

Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы

Цыганкова О. В.^{1,2}, Веретюк В. В.¹

Проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) ежегодно приобретают все большую актуальность в связи с возрастающим распространением сердечно-сосудистых заболеваний, результирующим её развитием, а также воздействием на миокард метаболических факторов, ожирения, лекарственных средств и эндокринных дисфункций. Выделение в синдроме ХСН инструментальных фенотипов с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса (ФВ) позволяет ранжировать доказательную базу и определить группы пациентов с предпочтительными стратегиями медикаментозного вмешательства, направленными на достижение шести целей лечения пациентов с ХСН и, прежде всего, снижения смертности. Результаты исследований последних лет значимо расширили медикаментозный арсенал ведения ХСН с низкой ФВ, представленный на сегодня, по мнению John J. V. McMurray, пятью столпами ("five alive"): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, бета-адренорецепторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. С другой стороны, исключительная разнородность групп пациентов, имеющих ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ, с превалирующим сейчас мнением о необходимости единого терапевтического подхода к лечению пациентов с ХСН с промежуточной и низкой ФВ, отраженным в отечественных и международных рекомендациях, наряду с отсутствием доказанных модифицирующих прогноз лекарственных средств, диктуют необходимость выделения фенотипических кластеров пациентов для адресного подбора стратегии лечения, что и составило предмет интереса настоящего обзора литературы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, фенотип сердечной недостаточности, ожирение, обзор литературы.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь в написании статьи к.м.н., старшему научному сотруднику отдела клинической кардиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Марееву Ю. В.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической медицины филиала ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия.

Цыганкова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0207-7063, Веретюк В. В. — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID: 0000-0002-1530-3106.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oksana_c.nsk@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ХСНСФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, 6МТХ — тест 6 минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — New-York Heart Association/Нью-Йоркская Ассоциация Сердца.

Рукопись получена 31.03.2021

Рецензия получена 12.04.2021

Принята к публикации 16.04.2021



Для цитирования: Цыганкова О. В., Веретюк В. В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436. doi:10.15829/1560-4071-2021-4436

Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives

Tsygankova O. V.^{1,2}, Veretyuk V. V.¹

The problems of heart failure (HF) are becoming increasingly important every year due to the increasing spread of cardiovascular diseases resulting in its development, as well as the impact of metabolic factors, obesity, drugs and endocrine dysfunctions on the myocardium. Isolation of phenotypes with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction in HF allows ranking the evidence base and identifying groups of patients with preferred drug intervention strategies aimed at achieving the six goals of treating HF patients and, above all, reducing mortality. The results of recent studies have significantly expanded the list of tools for management of HF with reduced ejection fraction (EF), presented today, according to John J. V. McMurray,

by five pillars: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers, angiotensin receptor antagonist/nephrilysin inhibitor, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2). On the other hand, the exceptional heterogeneity of patients with HF with preserved and mid-range EF and a prevailing opinion on the need for a unified therapy for patients with HF with mid-range and reduced EF, along with the absence of proven prognosis-modifying drugs, require the identifying phenotypic clusters of patients for targeted selection of a treatment strategy. This was the subject of interest in this literature review.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure phenotype, obesity, literature review.

Tsygankova O.V.* ORCID: 0000-0003-0207-7063, Veretyuk V.V. ORCID: 0000-0002-1530-3106.

Relationships and Activities. The work was partially carried out according to the State Task within the framework of the budget theme No. AAAAA17-117112850280-2.

*Corresponding author: oksana_c.nsk@mail.ru

Acknowledgments. The authors are grateful for the advice in writing the article to the senior researcher of the Department of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow) Yu. V. Mareev, MD.

Received: 31.03.2021 **Revision Received:** 12.04.2021 **Accepted:** 16.04.2021

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

For citation: Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4436

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной и промежуточной фракцией выброса (ФВ) (ХСНпФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет >50% среди всех пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Распространенность этих двух фенотипов прогрессивно растет в связи с ростом заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сопряженным с ним сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также старением населения и действием других повреждающих факторов на миокард. Несмотря на большой удельный вес ХСНпФВ и ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), доказанные терапевтические возможности ведения таких пациентов ограничены. Текущие рекомендации российского, европейского и американских сообществ по ХСН поддерживают лечение основных нозологий [2-4].

Результаты нескольких исследований с “классическими” препаратами и ангиотензиновых рецепторов неприлизина ингибитором (АПНИ) в протоколе PARAGON не продемонстрировали улучшения исходов у пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ ($p=0,059$ для первичной конечной точки) при положительном влиянии на качество жизни, а многообещающий класс ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) в настоящее время активно изучается у этой “неподдающейся” когорты пациентов с ХСН, причем публикация результатов ожидается уже в 2021-2022гг. Таким образом, имеющаяся неоднородность в эффективности терапевтических подходов у пациентов с различными вариантами ХСН послужила предпосылкой создания концепции клинико-инструментальных фенотипических кластеров.

Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ

Разделяя взгляды на необходимость дифференциации пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией, Shah SJ, et al. 2015г при проспективном изучении 397 пациентов с ХСНсФВ на основании проведения иерархического кластерного анализа 67 непрерывных переменных выделили три фенотипы, которые существенно различались по клинико-

лабораторным и эхографическим показателям, а также по клиническим исходам:

1) более молодые пациенты с умеренной диастолической дисфункцией и относительно нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP);

2) тучные пациенты с высокой распространенностью СД 2 типа и синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), у которых наблюдается наихудшее расслабление ЛЖ;

3) пожилые пациенты с выраженной хронической болезнью почек (ХБП), электрическим и миокардиальным ремоделированием, легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка.

Вторая и третья группы характеризовались более высоким риском госпитализаций и смерти [5]. Характеристика прогностических данных для указанных фенотипов ХСНсФВ схематично представлена на рисунке 1.

