

Агеев Ф. Т.¹, Овчинников А. Г.^{1, 2}

¹ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ОПОРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

В статье обсуждается проблема повышения эффективности лечения пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Относительная «неудача» ранних исследований с блокаторами ренин–ангиотензин–альдостероновой системы во многом связана с отсутствием понимания того, что пациенты с СНсФВ представляют собой гетерогенную группу с различными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами развития заболевания. Поэтому при лечении этих пациентов следует использовать так называемый персонализированный подход, основанный на выделении четко очерченных фенотипов заболевания, каждый из которых характеризуется набором демографических, патогенетических и клинических характеристик. На основании литературных данных и собственного опыта авторы рассматривают четыре основных фенотипа СНсФВ: 1) фенотип с синдромом «дефицита» мозгового натрийуретического пептида, сопровождающийся умеренной/выраженной гипертрофией левого желудочка; 2) кардиометаболический фенотип; 3) фенотип со смешанной легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью и 4) фенотип амилоидоза сердца. При лечении больных 1-го фенотипа предпочтительным представляется применение комбинированного препарата валсартан + сакубитрил (возможно в сочетании со спиронолактоном); при 2-м фенотипе лучше всего использовать эмпаглифлозин; при 3-м фенотипе – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил, при 4-м фенотипе – стабилизаторы транстиретины. Те или иные черты разных фенотипов пересекаются друг с другом и могут меняться по мере прогрессирования заболевания. Тем не менее их выделение целесообразно для определения приоритетности при выборе медикаментозной терапии. Так, терапия диуретиками (предпочтительно торасемидом) должна рассматриваться при наличии застойных явлений вне зависимости от фенотипа СНсФВ; применение валсартан + сакубитрил и спиронолактона целесообразно не только при «дефиците» мозгового натрийуретического пептида, но и при наличии концентрической гипертрофии левого желудочка (кроме фенотипа амилоидоза); терапия эмпаглифлозином и сатинами может быть рассмотрена во всех ситуациях, где задействованы провоспалительные механизмы.

Ключевые слова Диастолическая дисфункция; фиброз миокарда; гипертрофия левого желудочка; фенотип; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Для цитирования Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):44–53. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44–53]

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

Лечение больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) по-прежнему остается нерешенной проблемой. В действующих рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности (2021 г.) в разделе, посвященном СНсФВ, указано, что «...на сегодняшний день ни для одного класса препаратов не доказана способность достоверно снижать смертность и заболеваемость при СНсФВ...» [1]. Этот вывод был сделан на основании сравнительно «неудачных» результатов рандомизированных клинических исследований с блокаторами ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), в частности, с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом (PER-CHF) [2], с блокаторами ангиотензиновых рецепторов ирбесартаном (I-PRESERVE) [3] и кандесартаном (CHARM-Preserved) [4]. В исследовании TOPCAT с антагонистом минерало-

кортикоидных рецепторов спиронолактоном у больных с фракцией выброса (ФВ) $\geq 45\%$ общий результат также оказался неудовлетворительным [5], хотя последующий анализ показал достоверное снижение первичной точки в подгруппе пациентов с американского континента, которые были отобраны преимущественно по факту высокого уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) [6]. Большие надежды на благоприятное решение этой задачи возлагались на наиболее эффективный при другом типе СН – СН с низкой ФВ – комбинированный препарат валсартан+сакубитрил (В+С) [7]. Тем не менее результаты недавно завершившегося исследования PARAGON-HF с участием больных с СН и ФВ $\geq 45\%$ также не выявили достоверного ($p=0,059$) влияния препарата на комбинированную первичную конечную точку (сердечно-сосудистую смертность и госпитализации из-за обострения СН) [8]. Столь обидную неудачу пре-

парата В+С в испытании PARAGON-HF в какой-то мере несколько смягчает тот факт, что в подгруппе больных с ФВ от 45 до 57% (ниже медианы) улучшение первичной конечной точки оказалось достоверным и более значимым по сравнению с больными с ФВ выше 57%.

Достижение успеха в лечении пациентов с СНсФВ было связано с внедрением в широкую клиническую практику ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ2), а также с завершением в 2021 году испытания EMPEROR-Preserved с эмпаглифлозином. В этом испытании прием эмпаглифлозина у пациентов с СН и относительно сохраненной ФВ $\geq 40\%$ сопровождался достоверным снижением риска сердечно-сосудистой смерти и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 21% [9]. Важно отметить, что изначально запланированный подгрупповой анализ показал достоверное улучшение прогноза в подгруппах пациентов с ФВ в промежутке от 40 до 50% и в промежутке от 50 до 59%, но не с ФВ $\geq 60\%$. Следует отметить, что достоверное снижение первичной точки в испытании EMPEROR-Preserved было достигнуто главным образом за счет снижения, числа госпитализаций из-за обострения СН, но не за счет сердечно-сосудистой смертности [9].

