

Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В.
ФГБОУ ВО «ОрГМУ» МЗ РФ, 460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ФОРМИРОВАНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХСН С СОХРАНЕННОЙ ФВ

Ключевые слова: ХСН, сохраненная ФВ, диастолическая дисфункция, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Влияние хронической болезни почек на формирование диастолической дисфункции сердца у больных ХСН с сохраненной ФВ. Кардиология. 2018;58 (S4):37–45

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек встречается у большинства больных ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) и является одним из основных ФР, ускоряющих развитие и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ сердца. В обзоре представлены данные о влиянии хронической болезни почек на внутриклеточные сигнальные пути, нарушающие жесткость и диастолическое расслабление кардиомиоцитов в ответ на воспаление и эндотелиальную дисфункцию коронарных капилляров, избыточную активацию симпатической нервной системы и дисрегуляцию системы натрийуретических пептидов, непосредственно участвующих в формировании ХСНсФВ. Выяснение этих механизмов позволяет выявлять клеточные мишени для разработки новых подходов к лекарственной терапии пациентов с ХСНсФВ.

Kuzmin O. B., Zhezha V. V., Belyanin V. V., Buchneva N. V.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education,
«Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Sovetskaya 6, Orenburg 460000

EFFECT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE FORMATION OF DIASTOLIC HEART DYSFUNCTION IN HEART FAILURE PATIENTS WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

KEYWORDS: CHF, PRESERVED EJECTION FRACTION, DIASTOLIC DYSFUNCTION, CHRONIC KIDNEY DISEASE

For citation: Kuzmin O. B., Zhezha V. V., Belyanin V. V., Buchneva N. V. Effect of chronic kidney disease on the formation of diastolic heart dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. Kardiologia. 2018;58 (S4):37–45

SUMMARY

Chronic kidney disease is observed in most patients with CHF with preserved ejection fraction (HFpEF) and presents a major risk factor facilitating development and progression of LV diastolic dysfunction. The review focused on the effect of chronic kidney disease on intracellular signaling pathways affecting stiffness and diastolic relaxation of cardiomyocytes in response to inflammation and endothelial dysfunction of coronary capillaries, excessive sympathetic activation, and dysregulation of natriuretic peptides, which directly participate in the development of CHF. Elucidation of these mechanisms allows to identify new cell targets for new approaches to drug therapy for patients with HFpEF.

По данным крупномасштабного исследования PRESERVE, включавшего 24331 пациента с клинически выраженной систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ, ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) (ФВ >50%) выявляется у 59,9% больных [1]. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, заболеваемость ХСН II–IV ФК NYHA у больных на госпитальном этапе в европейской части РФ достигает 7%, из которых на долю ХСНсФВ приходится 56,8% (ФВ >50%) [2].

Для большинства пациентов с ХСНсФВ характерно наличие хронической болезни почек (ХБП) разной степени тяжести. В исследовании PRESERVE из 14579 лиц с ХСНсФВ 32,2% имели С3а стадию ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 45–59 мл/мин/1,73 м²),

у 23,2% больных была выявлена С3б стадия (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²) и у 12,6% – С4 стадия (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²) заболевания. Нарастание тяжести ХБП в популяции больных с ХСНсФВ было ассоциировано с увеличением риска общей смертности и госпитализации по поводу ХСН, достигающего максимума у лиц с С4 стадией ХБП. В этой группе пациентов величина показателя «отношение рисков», адаптированного к другим ФР, составила соответственно 1,57 (p<0,001) и 1,91 (p<0,001) [1]. В связи с этим ХБП, наряду с артериальной гипертензией (АГ), СД и ожирением, рассматривается как один из основных ФР, который ускоряет у пациентов с ХСНсФВ развитие и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и ухудшает прогноз жизни [1, 3–5].

В обзоре обсуждаются результаты исследований, посвященных выяснению участия ХБП в механизмах повреждения миокарда и нарушения диастолической функции ЛЖ у больных ХСНсФВ. Выяснение механизмов, способствующих диастолической дисфункции сердца при ХБП и других коморбидных заболеваниях, позволит подойти к разработке новых подходов в лекарственной терапии пациентов с ХСНсФВ.

Нарушение структуры и диастолической функции миокарда у больных ХСНсФВ с хронической болезнью почек

В последнее время выполнен ряд клинических исследований, посвященных выяснению связи ХБП с некоторыми нарушениями структуры и функции миокарда у больных с ХСНсФВ, большинство из которых имели АГ разной степени тяжести.

Одним из самых ранних стало исследование, включавшее 117 больных ХСНсФВ II–III ФК NYHA, разделенных на группы пациентов с С2 (СКФ 68,7 мл/мин/1,73 м²) и С3 (СКФ 45,4 мл/мин/1,73 м²) стадиями ХБП без явных признаков других ССЗ. Комплексное обследование этих больных с использованием трансторакальной ЭхоКГ показало, что ХБП ассоциирована с нарастающим уменьшением растяжимости и увеличением жесткости аорты, повышением конечно-систолической и конечно-диастолической жесткости и снижением ранней диастолической скорости наполнения ЛЖ. Параметры систолической функции ЛЖ у больных ХСНсФВ с С2 стадией ХБП существенно не отличались от показателей контрольной группы, в то время как скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ у таких пациентов уже была достоверно снижена и затем в еще большей степени замедлялась у лиц с С3 стадией ХБП [6].

