так и после был выше на 3,9%, чем в группе больных ИБС. В среднем по группе произошел достоверный рост всех показателей теста САН. У пациентов с ХСН, перенесших КШ, после курса терапии таурином в большей степени происходит прирост показателя «Самочувствие», чем у пациентов после операций по поводу пороков сердца. Также у мужчин наблюдался больший прирост показателя «Самочувствие», чем у женщин. Показатель «Активность» у женщин был выше, чем у мужчин. У пациентов с пороками сердца показатели «Активность» и «Настроение» как до лечения таурином, так и после были выше, чем в группе пациентов с ИБС</p>	<p>В группах пациентов после протезирования клапанов сердца и после КШ, принимавших таурин, достоверно выросла ФВ ЛЖ и уменьшились ИММЛЖ и уровень ТГ. В обеих группах пациентов, принимавших таурин, произошло достоверное улучшение КЖ. По результатам теста САН в группах больных, использовавших в терапии таурин, возрастали показатели самочувствия, активности и настроения</p>

Таблица 2. (окончание)

Авторы	Основные результаты	Выводы
Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М.	<p>Включение таурина в базисную терапию ХСН у больных СД 2 оказалось позитивное влияние на выраженность ДД.</p> <p>Частота выявления ДД II типа у больных ХСН и МС в основной группе снизилась на 28,6% против 25,0% ($p > 0,05$).</p> <p>Число пациентов с нормальной диастолической функцией увеличилось на 10% в 1-й и на 6,7% во 2-й группах. ДД III типа, выявленная при первичном обследовании, не встретилась в обеих группах по окончании 16-недельной терапии. Различия между группами по данному признаку недостоверны.</p> <p>Четырехмесячное лечение таурином пациентов с ХСН и СД 2 сопровождалось более выраженным позитивным изменениями показателей ВРС. В обеих группах у всех больных в начале наблюдения выявлено снижение SDNN менее 50 мс, что является независимым предиктором смерти от прогрессирующей ХСН. На фоне терапии таурином больных ХСН и СД 2 к 16-й неделе наблюдения значение SDNN достоверно увеличилось на 36,8% ($p < 0,05$) против 17,5% в контрольной группе. Различие по конечному результату между группами достоверно. Включение таурина в схему лечения ХСН у больных СД 2 сопровождалось более выраженным снижением процента больных с SDNN < 50 мс: на 7,1% по сравнению с исходными показателями против 5,2% в группе базисной терапии по завершении исследования</p>	<p>Включение таурина в комплексную терапию больным ХСН и СД 2 увеличивает ФВ ЛЖ и на уровне статистической тенденции снижает уровень Nt-proBNP по сравнению с контрольной группой.</p> <p>Терапия таурином у больных ХСН и СД 2 приводит к росту значений SDNN, снижает напряжение регуляторных систем, также достоверно снижает число пациентов с гиперсимптоматикой.</p> <p>Включение таурина в базисную терапию больных ХСН и сопутствующим СД способствует клинически значимому снижению жесткости сосудистой стенки магистральных артерий и достоверно улучшает ее эндотелиальную функцию.</p> <p>На фоне применения таурина происходит статистически значимое увеличение доли нормоциркулярного ГТМ у больных ХСН и СД 2 за счет уменьшения встречаемости спастического типа</p>
Покровская Е.М., Волков Н.А., Васильева И.С., Гордеев И.Г., Павликова Е.П.	<p>По окончании периода наблюдения отмечена тенденция к уменьшению количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза на 27,3% в группе таурина, к увеличению данного показателя на 7,8% – в группе стандартной терапии.</p> <p>В группе больных, получавших препарат таурин, отмечено достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС) на 70,5% в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых была выявлена тенденция к их уменьшению на 18,3%. Применение таурина у пациентов с ХСН и постинфарктным кардиосклерозом приводит к достоверному уменьшению показателя dQT на 20,5% ($p = 0,009$) в сравнении с группой пациентов базисной терапии</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. На фоне 3-месячной терапии таурином в дозе 750 мг/сут у пациентов с ХСН II и III ФК NYHA, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, отмечается достоверное снижение функционального класса ХСН на 45%, а также достоверное улучшение глобальной сократимости миокарда ЛЖ. 2. Применение таурина у пациентов с ХСН II, III ФК NYHA и постинфарктным кардиосклерозом приводит к достоверному уменьшению показателя dQT на 20,5%. 3. Применение таурина у больных с ХСН II–III ФК NYHA, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом, позволяет достоверно снизить количество ЖЭС на 70,5%. 4. У пациентов с ХСН II–III ФК NYHA и постинфарктным кардиосклерозом, получавших таурин, зафиксирована тенденция к уменьшению количества наджелудочковых нарушений ритма сердца в отличие от увеличения данного показателя в группе базисной терапии

Рисунок 5. Влияние таурина на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, принимающих метформин, глиметирид