Среди возможных причин относительной неудачи вышеуказанных испытаний с блокаторами РААС, а также последующих испытаний со спиронолактоном, В+С и ингибиторами иНГЛТ-2 в первую очередь следует указать отсутствие четкого понимания причин и механизмов развития СНсФВ. При всей схожести симптомов и признаков СН (одышка, слабость, часто наличие застойных явлений) пациенты с СНсФВ представляют собой крайне гетерогенную группу с различными этиологическими и патогенетическими механизмами развития СН. И в этой связи попытки лечить всех пациентов с СНсФВ «под одну гребенку», то есть без учета их индивидуальных особенностей, обречены на неудачу. Нельзя не согласиться со мнением ведущего эксперта в области СНсФВ Shah S., согласно которому на примере СНсФВ наиболее ярко прослеживается современная тенденция к персонализированному подходу в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Подобный персонализированный подход основан на выделении четко очерченных фенотипов СНсФВ, каждый из которых обладает специфическим набором демографических, патогенетических и клинических характеристик [11–13].

На сегодняшний день можно выделить несколько вполне обособленных фенотипов СНсФВ. Наиболее часто встречаемым фенотипом СНсФВ является **фенотип с синдромом «дефицита» мозгового натрийуретического пептида** (рис. 1). Этот фенотип характерен для больных с плохо леченной артериальной гипертензией, часто сопровождается выраженной гипертрофией лево-

го желудочка (ГЛЖ) и незначительно повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида. В лечении этого фенотипа может быть особенно эффективным применение комбинированного препарата В+С. В+С уменьшает тяжесть ГЛЖ и повышает толерантность к нагрузке [14–16]. Лечение этого фенотипа целесообразно дополнить антагонистом минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном [6, 17].

У значительной доли участников вышеуказанного испытания PARAGON-HF, безусловно, присутствовал этот фенотип «дефицита» мозгового натрийуретического пептида, что и предопределило выборочный успех комбинированного препарата В+С [8]. Участники этого испытания представляли собой широкую палитру патофизиологических и клинических фенотипов СНсФВ, которые не могли успешно лечиться каким-то одним препаратом. Важным положительным знаком этого испытания стали данные подгруппового анализа, согласно которому среди пациентов с ФВ от 45 до 57% (ниже медианы) применение В+С сопровождалось достоверным снижением риска первичной конечной точки на 22% ($p=0,03$). Важно отметить, что терапия В+С положительно влияла на биохимические маркеры фиброза, что свидетельствовало о смещении баланса коллагена в сторону подавления его синтеза и усиления его деградации [18]. В целом все эти результаты указывают на необходимость применения препарата В+С у пациентов СНсФВ, имеющих один общий патофизиологический и клинический фенотип – «фенотип с дефицитом мозгового натрийуретического пептида и умеренной/выраженной гипертрофией».

Подтверждением эффективности препарата В+С при этом фенотипе СНсФВ стали результаты нашего проспективного рандомизированного исследования [14–16], в котором приняло участие 45 пациентов с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$), концентрической гипертонической ГЛЖ и повышенным давлением наполнения в покое или при физической нагрузке. Все участники этого исследования имели выраженную концентрическую ГЛЖ (средняя величина индекса массы миокарда 129 г/м^2) и характеризовались относительно невысоким уровнем NT-proBNP (медиана 278 пг/мл). Выраженная ГЛЖ отчасти явилась следствием избыточного фиброза миокарда, однако сопровождалась лишь незначительным повышением миокардиального стресса и, соответственно, незначительной выработкой мозгового натрийуретического пептида. При таком варианте развития СНсФВ оптимальным препаратом как раз представляется препарат В+С. Его уникальность заключается в наличии в составе вещества сакубитрил, способного защищать натрийуретические пептиды от быстрой деградации и тем самым устранять возникающий при СНсФВ их дефицит.

Это позволяет существенно повысить биодоступность натрийуретических пептидов – веществ, обладающих многочисленными плейотропными эффектами (антигипертрофическим, антифибротическим, диуретическим), имеющих важнейшее значение именно при СНсФВ [14, 15]; с другой стороны, валсартан обеспечивает подавление активности РААС.

