

Агеев Ф.Т.¹, Овчинников А.Г.^{1,2}¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С НИЗКОЙ И С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – ЭТО ДВА РАЗНЫХ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ОДНО ЗАБОЛЕВАНИЕ, НО НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СВОЕГО РАЗВИТИЯ? КАК ЭТО ВЛИЯЕТ НА ВЫБОР ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ?

В статье обсуждается вопрос, можно ли на основании «внешнего» сходства терапии больных сердечной недостаточностью (СН) с низкой (СНнФВ) и с сохраненной (СНсФВ) фракциями выброса левого желудочка (ФВЛЖ) делать вывод о том, что любая СН на протяжении всего диапазона ФВЛЖ является единым целостным заболеванием и позиционирование СНсФВ и СНнФВ как отдельных самостоятельных заболеваний не является правомочным?

Ключевые слова Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНсФВ; лечение СНсФВ

Для цитирования Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Heart Failure With Low and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction – are These Two Different Independent Diseases or One Disease, but at Different Stages of its Progression? How Does This Affect the Choice of Therapy and Its Effectiveness? *Kardiologiia*. 2023;63(10):4–8. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с низкой и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – это два разных самостоятельных заболевания или одно заболевание, но на разных этапах своего развития? Как это влияет на выбор терапии и ее эффективность? *Кардиология*. 2023;63(10):4–8].

Автор для переписки Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Вопрос

В лечении больных сердечной недостаточностью как со сниженной (СНнФВ), так и с сохраненной фракциями выброса левого желудочка (СНсФВ) рекомендовано применение практически одних и тех же препаратов: мочегонных, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2 (ИНГЛТ2), валсартана/сакубитрила (АРНИ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР). Значит ли это, что любая сердечная недостаточность – это единое целостное заболевание и выделение СНсФВ в отдельное самостоятельное заболевание не является правомочным?

Ответ

В настоящее время обсуждаются две основные концепции появления и развития синдрома ХСН. Первая концепция представляет ХСН как спектр фенотипов на разных траекториях единого процесса, без разделения больных на независимые друг от друга фенотипы СНнФВ и СНсФВ [1]. Заболевание начинается с утраты части работоспособных кардиомиоцитов (чаще при инфаркте миокарда), сопровождается развитием ремоделирования сердца с постепенным снижением ФВЛЖ как «продольного» объединяющего гемодинамического показателя и, что принципиально важно, компенсаторной реакцией нейрогуморальных систем. При этом гиперактивации нейрогормонов отводится роль главной движущей силы

развития сердечной недостаточности. Другая концепция предусматривает выделение двух патогенетически самостоятельных фенотипов ХСН: СНнФВ и СНсФВ [1]. Если механизм развития СНнФВ соответствует первой концепции, то фенотип СНсФВ развивается по другим законам. Первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное провоспалительное состояние, затрагивающее миокард и присущее таким коморбидностям, как ожирение, диабет, гипертония с гипертрофией ЛЖ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др. Движущей силой процесса являются низкоинтенсивное воспалительное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ) и избыточное отложение коллагена в межклеточном пространстве (фиброз миокарда), что совокупно приводит к росту камерной жесткости, развитию диастолической дисфункции и типичной клинике ХСН. При этом вклад нейрогуморальной активации в развитие сердечной недостаточности минимален и, как правило, ограничен лишь избыточным альдостероном (табл.1).

Таким образом при выборе патогенетически обоснованной терапии больных с одышкой, отеками и т.д. мы имеем дело с принципиально разными концепциями: нейрогуморальной при СНнФВ и воспалительной/фиброзной при СНсФВ. Тогда возникает закономерный вопрос: почему в обоих случаях рекомендуется внешне похожая терапия?

Центральная иллюстрация. Принципиальные сходства и отличия в рекомендованной терапии сердечной недостаточности у больных с низкой ($\leq 40\%$) и с сохраненной ($\geq 50\%$) фракцией выброса левого желудочка в соответствии с Рекомендациями 2022 АНА/АСС/НФСА [2]

СНнФВ: ФВЛЖ $\leq 40\%$	СНсФВ: ФВЛЖ $\geq 50\%$	
Диуретики при необходимости Класс I	Диуретики при необходимости Класс I	
иНГЛТ-2 Класс I	иНГЛТ-2 Класс IIA	
АРНИ при НУНА II-III; иАПФ или БРА при НУНА II-IV Класс I	АРНИ Класс IIB	
АМКР Класс I	АМКР Класс IIB	
Бета-блокаторы Класс I	БРА Класс IIB	
Характерно для СНнФВ:	Характерно для СНсФВ:	
1) все нейрогуморальные модуляторы – I класс	1) нет ИАПФ и ББ	
2) ИНГЛТ-2 – I класс	2) АРНИ, АМКР – IIB класс	
3) для всех нейрогуморальных модуляторов – доказано ↓ общей смертности	3) ИНГЛТ-2 – IIA класс	
	4) при ФВ $> 65\%$ – не достоверно	
	5) доказано для ↓ риска первичной конечной точки [сердечно-сосудистая смерть (ССС) + госпитализация из-за ХСН]; отдельно для СССР – не доказано	
	6) ↓ общей смертности – ни для кого не доказано	