Пациенты с ХСНпФВ, т.е. имеющие ФВ ЛЖ 40-49%, находятся в группе большего риска будущих сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто не имеет систолической дисфункции [6]. Фактически данный фенотип следует рассматривать как “переходное звено” с потенциалом развития как в сторону улучшения функции ЛЖ, так и в сторону ее ухудшения. Однако в зависимости от клинического сценария развития ХСН, снижение ФВ до промежуточной зоны — 40-49% может развиваться и со старта, например, после перенесенного острого инфаркта миокарда. В ретроспективном когортном исследовании медицинских карт, проведенном Brann A, et al. (2020), тестировалась гипотеза, изменяется ли риск клинических событий у 448 пациентов с ХСНпФВ в течение 3 лет наблюдения в зависимости от того, улучшилась или ухудшилась у них ФВ ЛЖ в течение года до развития ХСНпФВ. Большинство участников были мужчинами — 278 (62,1%), средний возраст (SD) составил 67,4 (9,7) лет. Были выделены три группы в соответствии с динамикой ФВ ЛЖ:

1) увеличение ФВ ЛЖ от исходной, составившей <40%, было отмечено у 35% пациентов. Они были

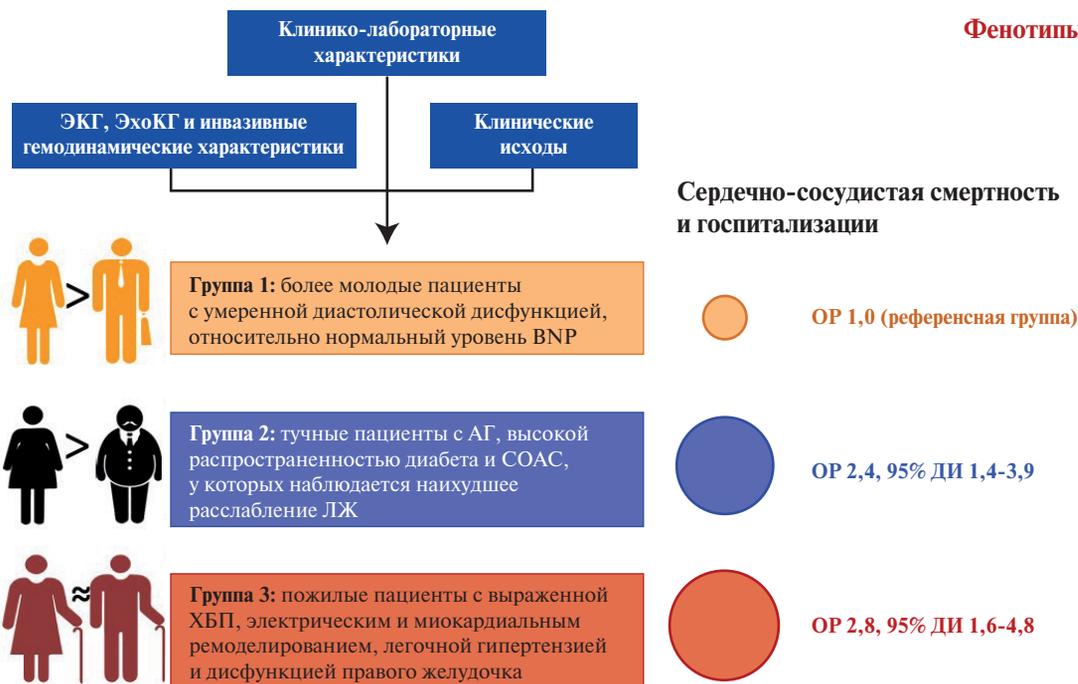


Рис. 1. Фенотипические кластеры пациентов с ХСНсФВ по Shah (адаптировано по [5]).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

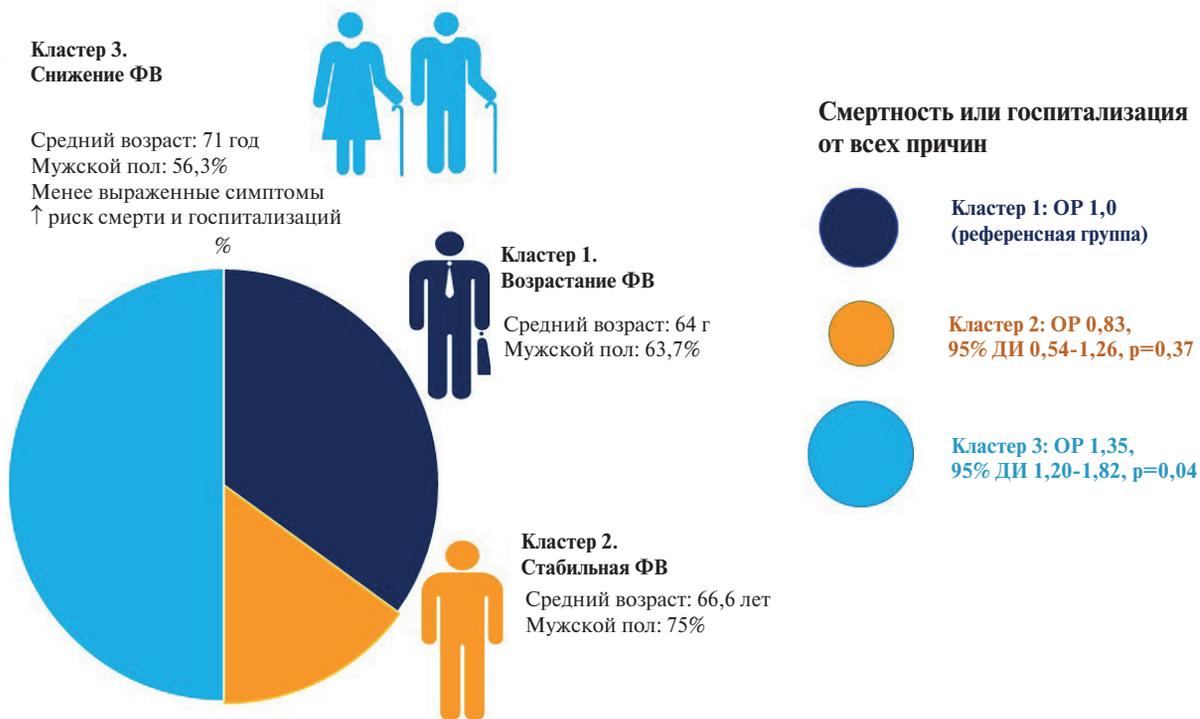


Рис. 2. Кластеры пациентов с ХСНпФВ (адаптировано по A. Brann [7]).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ФВ — фракция выброса.

моложе, чем в остальных группах, чаще страдали ХБП, ожидаемо имели более выраженные симптомы ХСН (NYHA III-IV) при включении в исследование;

2) стабильная ФВ ЛЖ с сохранением в промежуточных значениях 40-50%, что отмечалось лишь у 15% наблюдаемых пациентов;

3) ухудшение со снижением ФВ от исходной, составившей >50% — у 50%. В этой группе было больше женщин, чем в других (43,7%), у 19,6% в анамнезе химиотерапевтическое лечение. Характеристики указанных кластеров представлены на рисунке 2.

Между кластерами не отмечалось статистически значимых различий по лабораторным показателям. Пациенты из первой группы чаще получали медикаментозную терапию ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), блокаторы кальциевых каналов), им чаще устанавливали имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, чем пациентам других групп.