Антифибротический эффект препарата В+С до определенной степени обусловлен его противовоспалительным действием, что имеет принципиальное значение именно при СНсФВ, для которой характерно наличие сопутствующих провоспалительных заболеваний (ожирения, хронической болезни почек, хронической об-

Рисунок 1. Фенотип с синдромом дефицита МНП, сопровождающийся умеренной/выраженной гипертрофией миокарда



АД – 144/92 мм Нг;
NTproBNP – 225 пг/мл;
КДР – 4,8 см; ФВЛЖ – 54%;
ТМЖП – 1,4 см; ТЗСЛЖ – 1,3 см; ИММЛЖ – 124 г/м²;
ИОЛП – 36 мл/м²; Е/е' – 15; СДЛА – 35 мм рт. ст.

АД – артериальное давление, NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии.

структивной болезни легких), играющих ключевую роль в прогрессировании фиброза и диастолической дисфункции [19]. Применение В+С в нашем исследовании достоверно превзошло ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов по влиянию на переносимость нагрузки, главным образом за счет более значимого уменьшения выраженности фиброза и ГЛЖ (жесткости миокарда) и связанного с этим снижения давления заполнения ЛЖ [14, 15]. Очевидно, что положительные эффекты В+С были связаны не только с устранением дефицита мозгового натрийуретического пептида, но и с благотворным влиянием на процессы воспаления и фиброза: в группе В+С отмечалось достоверное снижение ключевых биохимических маркеров воспаления (моноцитарного хемотаксического белка-1) и фиброза (С-концевого пропептида проколлагена типа I) [14, 15]. Скорее всего, именно эта категория пациентов с СНсФВ, то есть имеющих выраженную ГЛЖ, незначительно повышенный уровень NT-proBNP и умеренный/выраженный фиброз миокарда, получит наибольшую пользу от терапии В+С.

Нередко успех лечения пациентов с этим фенотипом СНсФВ напрямую зависит от мощности антифибротического влияния, и одного лишь препарата В+С может оказаться недостаточно для адекватного уменьшения избытка коллагена в миокарде – патофизиологической основы повышенных жесткости ЛЖ и давления наполнения. Очевидным решением этой проблемы может стать добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов **спиронолактона**.

Возможности спиронолактона в лечении пациентов с СНсФВ были продемонстрированы в подгрупповом анализе испытания TOPCAT [6], где среди участников испытания с американского континента прием препарата сопровождался достоверным снижением риска смерти и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 18% ($p=0,026$). Напротив, у пациентов, включенных в испытание из исследовательских центров России и Грузии, не отмечалось сколько-нибудь значимого эффекта: снижение риска этих осложнений составило всего 10% ($p=0,58$). По всей видимости, подобные различия в эффективности спиронолактона были связаны с различным подходом к включению пациентов. Так, основным критерием включения у американских пациентов был повышенный уровень NT-proBNP, в то время как у пациентов из России и Грузии – наличие в анамнезе госпитализации из-за обострения СН. Повышенный уровень NT-proBNP свидетельствует о высоком давлении наполнения ЛЖ и выраженном фиброзе миокарда, который, в свою очередь, является морфологическим субстратом для реализации положительных эффектов спиронолактона [20].

Негативное влияние сопутствующих провоспалительных заболеваний на сердечную мышцу далеко не всегда сопровождается ее гипертрофией. Поскольку одним из главных механизмов воздействия этих заболеваний на миокард является микрососудистое воспаление с последующим диффузным интерстициальным фиброзом [19], протекающим без увеличения объема самих кардиомиоцитов, то значительной ГЛЖ может и не быть. Этот вариант развития СНсФВ чаще всего встречается у больных с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и может быть обозначен как **кардиометаболический фенотип** (рис. 2). Для больных этого фенотипа характерно наличие низкоинтенсивного воспалительного статуса, высокой жесткости ЛЖ и значительного повышения давления наполнения, особенно при нагрузке.

При СД2 и ожирении в большом количестве вырабатываются провоспалительные цитокины, которые запускают системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла [21] с последующим снижением биодоступности оксида азота, фиброзом миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ [10, 22]. Помимо этого, при ожирении и СД в миокарде накапливаются свободные радикалы кислорода, а при СД еще и продукты конечного гликирования, которые оказывают самостоятельное повреждающее действие на миокард, что негативно отражается на основных детерминантах наполнения ЛЖ: активном расслаблении и пассивной податливости миокарда [19]. С учетом отрицательного влияния ожирения и СД2 на течение и прогноз СНсФВ, а также частого сочетания этих двух состояний оптимальным терапевтическим вмешательством у таких пациентов будет одновременное улучшение метаболического статуса и диастолической функции ЛЖ. И здесь большие перспективы связывают с инГЛЛТ-2 (**глифлозинами**).

