

Агеев Ф.Т.¹, Овчинников А.Г.^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

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

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: 20 ЛЕТ СПУСТЯ.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФВ ЛЖ

Обзор посвящен анализу результатов исследований эпидемиологии, механизмов развития, методов диагностики и лечения больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), выполненных за последнее десятилетие. Как и предполагалось, продолжается рост распространенности СНсФВ, что связано с увеличением вклада в структуру причин сердечной недостаточности (ХСН) коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертония с гипертрофией левого желудочка, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, с постарением населения и уменьшением вклада ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Сопутствующие заболевания являются источником низкоинтенсивного микрососудистого воспаления, которому по современным представлениям отводится роль пускового механизма, приводящего в итоге к энергодефициту, нарушению расслабительных свойств кардиомиоцита и диффузному фиброзу миокарда. Оба процесса приводят к повышению ригидности сердечной мышцы и патологическому росту давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ), которое сопровождается развитием венозного легочного застоя и ухудшением альвеолярной оксигенации крови – источником клинической картины СНсФВ. Выявление высокого ДЗЛЖ с помощью тканевой доплер эхокардиографии по показателю E/e' стало инструментальной основой диагностики СНсФВ. Признание воспаления и фиброза ключевыми факторами патогенеза обозначило основной вектор современной терапии больных СНсФВ (противовоспалительный и антифибротический), лучшая реализация которого стала возможна с появлением в арсенале врачей препаратов из класса ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера типа 2, антагонистов альдостерона. Однако эффективность такого лечения прослеживается лишь при фракции выброса ЛЖ ниже 60–65%, а выше – существенно снижается. Данное ограничение может быть обусловлено гетерогенной природой заболевания и требует применения более совершенных методов верификации клинических фенотипов СНсФВ. Среди таковых рассматриваются транскриптомный, метаболомный и протеомный подходы, которые при использовании возможностей «машинного обучения» и искусственного интеллекта могут стать новым рубежом в исследованиях, представляя собой важный шаг на пути к персонализированной медицине для больных СНсФВ.

Ключевые слова Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ); микрососудистое воспаление; фиброз миокарда; АРНИ; иНГЛТ2

Для цитирования Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3–12. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3–12].

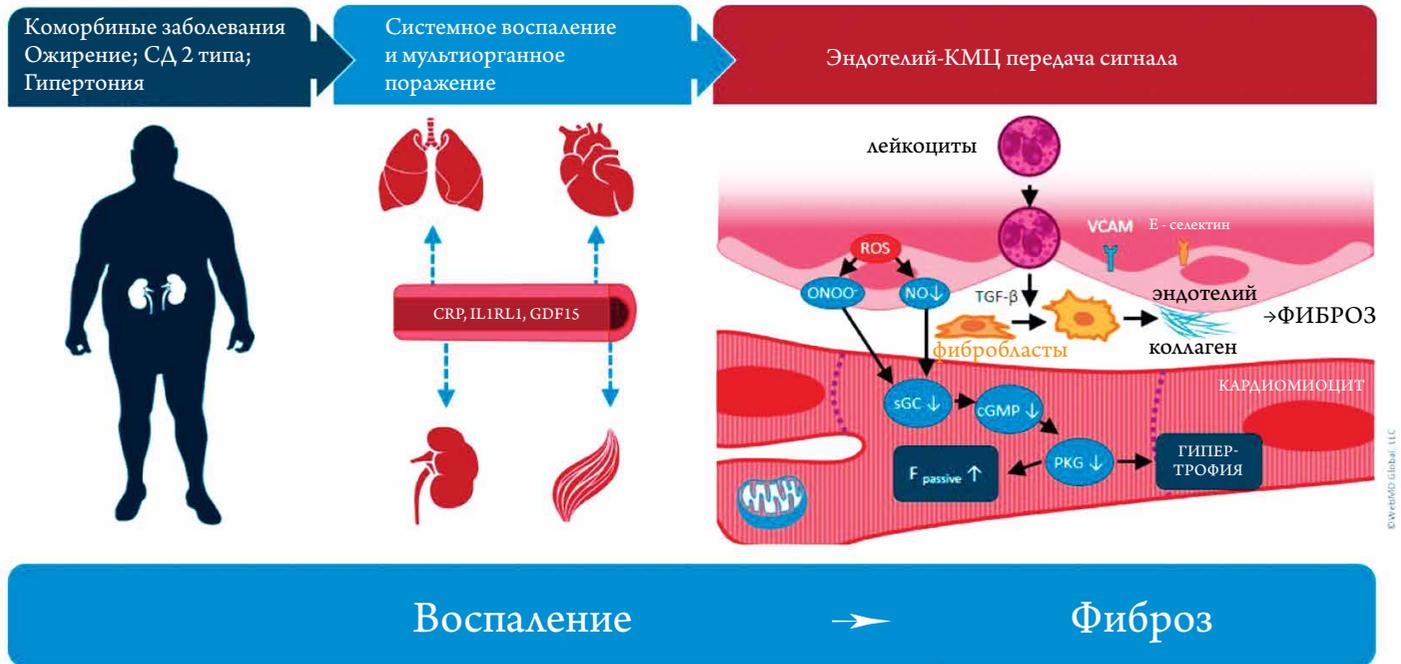
Автор для переписки Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Прошло чуть больше 20 лет с момента выхода в нашем журнале статьи «Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность» [1] и 10 лет после публикации в 2010 году статьи «Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства» [2], которая заканчивалась вопросами: «Какая новая трансформация ждет сердечную недостаточность? Как скоро будет решена проблема сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ)? Будут ли они (новые препараты) эффективны?» Действительно, прошедшая декада ознаменовались революционными изменениями в наших представлениях о том, что из себя представляет эта форма хронической сердечной недостаточности (ХСН), каковы ее патогенез, способы диагностики и лечения, основанные на новом понимании механизмов ее развития.