По сравнению с пациентами, у которых ФВ ЛЖ улучшилась (кластер 1), пациенты, у которых ФВ ЛЖ ухудшилась (кластер 3), имели более высокий риск общей смертности и госпитализации по всем причинам (отношение рисков (ОР) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,82; $p=0,03$), а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализации по поводу ХСН (ОР 1,71; 95% ДИ 1,08-2,50; $p=0,02$), и эти различия сохранялись после многофакторного анализа. В то же время результаты существенно не различались между пациентами, у которых ФВ ЛЖ улучшилась, и у тех, у которых она оставалась стабильной. Авторы делают вывод, что при разработке стратегии ведения пациентов с ХСНпФВ следует учитывать динамику ФВ ЛЖ от предыдущих измерений [7].

Данная позиция нашла отражение и в позиции экспертов Американской коллегии кардиологов (АСС), которые выделили в отдельную группу пациентов с ХСН с “восстановленной” ФВ, подпадающих под следующие критерии: 1) документально подтвержденное снижение ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ исходно при использовании двухмерной эхокардиографии с оценкой деформации; 2) абсолютное улучшение ФВ ЛЖ на 10% и более; 3) ФВ ЛЖ $>40\%$ при повторном измерении [8]. Подчеркивается, что терапия ХСН в этой ситуации должна быть продолжена в соответствии с действующими клиническими рекомендациями в связи с высоким риском рецидива ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ), который составил 36-44%, согласно исследованию TRED-HF по прекращению фармакотерапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (КМП) и восстановленной ФВ [9]. Аналогичный взгляд закреплен в российских клинических рекомендациях 2020г по лечению ХСН [2, 10].

Мы наблюдали процесс “восстановления” ФВ ЛЖ с 42% до 51% у коморбидной пациентки с ХСНпФВ и СД 2 спустя 3 мес. терапии в рамках терапевтической стратегии комплексной кардио-ренометаболической протекции, включающей, наряду с бета-адре-

ноблокаторами и АМКР, АРНИ и ИНГЛТ-2, что послужило стимулом к сохранению приверженности подобранной терапии для пациентки, а также мотивом для тиражирования подобной практики у мультидисциплинарной команды лечащих врачей [11].

Согласно данным, полученным Полуниной Е. А. и др. (2019), при обследовании 345 пациентов с ХСН и различной ФВ ЛЖ для группы пациентов с сохраненной ФВ было отмечено преобладание лиц женского пола, пациентов с АГ, в т.ч. в сочетании со стенокардией напряжения, наличие в анамнезе преимущественно не-Q инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий (ФП) [12]. Авторы выделяют следующие фенотипы ХСН на основании 48 гендерно-анамнестических, клинических, инструментальных данных, оценки маркеров фиброза миокарда, эндотелиальной дисфункции, воспаления (значения представлены в виде медианы (5-го и 95-го перцентилей)):

1. фиброзно-ригидный (16,8%) — ФВ 63% (59-65%), чаще женщины (73%), лабораторные маркеры (в т.ч. натрийуретические пептиды типа С и В, эндотелин-1, галектин-3, матриксная металлопротеиназа I типа и ее тканевой ингибитор, неоптерин, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) и общая супероксиддисмутаза всех трех типов, продукты глубокого окисления белков) свидетельствуют о низкой интенсивности распада интерстициального коллагена при выраженной интенсивности интерстициального фиброза, низкой системной воспалительной активации и низком уровне оксидативного стресса; имеется диастолическая дисфункция I типа;

2. фиброзно-воспалительный (31,6%) — ФВ 52% (48-58%), преимущественно женщины (69%), лабораторные маркеры отражают низкую интенсивность распада интерстициального коллагена при выраженной степени интерстициального фиброза и значительной системной воспалительной активации, умеренный оксидативный стресс; у большинства пациентов отмечается диастолическая дисфункция II типа;

3. воспалительно-деструктивный (41,2%) — ФВ 45% (39-47%) с примерно равным соотношением мужчин и женщин, лабораторные маркеры иллюстрируют высокую интенсивность распада интерстициального коллагена при умеренной интенсивности интерстициального фиброза, выраженной системной воспалительной активации и оксидативном стрессе;

4. дилатационно-дезадаптивный (10,4%) — ФВ 31% (25-36%).

По результатам многофакторного анализа было установлено, что значительный вклад в фенотипическое деление пациентов с ХСН вносят такие показатели, как ФВ ЛЖ, возраст пациентов, выраженность клинических проявлений ХСН, наличие АГ и стенокардии, показатели ремоделирования миокарда, а также маркеры фиброза. Были разработа-



Рис. 3. Клинико-эхографические кластеры пациентов с СД 2 типа и ХСНсФВ (адаптировано по L. Ernande [18]).
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ОП — отношение рисков.

ны алгоритмы для определения трехлетнего риска прогрессирования ХСН для каждого из фенотипов. Принадлежность к четвертому — дилатационно-дезадаптивному фенотипу, уже являлась показателем неблагоприятного прогноза [12].

Дискуссия о роли ХСНпФВ продолжилась и в рамках онлайн-формата Европейского конгресса кардиологов в августе 2020г, где ряд экспертов (Frank Ruschitzka, Burkert Pieske) высказались в пользу концепции “новой нормы” ФВ ЛЖ, которая, по их мнению, должна составлять $\geq 60\%$ [13]. Это предположение основывалось на данных исследований SHARM (кандесартан у пациентов с ХСН, включая ХСНсФВ) [14], TOPCAT (спиронолактон в лечении пациентов с ХСНсФВ) [15], а также PARAGON-HF (у пациентов с ХСН и ФВ $\geq 45\%$) [16], где единственный на сегодня представитель класса АРНИ — валсартан+сакубитрил, показал преимущество над традиционным блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — эналаприлом 20 мг/сут., в снижении первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН) при ФВ до 57% включительно, особенно у женщин.

Фенотипы ХСНсФВ у пациентов с ожирением и СД 2 типа

Распространенность СД 2 типа при наличии ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ, значительно выше, чем в общей популяции, что объясня-

ется высоким риском развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у таких пациентов [17]. К примеру, в уже процитированном выше исследовании PARAGON-HF, где изучалось влияние АРНИ на течение ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, индекс массы тела (ИМТ) участников составлял $30,2 \pm 4,9$ кг/м², при этом доля пациентов с СД 2 типа достигла 43% [16]. Учитывая антигипергликемические эффекты АРНИ [11], а также результаты исследований АРНИ и ИНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 типа и ХСНпФВ [17], кажутся оправданными надежды медицинской общественности на благоприятное влияние ИНГЛТ-2 (в т.ч. в сочетании с АРНИ) на клиническое течение и прогноз у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ в продолжающихся в настоящее время исследованиях. Однако группы пациентов с СД 2 типа и ХСН также отличаются неоднородностью, что может оказать влияние на общий результат.