Считается, что, помимо гемодинамической разгрузки сердца, глифлозины способны напрямую улучшать диастолическую функцию ЛЖ. В ряде клинических и экспериментальных исследований эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда [23–26]. Эффективность эмпаглифлозина в лечении больных с кардиометаболическим фенотипом была продемонстрирована в нашем клиническом рандомизированном проспективном исследовании, в котором 6-месячный прием препарата у пациентов с СНсФВ и СД2 привел к значительному улучшению переносимости физической нагрузки, снижению давления наполнения ЛЖ и восстановлению ключевых резервов сердца по сравнению с группой стандартной гипогликемической терапии [27]. Выше уже было сказано, что в испытании EMPEROR-Preserved прием эмпаглифло-

Рисунок 2. Фенотип с кардио-метаболическим синдромом



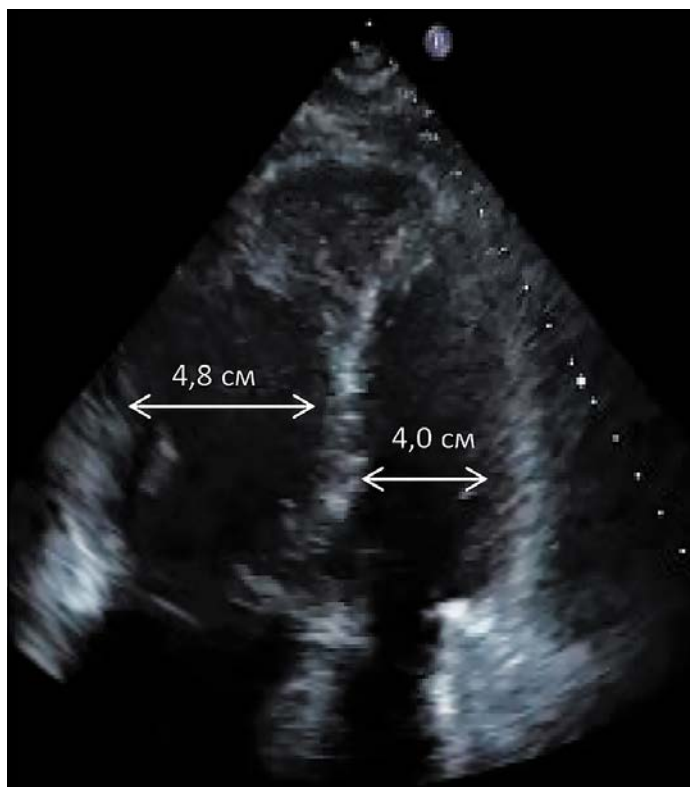
HbA1c – 7,2%; ИМТ – 33 кг/м²;
NTproBNP – 770 пг/мл;
КДР – 5,4 см; ФВЛЖ – 56%;
ТМЖП – 1,1 см; ТЗСЛЖ – 1,0 см; ИММЛЖ – 102 г/м²;
ИОЛП – 32 мл/м²; E/e' – 18; СДЛА – 38 мм рт. ст.

HbA1c – гликированный гемоглобин, ИМТ – индекс массы тела, NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии, E/e' – соотношение пиковой скорости E трансмитрального диастолического потока/средней скорости пика e' тканевого доплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрального кольца в диастолу.

зина у пациентов с СНсФВ ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за обострения СН на 21% (p < 0,001), причем вне зависимости от наличия или отсутствия СД [9].

Другим классом препаратов, которые могут быть эффективны при кардиометаболическом фенотипе, являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, или **статины**. Эти препараты, хотя и не обладают столь мощным противовоспалительным действием, как, например, блокаторы рецепторов к интерлейкину-1, но их противовоспалительного действия вполне достаточно для того, чтобы подавить хроническое низкоинтенсивное воспаление в миокарде [21]. Статины улучшают окислительный баланс в эндотелиальных клетках

Рисунок 3. СНсФВ со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью



ФК по NYHA 3-4; влажные хрипы в нижних отделах легких; расширение яремных вен; отеки нижних третей голеней; NTproBNP – 1850 пг/мл; КДР ПЖ – 4,8 см; КДР ЛЖ – 4,0 см; ФВЛЖ – 52%; ТМЖП – 1,1 см; ИОЛП – 36 мл/м²; E/e' – 22; СДЛА – 64 мм рт.ст.; ТАГ – 17 мм рт.ст.

ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии, E/e' – соотношение пиковой скорости E трансмитрального диастолического потока / средней скорости пика e' тканевого доплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрального кольца в диастолу, ТАГ – транслегочный градиент давления.

