

Канорский С. Г., Борисенко Ю. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, β -адреноблокаторы, ивабрадин, диастолическая дисфункция левого желудочка.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Борисенко Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: возможно ли эффективное лечение? *Кардиология*. 2018;58(6):85–89.

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСН–СФВ) левого желудочка составляет около 50% заболеваемости сердечной недостаточностью, однако фармакотерапия, улучшающая ее исходы, не разработана. Доказанным принципом улучшения исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка является урежение частоты сердечных сокращений. В статье обсуждаются ситуации, в которых лечение β -адреноблокаторами неэффективно или отрицательно влияет на исходы. Сопоставлены результаты собственного исследования и проекта EDIFY, в которых у больных с ХСН–СФВ применялся ивабрадин. Утверждается важность фенотипирования пациентов с ХСН–СФВ для повышения эффективности их лечения.

Kanorskii S. G., Borisenko Yu. V.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: EFFECTIVE TREATMENT POSSIBLE?

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction, β -blockers, ivabradine, left ventricular diastolic dysfunction.

For citation: Kanorskii S. G., Borisenko Yu. V. Chronic heart failure with preserved ejection fraction: effective treatment possible? *Kardiologiya*. 2018;58(6):85–89.

SUMMARY

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for about 50% of cases of heart failure, but pharmacotherapy that improves its outcomes has not been developed. The proven principle of improving outcomes in patients with chronic heart failure with a reduced of left ventricular ejection fraction is the decrease in heart rate. The article discusses situations in which treatment with β -blockers is not effective or negatively affects outcomes. The results of own research and the EDIFY project, in which ivabradine was used in patients with HFpEF, were compared. The importance of phenotyping patients with HFpEF is stated to increase the effectiveness of their therapy.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСН–СФВ) левого желудочка – ЛЖ ($\geq 50\%$) составляет около 50% заболеваемости сердечной недостаточностью, и ее распространенность растет в результате старения населения. Для пациентов с ХСН–СФВ типичны значительное снижение толерантности к физической нагрузке, частые госпитализации, снижение качества жизни [1, 2]. Недавно О. Chioncel и соавт. [3] сообщили, что на фоне современной терапии смертность в течение года у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной (<40%), промежуточной (40–49%) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ составляла 8,8; 7,6 и 6,3% соответственно.

Первоначально диастолическая дисфункция ЛЖ рассматривалась в качестве единственного патогенетиче-

ского звена ХСН–СФВ. В последние годы собственно кардиальные механизмы патогенеза ХСН–СФВ дополнялись внекардиальными системными процессами, включая нарушения метаболизма, ишемические, иммунологические расстройства, процессы воспаления и фиброза. При этом возможность улучшения исходов при лечении больных с ХСН–СФВ с применением стандартных схем фармакотерапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, а также лекарственных препаратов с иным механизмом действия не доказана [4].

Хотя испытания отдельных препаратов фазы II периодически приносили обнадеживающие результаты, ни один из них не улучшал показатель смертности от всех причин в рандомизированных клинических испытаниях фазы III. В качестве недавних примеров следует упомянуть разочаровывающие итоги применения растворимо-

го стимулятора гуанилатциклазы риоцигуата [5], вазодилаторов изосорбида динитрата и гидралазина [6].

Простым механистическим принципом доказанного улучшения исходов у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ является урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью β -адреноблокаторов. По данным мета-анализа 11 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований β -адреноблокаторов [7], более высокая исходная ЧСС ассоциировалась с повышением смертности от всех причин у пациентов с синусовым ритмом ($n=14166$) (относительный риск – ОР 1,11 для учащения ритма сердца на 10 уд/мин при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 1,15; $p<0,0001$), но не с фибрилляцией предсердий ($n=3034$; ОР 1,03 для учащения ритма сердца на 10 уд/мин при 95% ДИ от 0,97 до 1,08; $p=0,38$). β -Адреноблокаторы снижали частоту желудочковых сокращений в среднем на 12 уд/мин как при синусовом ритме, так и при фибрилляции предсердий. Однако это сопровождалось снижением смертности только у пациентов с синусовым ритмом, рандомизированных для приема β -адреноблокаторов (ОР 0,73 против плацебо при 95% ДИ от 0,67 до 0,79; $p<0,001$), независимо от исходной ЧСС. β -Адреноблокаторы не влияли на смертность пациентов с фибрилляцией предсердий (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,12; $p=0,58$) при любой ЧСС. Недавние крупные когортные исследования не выявили позитивного влияния β -адреноблокаторов на смертность в течение года у больных после инфаркта миокарда с подъемами или без подъемов сегмента ST, но без сердечной недостаточности или дисфункции ЛЖ [8, 9]. Из этого следует, что преимущества снижения ЧСС β -адреноблокаторами ограничиваются популяцией пациентов с синусовым ритмом и систолической сердечной недостаточностью.