В другом исследовании участвовали 299 больных ХСНсФВ I–III ФК NYHA, которые были разделены на группы с сохраненной функцией почек (СКФ 83,5 мл/мин/1,73 м²) и С3–С4 стадиями ХБП (СКФ 37,2 мл/мин/1,73 м²). К концу наблюдения, медиана продолжительности которого составляла 14 месяцев, установлено, что снижение СКФ достоверно связано с ухудшением некоторых параметров систолической динамики миокарда, оцениваемой с помощью speckle-tracking ЭхоКГ: напряжение камеры (reservoir) левого предсердия, продольная деформация ЛЖ, свободное напряжение стенки ПЖ. Проведенные расчеты подтвердили, что каждому последующему снижению уровня СКФ в течение периода наблюдения на величину SD (стандартное квадратическое отклонение), соответствует уменьшение напряжения камеры левого предсердия на 3,52% ($p < 0,0001$). В целом, риск нарушения этого показателя у больных с С3–С4 стадиями ХБП оказался в 1,28 раза

выше, чем у таких же пациентов с сохраненной функцией почек ($p = 0,039$) [7].

В группе из 144 больных с клинически выраженной ХСНсФВ изучалась связь различной степени альбуминурии с ЭхоКГ показателями структуры и функции левого и ПЖ сердца. С этой целью были выделены группы пациентов с отношением альбумин/креатинин мочи 7,0–16,4, 16,5–94,5 и $>94,5$ мг/г креатинина, соответствующим альбуминурии А1 и А2 (микроальбуминурия). Медиана наблюдения составила 12,1 месяцев. Нарастающее повышение потери альбуминов с мочой было тесно связано с увеличением массы ЛЖ и другими показателями гипертрофии ЛЖ, его продольной деформацией и ремоделированием ПЖ: каждое последующее удвоение отношения альбумин/креатинин мочи сопровождалось увеличением толщины его стенки на 0,9 мм ($p = 0,001$). Одновременно по мере увеличения тяжести альбуминурии у пациентов с ХСНсФВ выявлялась более выраженная степень диастолической дисфункции ЛЖ, достигавшая максимума в группе лиц с отношением альбумин/креатинин мочи $>94,5$ мг/г креатинина [8].

Таким образом, становится все более очевидным, что у больных ХСНсФВ между клиническими проявлениями ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м², альбуминурия А2) и некоторыми ЭхоКГ параметрами нарушения структуры, диастолической и систолической функции ЛЖ существует вполне определенная связь.

Влияние хронической болезни почек на диастолическую дисфункцию ЛЖ у больных ХСНсФВ

Хроническая СН с сохраненной ФВ характеризуется диастолической дисфункцией ЛЖ, которая проявляется в повышенной диастолической жесткости миокарда, его более длительном изоволюметрическом расслаблении, замедлении наполнения и повышении конечно-диастолического давления ЛЖ. Диастолическая дисфункция сопровождается снижением систолического резерва миокарда, способствующим увеличению давления наполнения и более быстрой декомпенсации ЛЖ и нарушением его хронотропии (снижение хронотропного резерва, «хронотропная некомпетентность»). В формировании диастолической дисфункции ЛЖ ведущую роль играет избыточное повышение продольной (систолической) и поперечной жесткости кардиомиоцитов, а также нарушение процесса их активного расслабления, которые связаны не только с прямым повреждением самих миокардиальных клеток, но и с увеличением толщины стенки ЛЖ, возникающим при его гипертрофии и/или интерстициальном фиброзе миокарда [9, 10].

Выявление связи между нарушением функции почек у больных ХСНсФВ и некоторыми ЭхоКГ показателями

гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ предполагает, что почки могут прямо включаться в патофизиологические механизмы повреждения сердца в этой популяции пациентов. Это тем более вероятно, поскольку ХБП способствует у таких больных воспалению и эндотелиальной дисфункции микрососудистого русла миокарда, нарушению нейрогормонального статуса и объемной (гемодинамической) перегрузке сердца, то есть основным факторам, которые непосредственно участвуют в повреждении и нарушении функции ЛЖ сердца при ХСНсФВ.