и тем самым восстанавливают биодоступность оксида азота, что, как было показано в многочисленных экспериментальных исследованиях, сопровождается реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции ЛЖ [28–30].

На сегодняшний день имеются клинические доказательства эффективности статинов при СНсФВ. В недавнем крупном мета-анализе было показано, что у больных с СН и фракцией выброса >40% прием статинов ассоциируется с достоверным снижением общей смертности на 15%, сердечно-сосудистой смертности на 17% и частоты госпитализаций из-за обострения СН на 24% [31]. Со-

гласно данным нашего одноцентрового проспективного клинического исследования прием розувастатина и аторвастатина у 59 больных с СНсФВ, которые или никогда не принимали статины или не принимали их, по меньшей мере, в течение 6 месяцев, сопровождался значительным улучшением переносимости нагрузки и ключевых диастолических показателей (доплеровского соотношения E/e', объема левого предсердия, систолического давления в легочной артерии). Положительный эффект статинов был тем более заметен, чем тяжелее были исходные нарушения диастолы и выше был уровень С-реактивного белка [32]. Большинство участников исследования имели признаки кардиометаболического фенотипа: все пациенты имели артериальную гипертонию, 92% имели избыточную массу тела или ожирение, 39% имели хроническую болезнь почек, 31% – СД2 [32]. В другом нашем испытании среди 223 больных с компенсированным (бессимптомным) гипертоническим сердцем и избыточной массой тела/ожирением отсутствие приема статинов ассоциировалось с трехкратным увеличением риска развития СНсФВ и двукратным увеличением риска прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ [33, 34]. Очевидно, что микровоспалительные процессы, выраженные в различной степени интенсивности, присутствуют практически при всех фенотипах СНсФВ, поэтому статины следует применять, по сути, у каждого пациента с СНсФВ (естественно, при отсутствии противопоказаний).

Медленное, но упорное прогрессирование фиброза приводит к повышению жесткости миокарда и вынужденному в начале компенсаторному, а затем и патологическому росту давления наполнения с формированием левосторонней легочной гипертонии. У ряда больных с СНсФВ высокое давление в легочной артерии формируется не только за счет пассивного (посткапиллярного) компонента, но и за счет сужения легочных артериол (реактивного или прекапиллярного компонента), и в таких случаях говорят о реактивной или смешанной (пре- и посткапиллярной) легочной гипертонии.

По сравнению с венозной легочной гипертонией реактивная легочная гипертония носит более устойчивый характер и часто ассоциируется с развитием правожелудочковой недостаточности. Такой фенотип СНсФВ можно обозначить как **СНсФВ со смешанной легочной гипертонией и правожелудочковой недостаточностью** (рис. 3); последняя, как правило, ассоциируется с повышением центрального венозного давления и застойными явлениями по большому кругу кровообращения [35].

Высокое центральное венозное давление приводит к нарушению лимфооттока от легких, из-за чего в интерстициальном пространстве легких скапливается избыточное количество жидкости, что нарушает газообмен, снижает растяжимость легких и усиливает восприятие боль-

ным одышки. Кроме того, при высоком центральном венозном давлении снижается фильтрационное давление в почках, что уменьшает выведение из организма ионов натрия и способствует задержке жидкости: формируется кардиоренальный синдром [36]. Фенотип СНсФВ со смешанной легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью характеризуется наиболее тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом с развитием значительных застойных явлений по большому кругу кровообращения, нередко с вовлечением почек [35]. В лечении этого фенотипа наряду с симптоматической терапией мочегонными, предпочтительно **торасемидом** [37], препаратом выбора может стать ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 **силденафил**, действие которого направлено не только на снижение легочного сосудистого сопротивления (что сопровождается разгрузкой правого желудочка), но и на снижение давления наполнения ЛЖ [38, 39]. Последнее свойство силденафила крайне важно, поскольку изолированное устранение высокого легочного сосудистого сопротивления без параллельного снижения давления наполнения ЛЖ чревато резким повышением давления в легочных венах и развитием отека легких [40]. Принципиальным условием эффективного использования силденафила у пациентов с СНсФВ является четко верифицированное наличие реактивной/смешанной формы легочной гипертензии, критериями которой являются систолическое давление в легочной артерии выше 40 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление выше 3 единиц Вуда (и/или транслегочный градиент давления >15 мм рт. ст.) [40]. Все без исключения положительные завершившиеся исследования с силденафилом у больных СНсФВ проводились именно у пациентов со смешанной легочной гипертензией [39, 41, 42]. В нашем проспективном рандомизированном исследовании с участием 50 пациентов с СНсФВ и пре- и посткапиллярной легочной гипертензией терапия силденафилом в дозе 75–150 мг/сут. сопровождалась улучшением переносимости нагрузки и снижением функционального класса СН, что явилось следствием благоприятного воздействия препарата на тонус легочных сосудов, сократительную функцию правого желудочка и давление наполнения ЛЖ как в покое, так и во время физической нагрузки [38].