Более того, недавно показано негативное влияние β -адреноблокаторов на прогноз у пациентов определенных категорий. При анализе результатов рандомизированного исследования ACCORD в подгруппе больных сахарным диабетом 2-го типа первичная конечная точка (нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) в течение в среднем 4,6 года наблюдения среди получавших β -адреноблокаторы ($n=2527$) регистрировалась чаще (ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,24 до 1,72; $p<0,001$) по сравнению с не принимавшими β -адреноблокаторы ($n=2527$). У участников проекта ACCORD с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений также оказалась значительно выше в группе лечения β -адреноблокаторами (ОР 1,27 при 95% ДИ от 1,02 до 1,60; $p=0,03$) [10].

Установлено, что повышенная ЧСС связана с ухудшением исходов и повышенной смертностью у паци-

ентов с ХСН–СФВ [11, 12]. В связи с этим селективный ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин, отличающийся лучшей переносимостью в сравнении с β -адреноблокаторами, представлялся рациональным средством лечения. При сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ ивабрадин значительно уменьшал риск сердечно-сосудистой смерти и/или госпитализации по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности [13], уменьшал ремоделирование миокарда [14].

В нашем проспективном рандомизированном исследовании у 126 больных с ХСН–СФВ на фоне артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца во всех случаях применялась фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин, к которой добавлялись бисопролол ($n=62$) или ивабрадин ($n=64$). Оценка клинического статуса, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, параметров эхокардиографии проводилась исходно и через 12 мес терапии. В отличие от бисопролола ивабрадин существенно повышал толерантность больных к физической нагрузке, качество жизни, снижал уровень NT-proBNP, улучшал эхокардиографические показатели активного расслабления и податливости ЛЖ. Это позволило сделать вывод, что в сравнении с бисопрололом ивабрадин имеет преимущества при лечении больных с ХСН–СФВ на фоне АГ и ишемической болезни сердца [15].

В недавно опубликованном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EDIFY участвовали 179 пациентов с ХСН II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 ударов/мин в покое, уровнем NT-proBNP ≥ 220 пг/мл и ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ [16]. На фоне лечения ивабрадином отмечалось увеличение пиковой скорости раннего диастолического митрального потока (E), общей продолжительности митрального потока, но отношение E/e' (e' – среднее значение максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в области боковой стенки и межжелудочковой перегородки) при этом существенно не изменялось. Не наблюдалось существенного увеличения расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, и снижения уровня NT-proBNP. У участников исследования EDIFY не удалось подтвердить гипотезу о том, что снижение ЧСС приводит к уменьшению давления заполнения ЛЖ (E/e') благодаря улучшению его релаксации (в частности средний показатель e' достоверно не увеличивался).

Ранее было показано, что в эксперименте у животных с ХСН–СФВ ивабрадин уменьшает фиброз миокарда [17], уменьшает жесткость артерий, улучшает систоличе-

скую и диастолическую функцию ЛЖ [18]. В то же время 2 небольших клинических исследования у пациентов с ХСН-СФВ дали противоречивые результаты [19, 20].

В последнее время формируются представления о целесообразности фенотипирования больных с ХСН-СФВ [21–23]. В качестве одного из доказательств справедливости такого подхода можно привести гетерогенные результаты исследования TOPCAT. В этом широко известном кардиологам проекте [24] у 3445 больных с ХСН-СФВ влияние спиронолактона на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, успешная реанимация при внезапной остановке кровообращения и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалось недостоверным (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,04; $p=0,14$). При этом оцененная ретроспективно частота регистрации первичной конечной точки у пациентов из России и Грузии ($n=1678$) оказалась в 4 раза ниже, чем у больных из Северной и Южной Америки ($n=1767$), а спиронолактон являлся эффективной терапией ХСН-СФВ по сравнению с плацебо в Северной и Южной Америке (ОР 0,83), но не в России и Грузии (ОР 1,10) [25]. Эти две когорты больных различались по возрасту, частоте наличия фибрилляции предсердий, сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ, уровню креатинина, диастолического артериального давления (для всех различий $p<0,001$). В обновленных Американских рекомендациях по лечению сердечной недостаточности от 2017 г. появилось новое положение

о возможности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН-СФВ с повышенным уровнем натрийуретических пептидов [26], который не играл важной роли при включении в исследование TOPCAT пациентов из России и Грузии.