Так, заслуживает внимания работа Ernande L, et al. (2017), где проанализированы данные когортных исследований (период наблюдения составил 40-87 мес.) 842 пациентов с СД 2 типа без явных симптомов и анамнеза ССЗ и ХСН с ФВ ЛЖ $> 50\%$. Было выделено три клинико-эхокардиографических кластера:

1) мужчины с сохранной систолической и диастолической функцией, ФВ $68,1 \pm 5,8\%$, средний возраст $55,7 \pm 9,0$ лет,

2) пожилые женщины с ожирением, АГ и диастолической дисфункцией, ФВ $66,1 \pm 6,1\%$, средний возраст $60,0 \pm 8,9$ лет,

3) мужчины с гипертрофией ЛЖ, несколько меньшей ФВ $61,8 \pm 5,7\%$, невыраженной дилатацией ЛЖ и левого предсердия, средний возраст $56,3 \pm 8,3$ лет.

В сравнении с более молодыми пациентами с нормальной геометрией и функцией ЛЖ, в кластерах 2 и 3 был отмечен более высокий риск сердечно-сосудистой госпитализации и смерти, причем кривые кардиоваскулярных событий для указанных фенотипов совпадали, несмотря на лучшие показатели ФВ ЛЖ у пациенток кластера 2 по сравнению с пациентами кластера 3 (рис. 3) [18].

Выделение “тучного фенотипа” пациента с ХСНсФВ (кластер 2) является клинически значимым и требует особого подхода, учитывая большие величины объема плазмы, встречаемости концентрического ремоделирования ЛЖ, дилатацию правого желудочка и его дисфункцию, увеличение толщины эпикардального жира, а также большой общий эпикардальный объем сердца в сочетании с парадоксально более низким уровнем N-терминального фрагмента BNP (NT-proBNP) [19]. Это согласуется с данными о том, что при ожирении снижается уровень натрийуретического пептида, приводя к потере опосредованной им вазодилатации, меньшему противодействию активации РААС и меньшей способности к натрийурезу [20]. Напротив, у пациентов с ХСНсФВ и ФП отмечаются более высокие уровни NT-proBNP, которые имеют меньшее негативное прогностическое значение, чем у пациентов с ХСНсФВ и синусовым ритмом [21].

В исследовании RELAX, посвященном эффектам подавления фосфодиэстеразы 5 типа при ХСНсФВ ($n=216$, период наблюдения 24 нед., силденафил 50 мг 3 раза/сут. получали 113 пациентов, плацебо — 103 пациента), были выделены кластеры с нормальной массой тела (ИМТ <30 кг/м²) и с ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²). Пациенты с ИМТ 30–35 кг/м² (ожирение 1 степени по оценке Всемирной организации здравоохранения) рассматривались как представители “промежуточного фенотипа” [22]. Тучные пациенты с ХСНсФВ были почти на 10 лет моложе лиц без ожирения, но с более выраженными клиническими проявлениями заболевания (отеки, ортопноэ, ниже толерантность к физической нагрузке, хуже качество жизни), а также с более значимыми признаками ремоделирования миокарда (гипертрофия и дилатация ЛЖ, дилатация левого предсердия) и показателями системного воспаления (повышение уровня вЧСРБ, мочевой кислоты). Несмотря на более высокий функциональный класс ХСН у лиц с ожирением, у них не отмечалось более выраженного повышения эндотелина и альдостерона плазмы как эффекторов нейрогуморальной активации. Как уже обсуждалось ранее, уровень NT-proBNP в “тучном” кластере был достоверно ниже: 481 пг/мл (176–1183) vs 825 пг/мл (380–1679) в кластере ХСНсФВ без ожирения, что может

приводить к ошибкам в диагностике и ведении данного фенотипа пациентов с ХСН [22].

“Старые” классы препаратов в лечении пациентов с ХСНсФВ и ХСНпФВ с позиций фенотипического подхода на примере спиронолактона

Несмотря на значимый вклад фиброзных изменений миокарда в патогенез ХСНпФВ и ХСНсФВ, гипотеза о том, что антифибротический эффект АМКР спиронолактона позволит повлиять на первичные конечные точки у пациентов с ХСНсФВ в исследовании TOPCAT потерпела фиаско [15]. Основной проблемой этого исследования, по мнению экспертов, стал дизайн, допускающий включение пациентов с симптомами ХСН и госпитализацией по поводу ХСН в течение последних 12 мес. без определения NT-proBNP, причем доля таких пациентов в странах американского континента составила 55%, а в России и Грузии — 89% [23]. Тем не менее, субанализ данного исследования в зависимости от пола продемонстрировал достоверное снижение смертности от всех причин у женщин с ХСНсФВ, получавших спиронолактон (отношение шансов (ОШ) 0,66, $p=0,01$) [24].

Кроме того, надо учитывать данные о возможных различиях в приверженности к приему препарата в разных регионах, принимавших участие в исследовании: концентрация канренона (активный метаболит спиронолактона) не определялась в 30% образцов крови участников исследования из России и в 3% образцов из Северной Америки, хранившихся в биобанке [25]. Это может быть еще одной причиной улучшения прогноза на фоне приема спиронолактона у включенных пациентов из Северной и Южной Америки (снижение комбинированной первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН) по сравнению с участниками из России и Грузии [23].

Интересно, что в Американских рекомендациях по лечению СН (обновление от 2017г) АМКР рекомендованы в дополнение к терапии бета-адреноблокаторами, иАПФ/БРА, диуретиками и, возможно, АРНИ, для снижения риска госпитализаций у пациентов с ФВ $\geq 45\%$, повышением BNP или госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН в течение ближайшего года, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин, уровнем креатинина $<2,5$ мг/дл, калия <5 мЭкв/л [4]. Cohen JB, et al. (2020) на основании данных исследования TOPCAT выделили три клинические феногруппы, из которых только одна — феногруппа 3 — продемонстрировала положительное влияние спиронолактона на снижение риска госпитализации по поводу ХСН, причем результаты не претерпели существенных отличий после исключения участников из Восточной Европы. Отличительными чертами данной феногруппы явились более выражен-