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АРНИ – антагонист рецепторов несприлицина; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; Функциональная классификация НУНА – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Таблица 1. Морфологические и нейрогуморальные отличия, лежащие в основе патогенеза сердечной недостаточности со сниженной и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Параметры	ФВЛЖ $\geq 50\%$ (СНсФВ)	ФВЛЖ $< 50\%$ (СНнФВ)
Патогенетические механизмы	МС воспаление	Гибель КМЦ
Структура/функция ЛЖ		
Объем ЛЖ	↔	↑
Толщина стенок	↑	↔
Ремоделирование	Концентрическое	Эксцентрическое
ФВЛЖ	↔	↓
Жесткость ЛЖ	↑	↓
Активация гормонов		
РАС	+/-	+++
САС	+/-	+++
НУП	+/-	+++
Альдостерон	++	+++
Фиброз	Интерстициальный/ реактивный	Фокальный/ заместительный

На самом деле это сходство действительно только внешнее. Как видно из рекомендаций 2022 АНА/АСС/НФСА [2], лечение больных СНнФВ (ФВ $< 40\%$) опирается почти исключительно на избыточность нейрогуморальной реакции (центральная иллюстрация). Все нейрогуморальные модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), АРНИ (валсартан/сакубитрил), а также блокаторы симпатoadреналовой системы (бета-блокаторы, ББ) и АМКР, демонстрируют высокую эффективность, снижая не только все сердечно-сосудистые показатели, но даже и общую смертность (класс I, уровень доказанности A).

В терапии больных СНсФВ (ФВ $> 50\%$) лечение с опорой на нейрогуморальную концепцию выглядит не столь «бравурно» и убедительно. Так, иАПФ и ББ в связи с недоказанностью эффекта не упоминаются вообще, АРНИ и АМКР имеют всего лишь IIB класс пользы со «слабым» уровнем доказанности. Причем речь идет о комбинированной первичной точке (сердечно-сосудистая смерть + госпитализация из-за декомпенсации ХСН) и не распространяется на отдельно взятую сердечно-сосудистую и, тем более, общую смертность, как это имеет место у боль-

ных с ФВЛЖ <40%. Особняком стоят ИНГЛТ2, которые достаточно эффективны у больных ХСН как при низкой, так и при сохраненной ФВЛЖ, но и они имеют высокий класс и уровень доказанности IA только при низкой ФВЛЖ, а при сохраненной ФВЛЖ – всего лишь ПА¹. Следует добавить, что никакая терапия из рекомендованной для СНсФВ не показала прямого достоверного положительного влияния на прогноз больных с ФВЛЖ >60–65%.

Таким образом, несмотря на некоторое сходство терапии, различия в ее эффективности более очевидны, что не подтверждает концепции «единого» ХСН-заболевания и, скорее, говорит в пользу концепции двух самостоятельных фенотипов ХСН.

Тем не менее в чем может быть причина выявленного сходства и различий в реакции на терапию? В частности, чем объяснить некоторый успех классических нейрогуморальных модуляторов – АРНИ, БРА и АМКР у больных с воспалительной/фиброзной СНсФВ и в чем заключается феномен ИНГЛТ2, которые эффективны при всех фенотипах ХСН? Во-первых, учитывая гетерогенность генеза СНсФВ, нельзя у всех больных с ФВЛЖ >50% исключить присутствие нейрогуморального компонента в развитии заболевания, что объясняет некоторый частичный позитивный эффект от применения АРНИ и БРА, по крайней мере, в пределах ФВЛЖ до 60–65%.

Во-вторых, фиброз миокарда, как интерстициальный при СНсФВ, так и фокальный, присущий СНнФВ, в обоих вариантах чувствителен к терапии АМКР. В-третьих, в отношении феномена ИНГЛТ2 было доказано, что препараты этого класса обладают как собственным гемодинамическим и нейрогуморальным влиянием [6, 7], так и способностью прямого положительного воздействия на КМЦ, что крайне важно и в условиях миоцитарного дефицита при СНнФВ, и при микровоспалении и реактивном интерстициальном фиброзе при СНсФВ. За счет активации внутриклеточных процессов аутофагии, глифлозины добиваются устойчивости КМЦ к оксидативному стрессу и обеспечивают благоприятные условия для репарации поврежденных клеточных органелл; восстанавливая подавленные процессы митохондриального дыхания, мобилизуют утраченные в процессе заболевания энергетические ресурсы клеток сердца [8, 9]. Уникальный двойной механизм действия позволяет глифлозинам эффективно реализовывать себя как в условиях нейрогуморальной бури, так и на воспалительном/фиброзном треке развития заболевания. Не удивительно, что ИНГЛТ2 занимают первую строчку в рекомендации по лечению как СНнФВ, так и СНсФВ.