Воспаление и эндотелиальная дисфункция микрососудистого русла миокарда

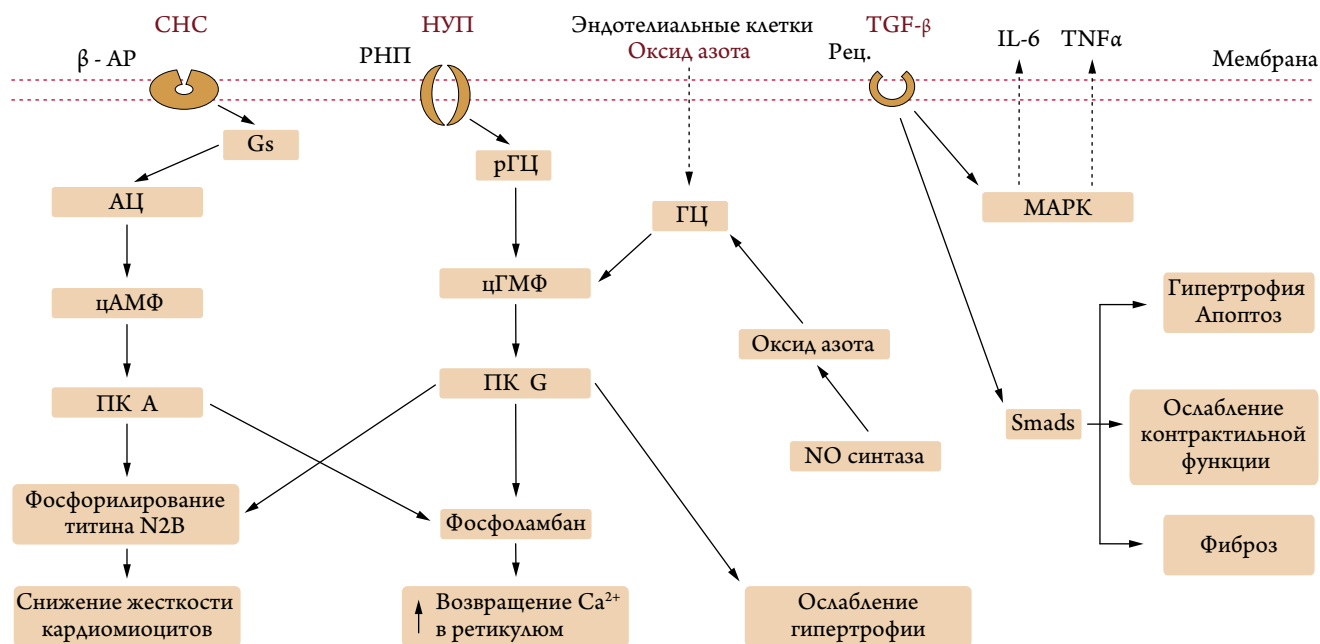
Исследования последнего десятилетия позволили сформулировать новое представление о прямом участии процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и разрежения микрососудистого русла миокарда в развитии и прогрессировании ХСНсФВ [11–13]. Предполагается, что одним из основных пусковых звеньев диастолической дисфункции миокарда являются АГ, СД, ожирение и/или другие коморбидные заболевания, которые первоначально запускают механизм диастолической дисфункции ЛЖ, индуцируя воспаление и оксидативный/нитрозативный стресс в эндотелиальных клетках коронарных капиллярных сосудов [12–14]. Следствием этих процессов является угнетение активности эндотелиальной NO-синтазы и снижение биодоступности оксида азота (NO), поступающего в клетки сократительного миокарда [15]. В результате в клетках миокарда подавляется активность физиологического внутриклеточного сигнального пути, контролирующего жесткость кардиомиоцитов и процессы их активного диастолического расслабления (люзитропное действие). Основными звеньями этого пути являются растворимая гуанилатциклаза (ГЦ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и протеинкиназа G (ПКГ), которая реализует свои эффекты через фосфорилирование миофиламентного белка титина N2B, поддерживающего нормальную жесткость кардиомиоцитов, и эффекторного белка фосфоламбана, контролирующего процессы редепонирования Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (рис. 1, адаптировано из [16, 17]). Одновременно на поверхности поврежденных воспалительным процессом эндотелиальных клеток экспрессируются молекулы VCAM-1 (сосудистая молекула клеточной адгезии-1), которые обеспечивает адгезию провоспалительных клеток (макрофагов), избыточно продуцирующих TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), их экстравазацию и миграцию в интерстициальную ткань миокарда, где резко ускоряются процессы интерстициального воспаления и фиброза [17, 18].

TGF- β , продуцируемый макрофагами, взаимодействует также с рецепторами, экспрессированными в кардиомиоцитах, и запускает патологические сигнальные пути, которые непосредственно участвуют не только в процессах интерстициального воспаления и фиброза, но и в процессах прямого повреждения самих кардиомиоцитов, включая их гипертрофию, апоптоз, нарушение сократительной способности и фибротические изменения, способствующие формированию СН (рис. 1).

Среди коморбидных заболеваний, способствующих у больных ХСНсФВ воспалению и эндотелиальной дисфункции коронарных сосудов, особое место занимает ХБП, присоединение которой сопровождается в этой популяции пациентов нарастающим увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повторных госпитализаций по поводу ХСН [1, 4, 5]. Характерной особенностью ХБП является хроническое системное воспаление, связанное с повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-6 (интерлейкина-6), TNF α (фактор некроза опухоли α) [19], увеличением трансэндотелиальной миграции макрофагов через воспаленную микрососудистую стенку [20] и эндотелиальной дисфункцией периферических сосудов, которая нарастает по мере потери почечной функции [21]. Предполагается поэтому, что воспаление и эндотелиальная дисфункция коронарных капилляров, ведущая к снижению биодоступности NO, интерстициальному фиброзу миокарда и подавлению в кардиомиоцитах активности внутриклеточного сигнального пути NO/ГЦ/цГМФ/ПКГ прямо включается в патогенез диастолической дисфункции сердца у больных ХСНсФВ с нарушенной функцией почек [22].