Пациенты с ХСН-СФВ, участвовавшие в исследовании EDIFY [16] и нашем исследовании [15], значительно различались по многим показателям (см. таблицу 1).

По сравнению с пациентами в проекте EDIFY участники нашего исследования оказались значительно моложе, имели менее тяжелые проявления диастолической дисфункции ЛЖ. В то же время их отличали неконтролируемая АГ и выраженная гипертрофия ЛЖ, которые подавались коррекции в течение длительного медикаментозного лечения [15]. Напротив, у больных, включенных в проект EDIFY, по-видимому, имелся обширный фиброз миокарда, рефрактерный к фармакотерапии. В случаях подобного развития фиброза с преобладающей рестрикцией и минимальным резервом ударного объема, сердечный выброс полностью зависит от ЧСС [16]. Подобная популяция не может отражать все многочисленные фенотипы, описанные при ХСН-СФВ [21–23].

Риск неблагоприятных исходов у больных с ХСН-СФВ в значительной степени обусловлен наличием сопутствующей патологии – хронической болезни почек, атеросклеротических поражений артерий различных бассейнов и др. [27]. Ввиду разнообразной патологии, имеющейся у пациентов с ХСН-СФВ, успешное лечение с использованием однотипной схемы в каждом случае практически

Таблица 1. Исходные показатели у пациентов с ХСН-СФВ, рандомизированных для приема ивабрадина в двух исследованиях

Показатель	Исследование	
	Канорский С. Г. и соавт. [15]	EDIFY [16]
Возраст, годы	64,5±7,7	72,0 (66,0–78,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5±3,9	29,6 (26,4–35,6)
Хроническая сердечная недостаточность, %		
• II функционального класса	95,3	80
• III функционального класса	4,7	20
Сахарный диабет 2-го типа, %	31,3	43,2
Терапия, включавшая диуретики, %	16,9	58,9
ФВ ЛЖ, %	59,0±6,6	60 (54–66)
Систолическое АД, мм рт. ст.	149,0±22,7	132 (123–142)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,6±11,5	76 (69–84)
Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, м	355,8±27,6	323,0 (243,5–375,0)
NT-proBNP, пг/мл	460,4±40,7	385,0 (263,0–738,0)
Параметры эхокардиографии		
• индекс объема левого предсердия, мл/м ²	39,0±8,7	41,5 (34,3–48,9)
• индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	144,3±9,7	100,1 (80,1–131,8)
• E/A, ед.	0,66±0,19	0,85 (0,66–1,10)
• e', см/с	5,20±1,14	6,1 (5,1–7,1)
• E/e', ед.	9,8±2,1	12,6 (9,7–16,2)

ХСН-СФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; АД – артериальное давление; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; E – пиковая скорость раннего диастолического митрального потока; A – пиковая скорость диастолического митрального потока в систолу левого предсердия.

невозможно. АГ является наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов с ХСН–СФВ, связанной с патогенезом и прогнозом заболевания, рассматриваемой в качестве модифицируемого фактора риска развития и прогрессии ХСН–СФВ [26, 28]. В такой ситуации ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, возможно, применение сакубитрила/валсартана может оказаться перспективным [26].

D. H. Katz и соавт. [29] по результатам обследования 1 273 больных идентифицировали два фенотипа внутри АГ. Эти фенотипы заметно различались по клиническим характеристикам, структуре/функции сердца и показателям кардиомеханики (достоверные различия продольной деформации) даже после коррекции на влияние сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$). Авторы исследования полагают, что две фенотипические группы пациентов с АГ нуждаются в целенаправленной терапии для профилактики ХСН–СФВ.