При описании фенотипов СНсФВ нельзя не сказать о стоящем особняком фенотипе амилоидоза сердца (рис. 4), представленным главным образом транстретиновой кардиомиопатией. Этот фенотип встречается примерно у 10–20% пациентов с СНсФВ, преимущественно у мужчин старше 60 лет [43]. Амилоидоз сердца характеризуется, как правило, высокой ФВ (обычно выше 60%) и выраженной ГЛЖ и часто сочетается с неврологическими и кишечными расстройствами [44]. Самостоятельность этого фенотипа подтверждается тем фактом, что

Рисунок 4. Фенотип амилоидоза сердца, мужчина 68 лет



NTproBNP – 3300 пг/мл;
КДР – 4,6 см; КСР – 3,8 см; ФВЛЖ – 64%;
ТМЖП – 1,6 см; ТЗСЛЖ – 1,5 см;
Е/е' – 32; СДЛА – 50 мм рт. ст.

NTproBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР – конечно-систолический размер левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в левом предсердии, Е/е' – соотношение пиковой скорости Е трансмитрального диастолического потока/средней скорости пика е' тканевого доплеровского движения ткани латеральной и медиальной части митрального кольца в диастолу.

ни один из вариантов антифибротической и противовоспалительной терапии, включая комбинированный препарат В+С и иНГЛТ-2 эмпаглифлозин, оказались неэффективны как раз у пациентов с СНсФВ и ФВ выше 60%. Скорее всего, «нулевой» эффект В+С и иНГЛТ-2 у этих пациентов обусловлен отсутствием у них низкоинтенсивного воспалительного/фибротического поражения миокарда, а высокая ФВ является следствием накопления амилоидного белка в миокарде, приводящего к выраженной концентрической гипертрофии и гемодинамически «выгодному» уменьшению полости ЛЖ. Алгоритм диагностики таких больных включает комплекс клиниче-

Таблица 1. Клинические фенотипы СНсФВ и варианты их терапии

Фенотип	Особенности	Уровень NTproBNP	Предпочтительная терапия
1. Синдром «дефицита МНП»	АГ + ГЛЖ ± фиброз (± ИБС, ХОБЛ, ХБП, ожирение)	от ↔ до ↑	В+С* ± спиронолактон
2. Кардиометаболический синдром	Ожирение, СД (± ИБС, АГ, ХОБЛ, ХБП)	↑↑	иНГЛТ-2* (эмпаглифлозин) + статины*
3. Со смешанной ЛГ и недостаточностью ПЖ ± кардио-респираторным синдромом	↑ЦВД, застойные явления по большому кругу кровообращения, СДЛА ≥40 мм рт. ст., тяжелое течение	чаще ↑↑↑	Силденафил, торасемид**
4. Амилоидоз сердца (чаще ТТКМП)	Чаще мужчины старше 60 лет, с ФВЛЖ более 60%	чаще ↑↑↑	Стабилизаторы транстиретины

МНП – мозговой натрийуретический пептид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, В+С – валсартан+сакубитрил, иНГЛТ-2 – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера типа 2, СД – сахарный диабет, ЛГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ЦВД – центральное венозное давление, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТТКМП – транстиретиновая кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса, ↔ – без изменений, ↑ – незначительное повышение, ↑↑ – умеренное повышение, ↑↑↑ – значительное повышение. * – комбинация В+С, иНГЛТ-2 и статинов может быть рассмотрена при 1, 2 и 3 фенотипах. ** – при застойных явлениях предпочтителен торасемид.

ских и визуализирующих методик, включая скинтиграфию миокарда, а также анализ специфических биохимических и иммунологических маркеров [45, 46]. Пациентам с транстиретиновой кардиомиопатией показано лечение специфическим стабилизатором транстиретины тафамидом; доказано, что применение тофамидиса обеспечивает достоверное улучшение прогноза и качества жизни [47].

Заключение

Таким образом, текущее лечение пациентов с СНсФВ, наряду с обязательной базовой терапией основного заболевания (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, СД2 и пр.), приведшего к развитию

СНсФВ, должно предусматривать приоритетный фенотип СНсФВ. Более четкое выделение различных клинических фенотипов СНсФВ станет ключевой задачей ближайших клинических испытаний, решение которой позволит улучшить лечение каждого конкретного пациента с СНсФВ.