Избыточная активация симпатической нервной системы

Гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) является характерной чертой ХСНсФВ. Содержание в крови норадреналина и активность эфферентных симпатических мышечных нервов у таких пациентов значительно выше, чем у здоровых лиц, и практически не отличается от показателей больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [23, 24]. Присоединение ХБП вызывает дополнительную активацию СНС, существенно ухудшая симпатический статус пациентов. По данным, полученным в группе больных ХСНсФВ с С3-С4 стадиями ХБП (СКФ 40,7 мл/мин/1,73 м²), концентрация норадреналина в крови и активность эфферентных симпатических мышечных нервов превышает соответствующие показатели пациентов с относительно сохраненной функцией почек (СКФ 85,2 мл/мин/1,73 м²) соответственно



СНС – симпатическая нервная система; β-АР – β-адренорецепторы; НУП – натрийуретические пептиды; РНП – рецепторы НУП; Gs-белок; АЦ – аденилатциклаза; цАМФ – циклический аденозин-монофосфат; PK А – протеинкиназа А; pГЦ – гуанилатциклаза, связанная с рецепторами НУП; ГЦ – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; PK G – протеинкиназа G; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; Smads – Smad-белки; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; IL-6 – интерлейкин-6; TNFα – фактор некроза опухоли α.

Рисунок 1. Сигнальные пути, опосредующие некоторые эффекты оксида азота, симпатической нервной системы, натрийуретических пептидов и трансформирующего фактора роста β в кардиомиоцитах

в 1,35 ($p < 0,05$) и 1,39 раз ($p < 0,001$) [25]. Более того, клинические исследования показывают, что активность симпатических сердечных нервов у таких больных растет по мере ухудшения клинической картины ХСН [26], а активность эфферентных симпатических мышечных нервов тесно коррелирует со степенью нарушения диастолической функции ЛЖ сердца [27].

Эти данные подтверждают сведения о том, что избыточная гиперактивность СНС, возникающая у больных ХСНсФВ с нарушенной функцией почек, может быть одним из патогенетических факторов, которые прямо вовлекаются в дисрегуляцию внутриклеточного адренергического механизма, регулирующего жесткость кардиомиоцитов ЛЖ и процессы их активного диастолического расслабления. В этом механизме участвуют сопряженные с Gs-белком β-адренорецепторы (β-АР), которые запускают внутриклеточный сигнальный каскад, включающий аденилатциклазу (АЦ), циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и протеинкиназу А (PKA), которая совместно с PKG, обеспечивает фосфорилирование титина N2B и активацию фосфоламбана, регулирующих жесткость и диастолическое расслабление клеток сократительного миокарда (рис. 1). Подтип β-АР, опосредующий этот эффект СНС, остается неясным. Скорее всего, это β-АР 2-го подтипа (β₂-АР), так как стимуляция β₃-АР, также экспрессированных в мембране кардиомиоцитов, модулирует жесткость миокарда ЛЖ и препятствует его фиброзу и гипертрофическому ремоделированию, активируя NO-синтазу и связанные

с ней эффекторные звенья NO/ГЦ/цГМФ/PKG внутриклеточного сигнального пути [28, 29].

При систолической ХСН длительная симпатическая стимуляция вызывает характерный сдвиг в β-адренорецепторной системе кардиомиоцитов ЛЖ, который проявляется в резком снижении количества экспрессированных β₁-АР, нарушении сопряжения (функциональной десенситизации) оставшихся β₁-АР и β₂-АР с Gs-белками, опосредующими инотропный эффект СНС, и прогрессирующей потере адренергического и систолического резервов миокарда [30, 31]. Недавно у больных ХСНсФВ с помощью радионуклидной позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-гидроксидом эфедрина выявлена тесная связь между нарушением симпатической иннервации миокарда и нарастающей тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ [32], однако адренергические механизмы, участвующие в подавлении активности β-АР/АЦ/цАМФ/ПКА сигнального пути и нарушении жесткости и релаксации кардиомиоцитов, пока не исследованы.

Дисрегуляция системы натрийуретических пептидов

Семейство натрийуретических пептидов (НУП) является одним из звеньев биорегуляторного механизма, который препятствует избыточному влиянию в организме СНС, РААС, других сосудосуживающих нейрогормональных систем, задерживающих натрий и обладающих пролиферативным и профибротическим действием.

Биологические эффекты, возникающие под влиянием предсердного (ПНП) и мозгового (МНП) натрийуретических пептидов в сердечно-сосудистой системе и почках, ослабляют повреждающее действие этих нейрогормональных систем, способствуя сохранению водно-солевого баланса и поддержанию адекватного гемодинамического режима в организме [33].

В крови больных ХСНсФВ, отличающихся повышенной активностью СНС и объемной перегрузкой сердца, уровни ПНП, МНП и, особенно, неактивного NT-концевого проМНП (NT-proBNP) возрастают по мере прогрессирования СН, отражая не только тяжесть их клинического состояния, но и степень компенсаторной активации системы НУП [34, 35]. Прирост содержания МНП в крови таких пациентов тесно коррелирует с показателями, характеризующими увеличение давления наполнения ЛЖ, в то время как повышение концентрации МНП в крови больных систолической ХСН, прежде всего, отражает степень нарушения его сократительной способности [36].