Дибикор применялся в дозе 500 мг 2 раза в сутки

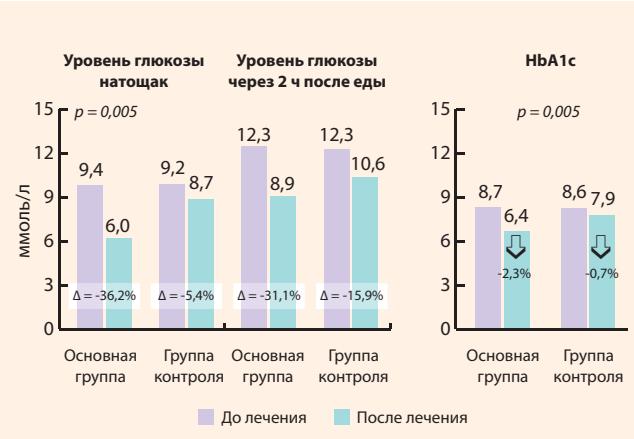
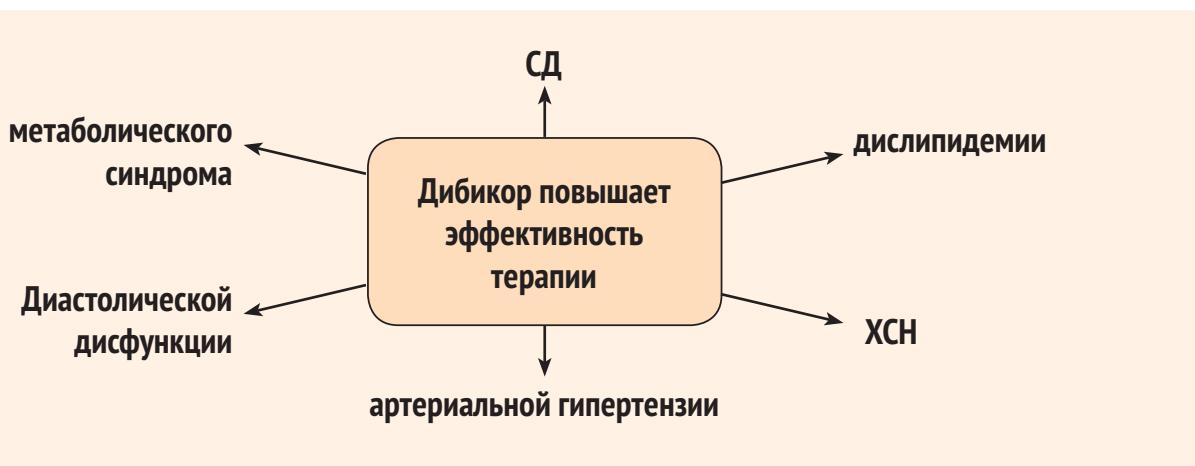
Рисунок 6. Влияние таурина на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, принимающих ПССП: метформин, глибенкламид

Рисунок 7. Роль таурина в лечении пациентов с СД и поражением сердечно-сосудистой системы



Влияние таурина на основные показатели углеводного обмена хорошо изучены. Так, в проведенном исследовании по изучению влияния таурина на основные показатели углеводного обмена отмечена положительная динамика гликемии натощак и постпрандиально, а также HbA1c (рис. 5). Эти данные сопоставимы с результатами других исследований [15] (рис. 6). Таким образом, таурин является оптимальным дополнением в

лечении больных сахарным диабетом с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (рис. 7).

Так, к преимуществам применения таурина относятся:

- возможность комбинировать с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения СД и сочетанной ССП;
- в некоторых случаях возможность снизить дозы сахара-снижающих препаратов;
- высокий профиль безопасности.

Таким образом, ведение пациента с сахарным диабетом и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями должно быть, с одной стороны, индивидуализированным, с другой – комплексным, включающим применение препаратов, обладающих сочетанным влиянием на различные патологические проявления.



В проведенном исследовании по изучению влияния таурина на основные показатели углеводного обмена отмечена положительная динамика гликемии натощак и постпрандиально, а также HbA1c

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Литвинова Л.О., Тонковид О.Б. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн світу та Європейського регіону (до Всесвітнього дня боротьби з цукровим діабетом 14 листопада 2008). *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*, 2008, 3: 93-96.
3. Clark CM, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am. Heart J.*, 1999, 138(5), Pt. 1: S330-S333.
4. Fchtenbusch M, Standl E, Otter W, Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure. *MMW Fortschr. Med.*, 2007, 149(37): 41-44.
5. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1987, 316: 1429-1435.
6. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1991, 325: 293-302.
7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1991, 325: 303-310.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PM et al. on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. Submitted, 1998.
9. From AM, Leibson CL, Bursi F et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am. J. Med.*, 2006, 119(7): 591-599.
10. Kamallesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. *J. Card. Fail.*, 2009, 15(4): 305-309.
11. Masoudi F.A., Inzucchi S.E. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99(4A): 113B-132B.
12. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 855-860.
13. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(3): 699-703.
14. Yamory et al. Taurine and Cardiac study, 2006.
15. Мановицкая А.В. Метаболическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом. *Поликлиника*, 2012, 2/1: 25-28.