Недавно выполненный анализ результатов исследования TOPCAT вновь подтвердил, что повышенная ЧСС является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН–СФВ [30]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, улучшит ли снижение ЧСС исходы при ХСН–СФВ. Ивабрадин

остаётся перспективным препаратом для лечения больных с ХСН–СФВ [31].

Заключение

Успешной может быть только комплексная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Для разработки такой фармакотерапии требуются уточнение и детализация определения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; лучшее понимание роли сопутствующих заболеваний и различий влияния этиологических факторов хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса; распределение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в рамках отдельных клинико-патофизиологических фенотипов для проведения рандомизированных проспективных исследований; выявление новых молекулярных целей для лекарственных средств; определение предикторов конкретных причин смерти, чтобы обеспечить оптимальное соответствие фармакологических эффектов препаратов особенностям отдельных больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Кафедра терапии № 2 ФПК и ППС

Канорский С. Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Борисенко Ю. В. – аспирант кафедры.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Department of therapy № 2

Kanorskii S. G. – MD, professor.

E-mail: kanorskysg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 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 the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591–602.
3. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. 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;19:1574–1585.
4. Tschöpe C., Van Linthout S., Kherad B. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Future Pharmacological Strategies: a Glance in the Crystal Ball. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:70.
5. Pieske B., Maggioni A.P., Lam C.S.P. et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017;38:1119–1127.
6. Zamani P., Akers S., Soto-Calderon H. et al. Isosorbide Dinitrate, With or Without Hydralazine, Does Not Reduce Wave Reflections, Left Ventricular Hypertrophy, or Myocardial Fibrosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6 (2) pii: e004262.
7. Kotecha D., Flather M.D., Altman D.G. et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart Rate and Rhythm and

- the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885–2896.
8. Dondo T.B., Hall M., West R.M. et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710–2720.
 9. Ibáñez B., Raposeiras-Roubin S., García-Ruiz J.M. The Swing of β -blockers: Time for a System Reboot. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2721–2724.
 10. Tsujimoto T., Sugiyama T., Shapiro M.F. et al. Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on β -Blockers. *Hypertension* 2017;70:103–110.
 11. Castagno D., Skali H., Takeuchi M. et al. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1785–1795.
 12. Bohm M., Perez A. C., Jhund P.S. et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014;16:778–787.
 13. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
 14. Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011;32:2507–2515.
 15. Kanorskii S.G., Borisenko Yu.V. Comparative Evaluation of β -Adrenoblocker and If-Chanel Inhibitor in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Kardiologiia* 2016;56 (2):24–29. Russian (Канорский С.Г., Борисенко Ю.В. Сравнительная оценка β -адреноблокатора и ингибитора If-каналов у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология* 2016;56 (2):24–29).
 16. Komajda M., Isnard R., Cohen-Solal A. et al. prEServeD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine study (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495–1503.
 17. Busseuil D., Shi Y., Mecteau M. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology* 2010;117:234–242.
 18. Reil J.C., Hohl M., Reil G.H. et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013;34:2839–2849.
 19. Kosmala W., Holland D.J., Rojek A. et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1330–1338.
 20. Pal N., Sivaswamy N., Mahmod M. et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;132:1719–1725.
 21. Shah S.J., Katz D.H., Selvaraj S. et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:269–279.
 22. Shah S.J., Kitzman D.W., Borlaug B.A. et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016;134:73–90.
 23. Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V. et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2016;5 (1).
 24. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
 25. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F. 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;131:34–42.
 26. Yancy C.W., 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 America. *Circulation* 2017;136: e137–e161.
 27. Furuhashi T., Moroi M. Cardiovascular prognosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction and no significant ischemia. *Res Rep Clin Cardiol* 2017;8:41–48.
 28. Tsioufis C., Georgiopoulos G., Oikonomou D. et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: connecting the dots. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;16:15–22.
 29. Katz D.H., Deo R.C., Aguilar F.G. et al. Phenomapping for the Identification of Hypertensive Patients with the Myocardial Substrate for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Transl Res* 2017;10:275–284.
 30. O'Neal W.T., Sandesara P.B., Samman-Tahhan A. et al. Heart rate and the risk of adverse outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1212–1219.
 31. Thorup L., Simonsen U., Grimm D., Hedegaard E.R. Ivabradine: Current and Future Treatment of Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;121:89–97.

Поступила 23.03.18 (Received 23.03.18)