По мере увеличения содержания НУП в крови пациентов с ХСНсФВ в миокарде активируется один из сигнальных путей, препятствующих избыточному увеличению жесткости и нарушению диастолического расслабления кардиомиоцитов ЛЖ. Этот сигнальный каскад включает возбуждение гуанилатциклазных (ГЦ) рецепторов (ГЦР), вызывающих повышение активности рецепторной трансмембранной ГЦ, увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ и активацию PKG, осуществляющей совместно с PKA фосфорилирование титина N2B и фосфоламбана (рис. 1). Однако эффективность защитного действия НУП в сердечно-сосудистой системе и почках, несмотря на весьма высокое их содержание в крови, быстро ослабляется по мере прогрессирования СН. Этот неблагоприятный эффект объясняется не только снижением экспрессии и десенситизацией ГЦР НУП в кардиомиоцитах и других клетках-мишенях, ведущим к угнетению ГЦР/ГЦ/цГМФ/PKG сигнального пути, но и противодействием этим биологически активным веществам нарастающей активности СНС и других нейрогормональных систем [37]. Данные, полученные у больных с клинически выраженной ХСНсФВ при сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -метайодобензилгуанидином, показывают, что ослабление эффекта МНП в сердце связано, по-видимому, не столько с нарушением его продукции миокардом, сколько с нарушением его прямого эффекторного взаимодействия с СНС на уровне симпатической иннервации сердца [38].

Сейчас становится все более очевидным, что ХБП может не только усугублять дисрегуляцию НУП миокарда благодаря избыточной симпатической стимуляции, но и оказывает у пациентов с ХСНсФВ неблаго-

приятное влияние на систему НУП самих почек, способствуя избыточной задержке жидкости и объемной перегрузке сердца. В почках основным регуляторным пептидом является ПНП, который дополнительно продуцируется и метаболизируется клетками различных структур почечной ткани [39]. Циркулирующие НУП и синтезируемый в почках МНП прямо ингибируют реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных сегментах нефрона [40, 41], препятствуя избыточной задержке жидкости в организме [42]. Для гипертензивных больных ХБП характерна сниженная способность экскретировать натрий с мочой и снижать солевую нагрузку, которая обусловлена уменьшением СКФ и, особенно, увеличением реабсорбции натрия в почках в ответ на активацию СНС и других нейрогормональных систем, сохраняющих этот ион в организме [43]. Не исключено поэтому, что дисрегуляция системы почечных НУП, проявляющаяся при ХСН в снижении плотности и десенситизации ГЦР клеток-мишеней и ослаблении их ингибирующего влияния на реабсорбцию натрия в нефроне [37], также вовлекается в механизм нарушения водно-солевого баланса организма у больных ХСНсФВ.

Объемная перегрузка сердца

Свой вклад в формирование диастолической дисфункции ЛЖ и ухудшение клинических исходов у больных ХСНсФВ с ХБП вносит и избыточная задержка жидкости, вызывающая объемную перегрузку сердца. Перенапряжение ЛЖ, связанное с прессорно-объемной перегрузкой, включает клеточные механизмы, вызывающие увеличение объема внеклеточного матрикса, которое способствует диастолической дисфункции миокарда благодаря повышению пассивной жесткости кардиомиоцитов и нарушению защитного механизма, препятствующего их перенапряжению и деформации во время заполнения полости желудочка кровью [44].

Согласно данным, полученным с помощью биоимпедансной спектроскопии, 39% больных из 162 пациентов, поступивших в стационар с клинически выраженной ХСНсФВ, имеют избыточный ($\geq 7\%$ по сравнению с эволюметрическим состоянием) объем внеклеточной жидкости. Перегрузка жидкостью у таких лиц оказывает весьма неблагоприятное влияние не только на их клиническое состояние, но и на дальнейший прогноз жизни. Расчеты показывают, что риск достижения суммарной конечной точки (госпитализация по поводу ХСН и смерть от сердечно-сосудистых причин) у больных ХСНсФВ с объемной перегрузкой спустя 2 года наблюдения в 3,09 раз выше, чем у таких же пациентов с нормальным объемом внеклеточной жидкости ($p < 0,001$) [45].

Потеря функции почек у больных ХБП, ведущая к снижению фильтрации натрия в клубочках и непропорциональному увеличению его реабсорбции в почечных канальцах, также сопровождается нарастающим увеличением объема внеклеточной жидкости, которое коррелирует с маркерами воспаления, циркулирующими в крови, и ФР прогрессирования ССЗ [46, 47].

Линейный регрессивный анализ данных, полученных в группе из 84 пациентов с С5 стадией ХБП, подтверждает существование тесной связи между степенью гипергидратации организма, оцениваемой с помощью биоимпедансной спектроскопии, и величиной прироста ЭхоКГ показателя E/e'' , отражающего динамику нарушения диастолической функции ЛЖ (стандартизированный коэффициент Beta 0,454, $p=0,028$) [48].