Работа выполнена при поддержке Минздрава России (Гос. задание по теме 222011900002–9).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.02.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2022;24(1):4–131. DOI: 10.1002/ehf.2333
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. European Journal of Heart Failure. 1999;1(3):211–7. DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00039-2
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
- Pfeffer MA, Braunwald E. Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Reflections on Its Treatment With an Aldosterone Antagonist. JAMA Cardiology. 2016;1(1):7–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2015.0356
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–neprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
- 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
- Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung and Blood Institute Working Group Summary. Circulation. 2020;141(12):1001–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886
- Shah SJ. Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Overview. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2017;10(3):233–44. DOI: 10.1007/s12265-017-9756-y
- Zhu K, Ma T, Su Y, Pan X, Huang R, Zhang F et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: Every Coin Has Two Sides. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:683418. DOI: 10.3389/fcvm.2021.683418

13. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlström U, Brugs JJ, Linssen GCM et al. Identification of distinct phenotypic clusters in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):973–82. DOI: 10.1002/ehf.2169
14. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Blankova Z.N., Borisov A.A., Ageev F.T. The Role of Nephilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):117–27. [Russian: Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Бланкова З.Н., Борисов А.А., Агеев Ф.Т. Роль ингибиторов не-прилизина в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2020;60(11):117–27]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1352
15. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Potekhina A.V., Vitsenya M.V., Ageev F.T. Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):80–91. [Russian: Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Потехина А.В., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):80–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4568
16. Gvozdeva AD, Ovchinnikov AG, Blankova ZN, Borisov AA, Ageev FT. Angiotensin neprilysin inhibition in HFpEF and advanced left ventricular hypertrophy: the rationale, design, and preliminary results of a randomized open-label pilot study. P.233381. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(Suppl S2):2–322. [Av. at: <https://esc365.escardio.org/presentation/233381>]. DOI: 10.1002/ehf.2297
17. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263–75]
18. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(5):503–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.072
19. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
20. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ozhereljeva M.V., Ageev F.T. Left ventricular dysfunction in hypertensive heart: Current view of the pathogenesis and treatment. *Kardiologiya*. 2017;57(S2):367–82. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*. 2017;57(S2):367–82]. DOI: 10.18087/cardio.2393
21. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021;42(43):4431–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab653
22. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
23. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács Á, Schach C et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(12):1690–700. DOI: 10.1002/ehf.1328
24. Kolijs D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495–507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123
25. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):9. DOI: 10.1186/s12933-016-0489-z
26. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):148. DOI: 10.1186/s12933-014-0148-1
27. Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zhrebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P. et al. Empagliflozin in heart failure patients with preserved ejection fraction and diabetes mellitus type 2. (Results of a pilot prospective randomized trial). *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(3):60–73. [Russian: Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П. и др. Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом 2-го типа (Результаты пилотного проспективного рандомизированного исследования). *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):60–73]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211603160
28. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(4):415–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.009
29. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P, Guzik TJ, Zhang M-H, Tousoulis D et al. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2011;124(3):335–45. DOI: 10.1161/CIRCULATION.110.985150
30. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Sasaki N, Iwasaku T et al. Atorvastatin ameliorates cardiac fibrosis and improves left ventricular diastolic function in hypertensive diastolic heart failure model rats. *Journal of Hypertension*. 2014;32(7):1534–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000184
31. Bielecka-Dabrowa A, Bytyci I, Von Haehling S, Anker S, Jozwiak J, Rysz J et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):188. DOI: 10.1186/s12944-019-1135-z
32. Ovchinnikov AG, Dreeva ZV, Potekhina AV, Arefieva TI, Masenko VP, Ageev FT. Statins improves functional capacity and restores LV diastolic reserve in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(Suppl S1):418. DOI: 10.1002/ehf.1488
33. Ovchinnikov AG, Ozerelyeva MV, Ageev FT. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFPEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl S1):328
34. Ovchinnikov A.G., Ozhereljeva M. V., Masenko V.P., Ageev F.T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. *Russian Heart Journal*. 2017;16(3):185–96. [Russian: Овчинников А. Г., Ожерельева М.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(3):185–96]
35. Ovchinnikov A.G., Gavryushina S.V., Ageev F.T. Pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(2):114–29. [Russian: Овчинников А.Г., Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Легоч-