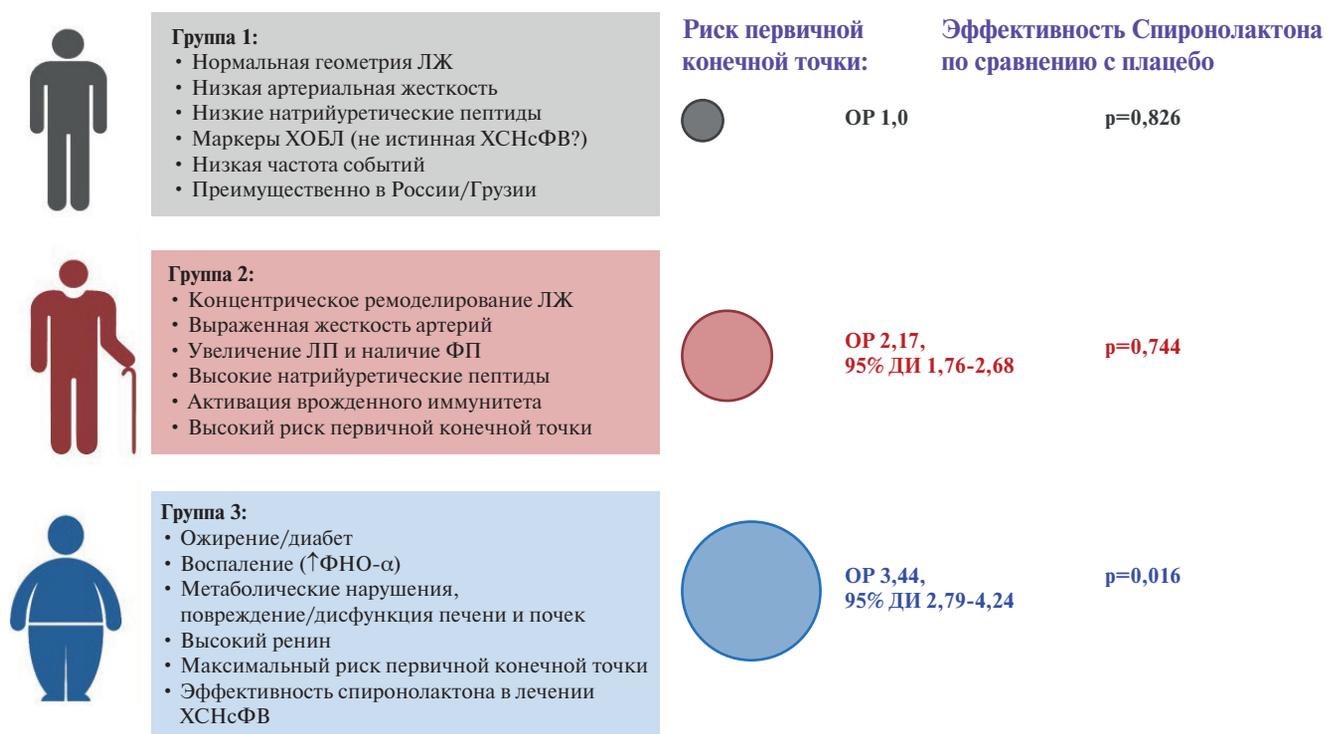


Рис. 4. Характеристика клинических феногрупп пациентов с ХСНсФВ в исследовании TOPCAT (адаптировано по J. В. Cohen [26]).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФНО — фактор некроза опухоли, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ные функциональные нарушения ЛЖ, более высокая распространенность ожирения, СД 2 типа, ХБП, наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, высокий уровень ренина, биомаркеров воспаления и фиброза печени [26]. Кроме того, в указанной фенотипической группе пациенты имели наибольший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, внезапная смерть, госпитализация по поводу СН) (рис. 4).

Еще один аргумент в пользу существования различных фенотипических кластеров в лечении ХСН с сохраненной сократительной функцией ЛЖ — негативные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IMPRESS-AF, где в течение 24 мес. изучалось влияние спиронолактона на толерантность к физической нагрузке у 250 пациентов с ХСНсФВ и постоянной формой ФП [27]. В данном исследовании не было выявлено различий между группами в динамике теста 6 минутной ходьбы (6МТХ), соотношении трансмитрального потока E/e' или качестве жизни, в то же время расчетная СКФ снизилась на 6 мл/мин в группе спиронолактона по сравнению с <1 мл/мин в контрольной группе (95% ДИ 2,8-9,3; p<0,001), систолическое артериальное давление (САД) снизилось на 7,2 мм рт.ст. в группе спиронолактона по сравнению с контролем (95% ДИ 2,2-12,3; p=0,005). Обращает на себя внимание характеристика участников исследования —

большую часть составляли белые пожилые мужчины (средний возраст 72 года, мужчин 75-78%) с постоянной формой ФП, контролируемым артериальным давлением (АД) и ФВ ЛЖ ≥55%, [27], т.е. данная выборка существенно отличалась от выделенной из когорты пациентов исследования TOPCAT феногруппы 3, что может в определенной степени объяснить неудачу спиронолактона в IMPRESS-AF [26].

Возможности применения АМКР у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ заслуживают более пристального анализа и дальнейшего изучения в тех фенотипических кластерах, где предполагается их наибольшая эффективность — пациенты женского пола, с избыточной массой тела или ожирением, метаболическими нарушениями (СД 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и ХБП), более выраженными симптомами ХСН, ремоделированием ЛЖ с концентрической гипертрофией, биомаркерами системного воспаления и фиброза.

Новые классы препаратов в лечении ХСНпФВ и ХСНсФВ с позиций фенотипического подхода

Последнее десятилетие можно справедливо назвать прорывным в лечении ХСНпФВ благодаря появлению новых групп препаратов с принципиально различными механизмами действия: АРНИ и ИНГЛТ-2. Их вклад в уменьшение числа случаев общей и сердечно-сосудистой смертности, а также го-

спитализаций по поводу ХСН, наряду с улучшением качества жизни пациентов, беспорен. Кумулятивный эффект относительного снижения риска смерти от всех причин при терапии АРНИ в сочетании с бета-адреноблокатором, АМКР и ИНГЛТ-2 составляет 73% [28]. Однако результаты использования АРНИ в лечении пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ не столь обнадеживающие: исследование PARAGON-HF продемонстрировало преимущества валсартана+сакубитрила по сравнению с валсартаном лишь в двух подгруппах пациентов — у женщин и у пациентов с ФВ 45-57%, в то же время оказав значимое положительное влияние на качество жизни [16].

В исследовании PARALLAX применение валсартана+сакубитрила по 200 мг 2 раза/сут. в течение 24 нед. привело к снижению NT-proBNP, уменьшению госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и замедлению темпов снижения СКФ, но не улучшило функциональный статус пациентов с ФВ >40% по сравнению с индивидуализированной блокадой РААС препаратами эналаприл 20 мг 2 раза/сут., либо валсартан 160 мг 2 раза/сут. [29]. Тем не менее, эти данные послужили достаточным основанием для Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) расширить показания к применению валсартана+сакубитрила у пациентов с ХСН в декабре 2020г, убрав указания на ФВ ЛЖ [30].