В ряде исследований, включавших больных с С3-С5 стадиями ХБП, специально изучалось влияние объемной перегрузки, оцениваемой с помощью биоимпедансной спектроскопии, на дисфункцию ЛЖ сердца, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 2,1 лет наблюдения. В результате установлено, что лица с объемом внеклеточной жидкости, превышающим 7% по сравнению с эводемическими пациентами, характеризуются более высоким уровнем АД, повышенным содержанием в крови IL-6, TNF α , С-реактивного белка ($p<0,05$) и более быстрой потерей почечной функции, оцениваемой по снижению СКФ $\geq 50\%$ и/или переходу ХБП в конечную стадию заболевания. Избыточный объем внеклеточной жидкости у таких больных достоверно коррелирует с уровнем IL-6 в крови, индексом массы ЛЖ и значительно увеличивает адаптированный к другим факторам риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=2,44, $p<0,05$) [49, 50].

В связи с этим имеются основания полагать, что избыточная задержка жидкости, характерная для большинства больных с С3 и более тяжелыми стадиями ХБП, также может вовлекаться в механизм диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ, имеющих объемную перегрузку сердца.

Заключение

Результаты клинических исследований подтверждают возможность прямого участия ХБП в развитии и прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ, хотя патогенетические механизмы, реализующие повреждающее действие нарушения функции почек на сердце, во многом остаются неясными. Одним из таких механизмов является характерное для ХБП хроническое системное воспаление, которое способствует эндотелиальной дисфункции коронарных капилляров, снижению биодоступности

NO клетками сократительного миокарда и подавлению активности NO/ГЦ/цГМФ/PKG сигнального каскада, контролирующего жесткость кардиомиоцитов и процессы их активного диастолического расслабления. В механизм диастолической дисфункции миокарда у больных ХСНсФВ может включаться вызываемая ХБП гиперактивация СНС, ведущая к нарушению адренергической регуляции сердца и ослаблению в кардиомиоцитах β -АР/АЦ/цАМФ/ПКА и β_3 -АР/NO-синтаза/NO/ГЦ/цГМФ/PKG внутриклеточных сигнальных путей. Не исключено, что в этих процессах участвует также дисрегуляция системы НУП, которая сопровождается снижением активности ГЦР/ГЦ/цГМФ/PKG сигнального пути, поддерживающего совместно с другими внутриклеточными механизмами нормальную жесткость и диастолическую релаксацию клеток сократительного миокарда ЛЖ. Свой вклад в формирование диастолической дисфункции ЛЖ вносит и характерная для ХБП задержка жидкости, которая способствует у пациентов с ХСНсФВ избыточной объемной перегрузке сердца.

Данные, полученные при выяснении клеточных механизмов нарушения диастолической функции ЛЖ при ХСНсФВ, позволили выявить некоторые потенциальные мишени для разработки новых подходов к ее лекарственной терапии. Одной из таких мишеней стали β_3 -АР эндотелия коронарных сосудов и кардиомиоцитов, возбуждение которых в экспериментальных условиях оказывает выраженный антиоксидантный эффект и препятствует гипертрофии и фиброзу миокарда [29, 51]. С учетом этого в настоящее время в исследовании BEAT-HF оценивается клиническая эффективность, влияние на диастолическую функцию, структурное ремоделирование миокарда и циркулирующие биомаркеры нового агониста β_3 -АР мирабегрона у больных ХСН, включая лиц с ХСНсФВ [52, 53]. Другой подход к лекарственной терапии таких пациентов – восстановление активности системы НУП в сердце и почках – использован при создании двойного ингибитора неприлизина и АТ1-ангиотензиновых рецепторов LCZ 696 (сакубитрил/валсартан), в котором лечебный эффект блокатора рецепторов АП валсартана потенцируется с помощью ингибитора неприлизина (нейтральной эндопептидазы), метаболизирующего НУП в тканях организма. К настоящему времени закончена 2-я фаза клинических испытаний LCZ 696 (Entresto) у больных ХСНсФВ II–IV ФК NYHA с сохраненной и нарушенной функцией почек [54–56] и препарат разрешен FDA (США) и европейской CHMP к применению у этой популяции пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций**^{§*1}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®
Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО

Валсартан-сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛП-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Способ применения и дозы: Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. • Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. • Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. • У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи.

Противопоказания: • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с дислипемией у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) площади планирования беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание натрия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления натрия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диета с высоким содержанием натрия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. Побочное действие: Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременного применения препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сипденафилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами COX-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином, циклоспорином) или P-gp (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неперилизина ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. § Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.