В меньшей степени, но этот дуализм относится и к АРНИ: присутствующий в молекуле этого комплекса валсартан обеспечивает нейрогуморальную модуляцию, более востребованную при СНнФВ, а ингибитор неприлизина сакубитрил не только усиливает нейрогуморальную поддержку, но и оказывает противовоспалительное/антифибротическое действие, необходимое для СНсФВ.

Другими словами, у больных СНнФВ более востребованы нейрогуморальные эффекты, а у больных с воспалительной/фиброзной СНсФВ – противовоспалительные и антифибротические качества, которые в разной степени присущи этим препаратам.

Однако при всей убедительности концепции существования двух независимых фенотипов ХСН – нейрогуморального, характерного для СНнФВ, и воспалительного/фиброзного, характерного для СНсФВ, существует одно противоречие, требующее специального объяснения: у больных ХСН с ФВЛЖ >60–65% ни нейрогуморальные модуляторы, включая АРНИ, ни ИНГЛТ2 не доказали способности достоверно влиять на прогноз [10].

Этот факт стал «камнем преткновения» для обеих концепций развития ХСН и предметом более детального исследования. Одно из популярных объяснений экспертов состоит в том, что «нейрогормональное влияние» в патогенезе ХСН простирается выше уровня ФВЛЖ 50%, но постепенно убывает по мере роста ФВЛЖ и сходит на нет при величине ФВЛЖ >60–65% [10]. Вклад воспалительного/фиброзного механизма, наоборот, постепенно возрастает и становится превалирующим в диапазоне ФВЛЖ >60–65%, меняя гемодинамический рельеф работы сердца, что требует рассмотрения иного терапевтического подхода и препаратов с иным механизмом действия. Что на самом деле происходит у больных ХСН с гемодинамикой и с сердцем за горизонтом ФВЛЖ >60–65% – предмет острых дискуссий и более детальных исследований [11]. Но именно такой взгляд на динамику эффективности классической терапии ХСН по всей траектории ФВЛЖ все больше склоняет экспертов к выводу о необходимости переосмысления абсолютной роли ФВЛЖ как всеобъемлющего «продольного» фактора сердечной недостаточности в целом и необходимости «сдвига вправо» ее нормы вплоть до 60–65%, в частности [10]. Детальный обзор мнений по поводу «нормы» величины ФВЛЖ был опубликован в этом году в № 6 нашего журнала [12].

¹ К моменту публикации статьи вышло обновление 2023 года Европейских Рекомендаций по диагностике и лечению сердечной недостаточности, касающиеся больных СНсФВ [3], в которых ИНГЛТ2 присвоен уровень и класс доказательности IA вместо ПА, как это было в предыдущей версии. Это изменение связано с более чем убедительными результатами исследования DELIVER с дапаглифлозином у больных с ХСН и ФВЛЖ >40% [4], которые в совокупности с результатами исследования EMPEROR preserved с эмпаглифлозином [5] позволили повысить класс и уровень ИНГЛТ2 в лечении СНсФВ.

И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



Верошпирон

СПИРОНОЛАКТОН
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН№012681/01 от 14.05.2019
капсулы 50 и 100 мг – ПН№011953/01 от 05.09.2019
Инструкция по медицинскому применению препарата
Верошпирон.

В заключение следует отметить, что анализ рекомендованной терапии больным СНнФВ и СНсФВ показал, что различий больше, чем сходств, но самое главное – эти отличия «глубже» по смыслу, поскольку носят патогенетический характер. Поставленный вопрос вскрыл более существенную проблему – проблему современного понимания самой природы синдрома сер-

дечной недостаточности, конкретных механизмов ее развития, а также роли ФВЛЖ в диагностике и ранжировании больных ХСН.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.07.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3): 3–12. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3-12]. DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2023;ehad195. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
6. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(16):e016270. DOI: 10.1161/JAHA.120.016270
7. Bosch A, Poglitsch M, Kannenkeril D, Kolwelter J, Striepe K, Ott C et al. Angiotensin pathways under therapy with empagliflozin in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2023;10(3):1635–42. DOI: 10.1002/ehf2.14313
8. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022;146(18):1383–405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061732
9. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):2024–34. DOI: 10.1056/NEJMr2115011
10. Packer M. A reclassification of heart failure based on recognition of heart failure with normal to supernormal ejection fraction, a clinically common form of cardiac contracture, with distinctive pathophysiological and therapeutic features. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(5):669–72. DOI: 10.1002/ejhf.2849
11. Rosch S, Kresoja K-P, Besler C, Fengler K, Schöber AR, von Roder M et al. Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;146(7):506–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059280
12. Ageev F. T., Ovchinnikov A. G., Ageeva S. F., Mareev V. Yu. What is “normal left ventricular ejection fraction” and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(6):69–74. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Агеева С.Ф., Мареев В.Ю. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69-74]. DOI: 10.18087/cardio.2023.6.n2404