Кроме того, единственный на сегодня представитель класса АРНИ по данным метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 6765 пациентов с АГ 1-2 степени продемонстрировал более высокую эффективность,

чем БРА (олмесартан 20 мг или 40 мг, валсартан до 320 мг/сут.), в снижении АД и частоте достижения контроля АД (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,14-1,35) при сопоставимом уровне переносимости и безопасности [31], что было подтверждено и в последующих метаанализах с участием 6064 пациентов [32]. В многоцентровом открытом исследовании Kario K, et al. (n=32, период наблюдения 8 нед.) у пациентов с тяжелой АГ (определялась как САД \geq 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) \geq 110 мм рт.ст.) валсартан+сакубитрил также проявил высокую эффективность в качестве гипотензивного препарата: снижение офисного САД/ДАД на 35,3/22,1 мм рт.ст. и пульсового давления на 13,2 \pm 12,6 мм рт.ст. к концу периода исследования, достижение контроля АД (определялось как офисное САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) у 40% пациентов [33].

Результаты двойного слепого РКИ, посвященного сравнению эффектов валсартана+сакубитрила и олмесартана на ремоделирование ЛЖ (n=114, период наблюдения 52 нед.), свидетельствуют о более выраженном эффекте АРНИ на индекс массы миокарда ЛЖ по сравнению с олмесартаном (-6,36 г/м² vs -2,32 г/м²; p=0,039), который сохранялся после поправки на САД [34]. Соответственно, валсартан+сакубитрил способен оказывать значимый положительный эффект на морфологический субстрат развития ХСН, что может явиться дополнительным преимуществом при его использовании по показанию “эссенциальная артериальная гипертензия”, зарегистрированному в Минздраве России в феврале 2021г, у пациентов с АГ и ХСНсФВ.

В последнее время возрастает количество публикаций, посвященных значительному вкладу амилоидной КМП в патогенез ХСНсФВ, что может объяснить неоднородность эффектов различных лекарственных средств, в т.ч. АРНИ, при ведении данного фенотипа ХСН. Так, хотя петлевые диуретики самостоятельно или в сочетании с АМКР являются основой лечения ХСН при амилоидной КМП, бета-адреноблокаторы, иАПФ/БРА и дигоксин могут быть опасными [35], а кальциевые блокаторы противопоказаны [36]. Кроме того, при подтверждении диагноза используется специфическая терапия: при AL-амилоидной КМП (при избыточной экспрессии легких цепей клонального иммуноглобулина) — химиотерапия (бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон) и/или трансплантация аутологических стволовых клеток; при транстретиновой КМП — тафамидис, способный снизить риск смерти и госпитализации [37].

Учитывая вышесказанное, привлекает внимание работа Nahn VS, et al. (2020), которые оценили эндомиокардиальную биопсию 108 пациентов с ХСНсФВ и в 14% случаев документировали амилоидоз миокарда (рис. 5) [38], что согласуется с более ранни-

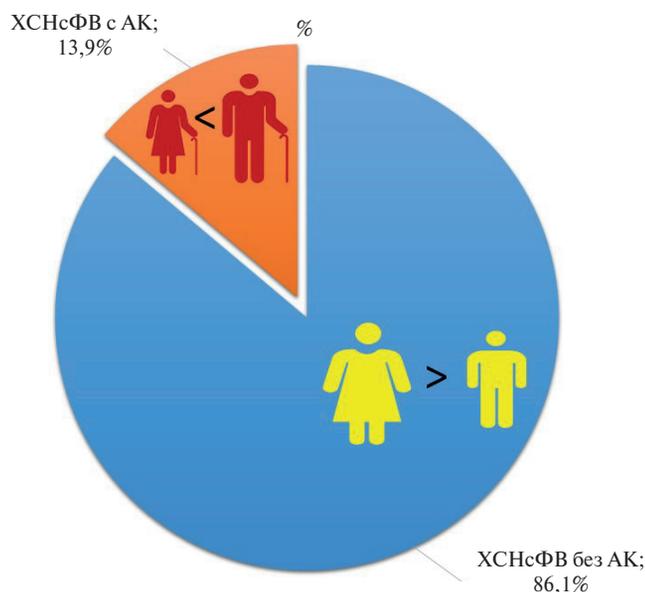


Рис. 5. Морфологические кластеры ХСНсФВ (адаптировано по Virginia S. Nahn [38]).

Сокращения: АК — амилоидная кардиомиопатия, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ми публикациями других авторов [39, 40]. Интерес представляют и гистологические находки указанного исследования: фиброз миокарда обнаружен у 93% пациентов (в 66% случаев — легкий или очаговый, в 17% — умеренный, в 10% — выраженный), лишь у 7% обследованных он отсутствовал; гипертрофия миокарда выявлена у 88% пациентов (45% — невыраженная, 40% — умеренная, 3% — тяжелая) [38].

У пациентов без амилоидоза моноцитарная инфильтрация миокарда была более выраженной и положительно коррелировала с возрастом и поражением почек. Также для этой подгруппы была характерна АГ, значительно чаще встречались СД 2 типа (58,1%), СОАС (47,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (35,5%). В подгруппе с амилоидозом миокарда СД 2 типа отмечался только у 26,7%, СОАС у 13,3%, ХОБЛ у 6,7%, у данных пациентов не было выявлено умеренной или выраженной гипертрофии, а уровни маркеров повреждения миокарда (NT-proBNP, тропонин I), напротив, были достоверно выше. В половине случаев амилоидная КМП не являлась предварительным клиническим диагнозом, что позволяет сделать вывод о существенной частоте недостаточной диагностики данного состояния [38].

В отношении перспектив использования в терапии ХСНпФВ и ХСНсФВ препаратов из группы ИНГЛТ-2, стремительно вошедших в практику не только эндокринологов, но и нефрологов и кардиологов, эксперты выражают сдержанный оптимизм. Он обусловлен теми механизмами действия ИНГЛТ-2, которые потенциально могут улучшить исходы у пациентов с ХСНсФВ: прежде всего снижение воспаления, фиброза миокарда и степени гипертрофии миокарда ЛЖ, а также улучшение контроля гликемии, повышение метаболизма кетонов, снижение веса, блокада натрий-водородного транспортера с уменьшением количества внутриклеточного натрия, уменьшение объема интерстициальной жидкости, снижение АД, уменьшение периферического сопротивления сосудов и т.д. [41]. В субанализе DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин у пациентов с СД 2 типа и ХСН с ФВ $\geq 45\%$ снижал госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62-0,94), но без снижения сердечно-сосудистой и общей смертности [42].