ООО «Новartis Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

910695/UPE/215x290/0218/0

- Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Alen LA et al. Chronic Kidney Disease and Outcomes in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: The Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6 (3):333–42. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (2):63–8. [Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Y.V., Polyakov D.S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCH trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12 (2):63–8.] DOI:10.18087/rhfj.2011.2.1510
- Gori M, Senni M, Gupta DK, Charytan DM, Kraigher-Krainer E, Pieske B et al. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35 (48):3442–51. DOI:10.1093/eurheartj/ehu254
- Casado J, Montero M, Formiga F, Carrera M, Urrutia A, Arévalo JC et al. Clinical characteristics and prognostic influence of renal dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24 (7):677–83. DOI:10.1016/j.ejim.2013.06.003
- Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Беянин В.В., Ландарь Л.Н. Нарушение функции почек у больных ХСН с сохраненной ФВ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17 (2):137–43. [Kuzmin O.B., Zezha V.V., Belyanin V.V., Landar L.N. Impaired kidney function in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (2):137–143] DOI:10.18087/rhfj.2016.2.2209
- Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Aortic distensibility and arterial-ventricular coupling in early chronic kidney disease: a pattern resembling heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2008;94 (8):1038–43. DOI:10.1136/hrt.2007.137539
- Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction: CKD and cardiac mechanics in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (1):103–12. DOI:10.1002/ehf.445
- Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria Is Independently Associated With Cardiac Remodeling, Abnormal Right and Left Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2014;2 (6):586–96. DOI:10.1016/j.jchf.2014.05.016
- Veterovska Miljkovic L, Spiroska V. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Concept, Pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2015;3 (3):521. DOI:10.3889/oamjms.2015.087
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11 (9):507–15. DOI:10.1038/nrcardio.2014.83
- Sharma K, Kass DA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Clinical Features, and Therapies. *Circulation Research*. 2014;115 (1):79–96. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.302922
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (4):263–71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131 (6):550–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
- Giamouzis G, Schelbert EB, Butler J. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5 (2):e003259. DOI:10.1161/JAHA.116.003259
- Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4 (4):312–24. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.007
- van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Netherlands Heart Journal*. 2016;24 (4):227–36. DOI:10.1007/s12471-016-0810-1
- Heger J, Schulz R, Euler G. Molecular switches under TGFβ signaling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure: TGFβ-guided switches to heart failure. *British Journal of Pharmacology*. 2016;173 (1):3–14. DOI:10.1111/bph.13344
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4 (1):44–52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451
- Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11 (9):1546–56. DOI:10.2215/CJN.13121215
- Bernelot Moens SJ, Verweij SL, van der Valk FM, van Capelleveen JC, Kroon J, Versloot M et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28 (4):1278–85. DOI:10.1681/ASN.2016030317
- Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2015;34 (2):76–82. DOI:10.1016/j.krcp.2015.05.003
- ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation: HFpEF and renal dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (6):588–98. DOI:10.1002/ehf.497
- Kitzman DW. Pathophysiological Characterization of Isolated Diastolic Heart Failure in Comparison to Systolic Heart Failure. *JAMA*. 2002;288 (17):2144. DOI:10.1001/jama.288.17.2144
- Oda Y, Joho S, Harada D, Hirai T, Asanoi H, Inoue H. Renal insufficiency coexisting with heart failure is related to elevated sympathetic nerve activity. *Autonomic Neuroscience*. 2010;155 (1–2):104–8. DOI:10.1016/j.autneu.2010.01.005
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiati S et al. Early Sympathetic Activation in the Initial Clinical Stages of Chronic Renal Failure. *Hypertension*. 2011;57 (4):846–51. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780
- Sugiura M, Yamamoto K, Takeda Y, Takeda Y, Dohmori T, Ogata M et al. The relationship between variables of 123-I-metaiodobenzylguanidine cardiac imaging and clinical status of the patients with diastolic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2006;113 (2):223–8. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.11.017
- de Souza SBC, Rocha JA, Cuoco MAR, Guerra GM, Ferreira-Filho JC, Borile S et al. High Muscle Sympathetic Nerve Activity Is Associated With Left Ventricular Dysfunction in Treated Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. 2013;26 (7):912–7. DOI:10.1093/ajh/hpt032
- Angelone T, Filice E, Quintieri AM, Imbrogno S, Recchia A, Pulera E et al. β₃-Adrenoceptors modulate left ventricular relaxation in the rat heart via the NO-cGMP-PKG pathway. *Acta Physiologica*. 2008;193 (3):229–39. DOI:10.1111/j.1748-1716.2008.01838.x
- Belge C, Hammond J, Dubois-Deruy E, Manoury B, Hamelet J, Beauloye C et al. Enhanced Expression of β₃-Adrenoceptors in Cardiac Myocytes Attenuates Neurohormone-Induced Hypertrophic Remodeling Through Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 2014;129 (4):451–62. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004940