- ная гипертония, связанная с диастолической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(2):114–29]. DOI: 10.18087/rh-fj.2016.2.2210
36. Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Ibragimova N.M., Barabanova E.A., Yushchyuk E.N., Ageev F.T. Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Part II: The role of right heart chambers, vascular system and skeletal muscles. *Kardiologiia*. 2019;59(8S):4–14. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных с СНсФВ. Часть II: роль правых камер сердца, сосудов и скелетной мускулатуры. Кардиология. 2019;59(8S):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.n393
37. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NSFW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и давление наполнения ЛЖ у больных с компенсированной СНсФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13(6):320–33]
38. Belyavskiy E, Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ageev FT, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):408. DOI: 10.1186/s12872-020-01671-2
39. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Circulation*. 2011;124(2):164–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866
40. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
41. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(4):368–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.047
42. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, ten Freyhaus H, Hellmich M et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2019;283:152–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.078
43. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;28(1):10–21. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.004
44. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Current Opinion in Cardiology*. 2018;33(5):571–9. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000547
45. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2585–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338
46. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2017;38(38):2879–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx350
47. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlino G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(11):1007–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689

КОММЕНТАРИЙ ОТНОСИТЕЛЬНО НОВЫХ ДАННЫХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПОСЛЕ ПРИНЯТИЯ К ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ «ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ОПОРА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ»

Одним из важных положений, изложенных в статье: «Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы» явилось признание того, что «... те или иные черты разных фенотипов пересекаются между собой и могут модифицироваться по мере прогрессирования заболевания ...» [1]. Иными словами, каждый из больных СНсФВ определенного преобладающего клинического фенотипа, как правило, демонстрирует черты других фенотипов, проявляющихся у него в меньшей степени или в более поздние сроки заболевания. Это и не удивительно, поскольку, например, больной с тяжелой артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ с преобладающим фенотипом «дефицита МНП» не застрахован от наличия (присоединения) у него ожирения или сахарного диабета, которые будут привносить в клиническую картину СНсФВ элементы «кардио-метаболического» фенотипа, а при дальнейшем прогрессировании диастолических расстройств и трансформацию его в фенотип «смешанной легочной гипертензии с правожелудочковой недостаточностью». Та же ситуация может иметь место и у больных СНсФВ с не менее распространенным «кардио-метаболическим» фенотипом. Эти три фенотипа СНсФВ формируются при участии общих и тесно взаимосвязанных патогенетических механизмов, включающих низкоинтенсивное микрососудистое воспаление разной этиологии, как причины избыточного реактивного фиброза миокарда, приводящего, в свою очередь, к повышению миокардиальной и камерной жесткости и, как следствие, росту давления наполнения ЛЖ с формированием сначала венозной, а затем и смешанной легочной гипертензии (ЛГ).

Такое понимание механизмов развития заболевания делает обоснованной необходимость комбинированной терапии больных СНсФВ с акцентированным применением иНГЛТ-2 и валсартана/сакубитрила, дополнен-

ным антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Части больных по показаниям следует добавить статины, а при наличии смешанной ЛГ – силденафил.

Эффективность такого комбинированного подхода к лечению большинства больных СНсФВ была подтверждена в недавно опубликованной статье М. Vaduganathan et al., в которой были представлены результаты специального объединенного статистического анализа четырех исследований с валсартан/сакубитрилом (АРНИ) [PARADIGM-HF и PARAGON-HF], иНГЛТ2 эмпаглифлозином [EMPEROR program] и субанализа исследования TOPCAT со АМКР спиронолактоном у больных с умеренно низкой и сохраненной сердечной недостаточностью [2]. Авторами было показано, что перевод больных с иАПФ на АРНИ с последующим добавлением АМКР, а потом и иНГЛТ2 (т.е. тройная комбинация), ассоциируется с последовательным, от препарата к препарату, снижением риска развития первичной точки (сердечно-сосудистая смерть или СН госпитализации) в подгруппах с ФВЛЖ от 45 до 54% (коэффициент риска [ОР] 0,49 [95% ДИ 0,32–0,74]) и с ФВЛЖ от 55 до 64% (ОР 0,54 [95% ДИ 0,37–0,80]) по сравнению со стандартной терапией ингибиторами АПФ или сартанами + бета-адреноблокаторы.

Особо следует отметить, что в подгруппе больных СНсФВ с ФВЛЖ $\geq 65\%$ достоверного снижения риска первичной точки достигнуто не было (ОР 1,17 [95% ДИ 0,65–2,10]). С чем это связано? Можно предположить, что в эту подгруппу вошло значительное число больных с фенотипом амилоидоза сердца (чаще транстиретиновой кардиомиопатии), для которого характерно наличие высокой ФВЛЖ $> 60\%$ и у которых терапия АРНИ, иНГЛТ2 и АМКР может быть малоэффективной.

Дата поступления комментария 27.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia*. 2022;62(7):3–11. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):3–11]
2. Muthiah Vaduganathan et al. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022; 145:00–00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929