В то же время, учитывая выявленное при субанализе EMPEROR-REDUCED с эмпаглифлозином отсутствие влияния на первичную конечную точку у пациентов с ХСН и ФВ 31-40% (ОР 0,99; 95% ДИ 0,76-1,31) и пограничную значимость при оценке первичной конечной точки в DAPA-HF на терапии дапаглифлозином у пациентов с систолической дисфункцией и ФВ более медианы (ФВ $> 31\%$) (ОР 0,81; 95% ДИ 0,65-0,99), оптимистичные прогнозы экспертов весьма осторожны [43, 44].

Тем не менее, поскольку снижение функции почек, с одной стороны, связано с ухудшением прогноза у пациентов с ССЗ [45], а с другой — может лимитировать возможности лекарственной терапии, в т.ч. полноценную блокаду РААС и назначение АМКР, то замедление прогрессирования ХБП может являться одной из целей назначения ИНГЛТ-2 у пациентов с ХСН. Нефропротекция продемонстрирована для дапаглифлозина (снижение композитной первичной конечной точки на 46% в DAPA-CKD [46]), канаглифлозина (снижение первичной конечной точки на 30% в CREDENCE [47]), в настоящее время продолжается исследование EMPA-KIDNEY для эмпаглифлозина [48].

Важно, что наряду с доказанной нефропротекцией, в исследовании DAPA-CKD у пациентов с ХБП с или без СД 2 типа приём дапаглифлозина был связан со снижением сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу ХСН на 29% на фоне терапии максимально переносимыми дозами блокаторов РААС, которые принимали 97% пациентов (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92, $p=0,0089$) [49]. Отдельно необходимо отметить тот факт, что в исследовании DAPA-HF у пациентов с ХСНпФВ без имеющегося при включении СД 2 типа на фоне приема дапаглифлозина было показано снижение числа новых случаев СД на 32% по сравнению с плацебо [50]. Возможно, профилактика развития СД станет еще одним преимуществом ИНГЛТ-2 в лечении уязвимой в плане развития углеводных нарушений когорты пациентов с ХСН и требует дальнейшего изучения.

Эртуглифлозин пока не имеет специально спланированных исследований в когортах пациентов с ХБП или ХСН, однако у пациентов с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ в исследовании VERTIS CV он продемонстрировал снижение риска госпитализаций по поводу ХСН (ОР 0,7; 95% ДИ 0,56-0,87, $p=0,001$), причем на данный эффект не влияли ни анамнез ХСН ($p=0,40$), ни ФВ ЛЖ до исследования ($p=0,15$) [51].

Вдохновляющим выглядит эффект сотаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и госпитализацией по поводу декомпенсации ХСН (многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование SOLOIST-WHF, $n=1222$, период наблюдения в среднем 9 мес.), где стационарное назначение препарата сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистой смерти и ХСН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,85, $p<0,001$). У 21% пациентов отмечалась ХСНсФВ, и в этой подгруппе снижение риска также было достоверным (ОР 0,48; 95% ДИ 0,27-0,86) [52].

Новые данные о терапевтических эффектах ИНГЛТ-2 у пациентов с ХСНсФВ ожидаются по результатам продолжающихся в настоящее время исследований: CHIEF-HF (функциональный ста-

тус — опросник KCCQ, канаглифлозин), DELIVER (сердечно-сосудистые исходы, дапаглифлозин), DETERMINE-Preserved (функциональный статус — KCCQ и 6MTX, дапаглифлозин), EMPEROR-Preserved (сердечно-сосудистые исходы, эмпаглифлозин), EMPERIAL-Preserved (функциональный статус — 6MTX, эмпаглифлозин) [53]. Тем не менее, в настоящее время, в соответствии с Российскими “Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом” (2019г), объединёнными рекомендациями Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению Сахарного Диабета (ADA и EASD, 2019г), рекомендациями Американской диабетической ассоциации (ADA, 2020г), препараты из класса ИНГЛТ-2 рекомендованы к назначению в дополнение к метформину у пациентов с СД 2 типа и наличием ХСН, независимо от ФВ ЛЖ [54-56].

Новые молекулы для лечения ХСН — омекаптив мекарбил (исследование GALACTIC-HF) и верицигуат (исследование VICTORIA) не оказывают влияния на смертность у пациентов с ХСН_нФВ, а верицигуат не улучшает клинический статус и качество жизни пациентов с ХСН_сФВ (исследование VITALITY-HFrEF), что исключает их из обоймы перспективных средств для терапии ХСН_пФВ и ХСН_сФВ.

Заключение

ХСН_сФВ клинически представляет собой многогранный синдром, инициированный множеством сопутствующих заболеваний и медиаторов воспаления с экстракардиальными проявлениями и нарушением функции сердца [57]. У пациентов с ХСН_сФВ ежегодная смертность от всех причин составляет 5% по сравнению с 8% при ХСН_пФВ и 11% при ХСН_нФВ, а пятилетняя смертность — 17%, 20% и 31%, соответственно. Представляется очень важным, что пациенты с ХСН_сФВ только в 38% случаев умирают от сердечно-сосудистой патологии, на сопутствующие заболевания приходится 62% смертей, в т.ч. онкологические заболевания — 17%, респираторные заболевания — 7%, сепсис — 4%, патология почек — 6% [58]. В этой связи необходима персонализация подхода с выделением клинико-инструментальных фенотипов (кластеров) ХСН_сФВ, где определенная медикаментозная стратегия может быть максимально эффективна.

Накопленная в настоящее время информация, в т.ч. представленная в данном обзоре, позволяет предположить, что при ХСН_сФВ и ХСН_пФВ в кластере без ожирения, метаболических нарушений и значимой гипертрофии миокарда ЛЖ необходимо активно исключать амилоидную КМП; в прогностически неблагоприятном кластере, характеризующимся ожирением, СД 2 типа, неалкогольной жи-

ровой болезнью печени, ХБП, ремоделированием ЛЖ, высокими уровнями биомаркеров системного воспаления, возможно, более перспективно применение АМКР, а также ИНГЛТ-2 в связи с их множественным плейотропизмом и, возможно, препаратов с противовоспалительными эффектами.

Логично упомянуть здесь о пилотном исследовании DHART, в котором применение ингибитора интерлейкина-1 анакинра у пациентов с ХСН_сФВ привело не только к достоверному снижению уровня вЧСРБ, но и к статистически значимому улучшению пикового потребления кислорода и переносимости аэробной нагрузки [59]. В исследовании DHART2 также было отмечено достоверное снижение уровня вЧСРБ и NT-proBNP по сравнению с плацебо, но без улучшения пикового потребления кислорода, что может быть связано с недостаточной мощностью исследования (31 участник) или с дополнительным влиянием ожирения (96%) на кардиореспираторные показатели, не зависящие от функции сердца [60].