30. Eschenhagen T. β -adrenergic signaling in heart failure – adapt or die. *Nature Medicine*. 2008;14 (5):485–7. DOI:10.1038/nm0508–485
31. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic Nervous System in Heart Failure: Pathophysiology and Therapy. *Circulation Research*. 2013;113 (6):739–53. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.113.300308
32. Aikawa T, Naya M, Obara M, Manabe O, Tomiyama Y, Magota K et al. Impaired Myocardial Sympathetic Innervation Is Associated with Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 11 C-Hydroxyephedrine PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58 (5):784–90. DOI:10.2967/jnumed.116.178558
33. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4 (10):e002423. DOI:10.1161/JAHA.115.002423
34. Maisel AS, Shah KS, Barnard D, Jaski B, Frivold G, Marais J et al. How B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Body Weight Changes Vary in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Compared With Reduced Ejection Fraction: Secondary Results of the HABIT (HF Assessment With BNP in the Home) Trial. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22 (4):283–93. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.09.014
35. Kang S-H, Park JJ, Choi D-J, Yoon C-H, Oh I-Y, Kang S-M et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101 (23):1881–8. DOI:10.1136/heartjnl-2015–307782
36. Ishigaki T, Yoshida T, Izumi H, Fujisawa Y, Shimizu S, Masuda K et al. Different Implication of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Those with Reduced Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2015;32 (4):623–9. DOI:10.1111/echo.12707
37. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy: CHF as a state of reduced effectiveness of the NP system. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (2):167–76. DOI:10.1002/ehf.656
38. Katoh S, Shishido T, Kutsuzawa D, Arimoto T, Netsu S, Funayama A et al. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging can predict future cardiac events in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Annals of Nuclear Medicine*. 2010;24 (9):679–86. DOI:10.1007/s12149-010-0409-3
39. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2015;308 (10):F1047–55. DOI:10.1152/ajprenal.00164.2014
40. Winaver J, Burnett JC, Tyce GM, Dousa TP. ANP inhibits Na⁺-H⁺ antiport in proximal tubular brush border membrane: Role of dopamine. *Kidney International*. 1990;38 (6):1133–40. DOI:10.1038/ki.1990.323
41. Zhao D, Pandey KN, Navar LG. ANP-mediated inhibition of distal nephron fractional sodium reabsorption in wild-type and mice overexpressing natriuretic peptide receptor. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2010;298 (1):F103–8. DOI:10.1152/ajprenal.00479.2009
42. Ohashi Y, Saito A, Yamazaki K, Tai R, Matsukiyo T, Aikawa A et al. Brain Natriuretic Peptide and Body Fluid Composition in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study to Evaluate the Relationship between Volume Overload and Malnutrition. *Cardiorenal Medicine*. 2016;6 (4):337–46. DOI:10.1159/000447024
43. Hamrahan SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. Islam MS, редактор. *Hypertension: from basic research to clinical practice* [Интернет]. -Cham: Springer International Publishing; 2016 [цитируется по 12 апрель 2018 г.]. с. 307–25.
44. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovascular Research*. 2011;89 (2):265–72. DOI:10.1093/cvr/cvq308
45. Koell B, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander AA, Aschauer S, Dalos D et al. Fluid status and outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:476–81. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.080
46. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, Vachiat A, Dickens C, Grinter S et al. Volume overload and its risk factors in South African chronic kidney disease patients: an appraisal of bioimpedance spectroscopy and inferior vena cava measurements. *Clinical Nephrology*. 2016;86 (07):27–34. DOI:10.5414/CN108778
47. Hung S-C, Kuo K-L, Peng C-H, Wu C-H, Lien Y-C, Wang Y-C et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2014;85 (3):703–9. DOI:10.1038/ki.2013.336
48. Kim J-S, Yang J-W, Yoo JS, Choi SO, Han B-G. Association between E/e' ratio and fluid overload in patients with predialysis chronic kidney disease. Aguilera AI, редактор. *PLOS ONE*. 2017;12 (9):e0184764. DOI:10.1371/journal.pone.0184764
49. Hung S-C, Lai Y-S, Kuo K-L, Tarnag D-C. Volume Overload and Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Clinical Observational and Animal Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4 (5):e001918 – e001918. DOI:10.1161/JAHA.115.001918
50. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, Vachiat A, Naidoo S, Dickens C et al. Correlation between volume overload, chronic inflammation, and left ventricular dysfunction in chronic kidney disease patients. *Clinical Nephrology*. 2016;86 (S1):131–5. DOI:10.5414/CNP86S127
51. Niu X, Watts VL, Cingolani OH, Sivakumaran V, Leyton-Mange JS, Ellis CL et al. Cardioprotective Effect of Beta-3 Adrenergic Receptor Agonism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59 (22):1979–87. DOI:10.1016/j.jacc.2011.12.046
52. Bundgaard H, Axelsson A, Hartvig Thomsen J, Sørgaard M, Køfoed KF, Hasselbalch R et al. The first-in-man randomized trial of a beta3 adrenoceptor agonist in chronic heart failure: the BEAT-HF trial: β_3 -adrenoceptor agonist in human heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (4):566–75. DOI:10.1002/ehf.714
53. Michel LYM, Balligand J-L. New and Emerging Therapies and Targets: Beta-3 Agonists. Bauersachs J, Butler J, Sandner P, редакторы. *Heart Failure* [Интернет]. -Cham: Springer International Publishing; 2016 [цитируется по 12 апрель 2018 г.]. с. 205–23.
54. Voors AA, Gori M, Liu LCY, Claggett B, Zile MR, Pieske B et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Renal effects of neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17 (5):S10–7. DOI:10.1002/ehf.232
55. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (1):e002551. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551
56. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Беянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Клиническая эффективность двойного ингибитора неприлизина и АТ1-ангиотензиновых рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у больных ХСН с нарушенной функцией почек. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18 (3):233–40. [Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V., Buchneva N.V., Landar L.N., Serdyuk S.V. Clinical efficacy of dual inhibitor of neprilysin and AT1-angiotensin receptors LCZ696 (sakubitril/valsartan) in chronic heart failure patients with impaired renal function. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(3):233–240] DOI:10.18087/rhfj.2017.3.2332

Материал поступил в редакцию 21/12/2017