Привлекают внимание сообщения о создании инновационных форм гибридных молекул-полиагонистов инкретиновых рецепторов, которые претендуют на роль новых эффективных инструментов в борьбе с СД, ожирением и метаболической дисрегуляцией, являющихся значимыми факторами риска развития ХСН_сФВ [61]. Перспектива АРНИ в лечении пациентов с ХСН без систолической дисфункции, возможно, кроется в их назначении женщинам с ФВ 45-57%, что требует подтверждения в специально спланированном исследовании, а также назначении валсартана+сакубитрила при сочетании АГ и ХСН_сФВ, согласно недавно одобренному в Российской Федерации показанию “эссенциальная артериальная гипертензия” для доз 200 и 400 мг в режиме 1 раз/сут.

Все более увеличивающаяся в долгосрочной перспективе распространенность ХСН_сФВ и ХСН_пФВ формирует насущную потребность в поиске эффективных препаратов, направленных не только на твёрдые конечные точки, но и на улучшение качества жизни, снижение связанных с заболеванием финансовых затрат, а также снижение риска развития значимых сопутствующих заболеваний, включая СД 2 типа и ХБП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за консультативную помощь в написании статьи к.м.н., старшему научному сотруднику отдела клинической кардиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, Москва, Марееву Ю. В.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Литература/References

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russ J Cardiol*. 2016;(8):7-13. (In Russ.). Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССХ — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused 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 Amer. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161. doi:10.1161/CIR.0000000000000509.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. doi:10.1002/ehfj.813.
- Brann A, Janvanishstaporn S, Janvanishstaporn S, et al. Association of Prior Left Ventricular Ejection Fraction with Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2020;7411:1-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.2081.
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.075.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Tsygankova OV, Veretyuk VV, Mareev VYu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologia*. 2020;60(5):146-52. (In Russ.) Цыганкова О. В., Веретюк В. В., Мареев В. Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология*. 2020;60(5):146-52. doi:10.18087/cardio.2020.5.n840.
- Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, et al. Prognostic algorithms for the progression of chronic heart failure depending on the clinical phenotype. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):41-7. (In Russ.) Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А. и др. Прогностические алгоритмы прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от клинического фенотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):41-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-41-47.
- Pieske B, Ruschitzka F. Controversies in Heart Failure: Classification by Ejection Fraction Should Be Maintained. In: *ESC Congress 2020*. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2020-The-Digital-Experience/Controversies-in-Heart-Failure-Classification-by-Ejection-Fraction-Should-Be-Maintained>. (29 August 2020).
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi:10.1002/ehfj.1149.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ehfj.1170.
- Ernande L, Audureau E, Jellis CL, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1704-16. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.792.
- Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
- Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):1-10. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005766.
- Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1199-209. doi:10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
- Merrill M, Switzer NK, Lindenfeld JA, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Hear Fail*. 2019;7(3):228-38. doi:10.1016/j.jchf.2019.01.003.
- De Denuis S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT — New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690-2. doi:10.1056/nejmc1612601.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Hear Fail*. 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Shantsila E, Shahid F, Sun Y, et al. Spironolactone in Atrial Fibrillation With Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016239. doi:10.1161/JAHA.119.016239.
- Fonarow GC, Hernandez AF, Solomon SD, et al. Potential mortality reduction with optimal implementation of angiotensin receptor neprilysin inhibitor therapy in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):714-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.1724.
- Pieske B. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Individualized Medical Therapy for Comorbidities in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Trial. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/PIESKE>. (30 Aug 2020).
- FDA. FDA Briefing Document: Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting, December 15, 2020: NDA 207620: Sacubitril/Valsartan.; 2020. <https://www.fda.gov/media/144377/download>. (15 Dec 2020).
- Geng Q, Yan R, Wang Z, et al. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol*. 2020;145(9):589-98. doi:10.1159/000507327.
- Li Q, Li L, Wang F, et al. Effect and safety of lcz696 in the treatment of hypertension: A meta-Analysis of 9 rct studies. *Med (United States)*. 2019;98(28). doi:10.1097/MD.00000000000016093.
- Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(4):308-14. doi:10.1111/jch.12667.
- Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: The results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3308-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx525.
- Ritts AJ, Cornell RF, Swiger K, et al. Current Concepts of Cardiac Amyloidosis: Diagnosis, Clinical Management, and the Need for Collaboration. *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):409-16. doi:10.1016/j.hfc.2016.12.003.
- Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993;104(2):618-20. doi:10.1378/chest.104.2.618.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438.
- Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Hear Fail*. 2020;8(9):712-24. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.007.
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail*. 2014;2(2):113-22. doi:10.1016/j.jchf.2013.11.004.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338.
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure

- Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1495-503. doi:10.1002/ehjhf.1954.
42. Kato ET, Silverman MG, Mosenzou O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
 43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/nejmoa2022190.
 44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/nejmoa1911303.
 45. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010.
 46. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/nejmoa2024816.
 47. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi:10.1056/nejmoa1811744.
 48. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018;11(6):749-61. doi:10.1093/ckj/sfy090.
 49. Heerspink HJL. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease. ESC Congress 2020. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/DAPA>. (30 Aug 2020).
 50. Inzucchi SE, Docherty K, Kober L, et al. 271-OR: ADA Presidents' Select Abstract: Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Diabetes: A Prespecified Exploratory Analysis from DAPA-HF. *Diabetes.* 2020;69(Supplement 1):271-OR. doi:10.2337/db20-271-or.
 51. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZL, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation.* 2020;142:2205-15. doi:10.1161/circulationaha.120.050255.
 52. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-28. doi:10.1056/NEJMoa2030183.
 53. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:761-72. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
 54. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus.* Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. 2019;22(S1):1-212. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. *Сахарный диабет.* 2019;22(S1):1-212. doi:10.14341/DM22S1.
 55. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(8):1667. doi:10.1007/s00125-020-05151-2.
 56. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi:10.2337/dc20-S009.
 57. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134(1):73-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
 58. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(20). doi:10.1161/JAHA.119.013441.
 59. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol.* 2014;113(2):321-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.047.
 60. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):e005036. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.
 61. Tsygankova OV, Veretyuk VV, Ametov AS. Incretins Today: Multiple Effects And Therapeutic Potential. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(1):70-8. (In Russ.) Цыганкова О. В., Веретюк В. В., Аметов А. С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет.* 2019;22(1):70-8. doi:10.14341/dm9841.