Определение

Для описания этой формы был «законодательно» принят единый термин – «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ)», который фиксирует главную разграничительную характеристику данного фенотипа ХСН – фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$. Другие предлагаемые ранее термины «сохраненная систолическая функция ЛЖ» и «диастолическая сердечная недостаточность» перестали применяться, поскольку не отражают в полной мере суть этого фенотипа ХСН и даже могут вводить в заблуждение. Очевидно, поскольку ФВ ЛЖ лишь косвенно и очень грубо отражает сократительную способность миокарда и его систолическую функцию, то и говорить о «сохраненной

Рисунок 1. Низкоинтенсивное системное микрососудистое воспаление – универсальный вклад в развитие СНсФВ



CRP – С-реактивный белок; IL1RL1 – интерлейкин подобный 1 рецептор 1; GDF15 – фактор дифференциации роста; КМЦ – кардиомиоцит; ROS – активные формы кислорода; ONOO[•] – пероксинитрит; NO – оксид азота; sGC – растворимая гуанилатциклаза; cGMP – циклический гуанилмонофосфат; PKG – протеинкиназа G; TGF-β – трансформирующий фактор роста; VCAM – молекула адгезии сосудистых клеток; F_{passive} – пассивная жесткость КМЦ.

систолической функции» только лишь на основании ФВ ЛЖ \geq 50% ошибочно. Оценка сократимости миокарда и его систолической функции с помощью более чувствительных методик, например, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или определения глобального продольного стрейна левого желудочка (GLS) при двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), показывает, что снижение сократимости миокарда у больных ХСН наблюдается при любой ФВ ЛЖ. То есть величина ФВ ЛЖ \geq 50% в классификации ХСН выполняет исключительно «разграничительную» функцию для разных фенотипов ХСН, но никак не является продольным показателем сократимости миокарда. Более того, в настоящее время ведется серьезная дискуссия относительно определения величины «нормальной» ФВ ЛЖ и ее уровень \geq 50% не всеми экспертами признается, как «нормальный», а значит и «сохранный» [3].

Термин «диастолическая сердечная недостаточность» также не получил официального признания, поскольку признаки нарушения диастолического наполнения сердца могут наблюдаться у пациентов без очевидной клиники сердечной недостаточности, например, у лиц пожилого и старческого возраста, а расстройства диастолы являются практически обязательным компонентом любого фенотипа сердечной недостаточности, в том числе фенотипа с преобладанием систолической дисфункции.

Эпидемиология, клиническая картина, прогноз

Последнее десятилетие не внесло каких-либо принципиальных изменений в наши представления относительно эпидемиологии, клинической картины или прогноза больных СНсФВ. Как и предполагалось, распространенность СНсФВ среди всех больных ХСН из года в год увеличивается и, по данным разных авторов, уже превышает 50% [4]. Эта тенденция ожидаемо обусловлена нарастающим вкладом в перечень причин ХСН таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ожирение, сахарный диабет типа 2 (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), и, с другой стороны, уменьшением вклада ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Оценка клинической картины и прогноза при СНсФВ также не претерпела существенных изменений. Выживаемость больных СНсФВ несколько лучше, чем больных со сниженной ФВ ЛЖ, однако эта разница не видится принципиальной [5].

Взгляд на патогенез СНсФВ

Ключевые изменения коснулись понимания механизмов развития СНсФВ. На сегодняшний день рассматриваются две основные концепции. Первая: СНсФВ – это самостоятельное заболевание, отличное от СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), и первопричиной СНсФВ является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное провоспалительное состояние (рис. 1). Вторая: ХСН – это единое одномодальное заболевание

Рисунок 2. ХСН – это спектр различных фенотипов на разных траекториях единого процесса, адаптировано из Filippos Triposkiadis et al. [7]



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

с множеством траекторий развития от СНсФВ до СНнФВ (рис. 2).

Концепция самостоятельной провоспалительной модели развития СНсФВ основана на том представлении, что сопутствующие заболевания, такие как, в первую очередь, ожирение и АГ, а также СД, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ХБП, анемия, сопровождаются системным низкоинтенсивным воспалением на уровне эндотелия коронарных микрососудов. Эндотелиальное воспаление приводит к образованию активных форм кислорода и снижает биодоступность NO, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня циклического гуанозинмонофосфата и снижению активности протеинкиназы G. Низкая активность этого фермента увеличивает напряжение покоя (пассивное напряжение) кардиомиоцитов (КМЦ) из-за гипофосфорилирования титина и снимает торможение про-гипертрофических стимулов, вызывающих гипертрофию КМЦ.

Помимо этого, микровоспаление в эндотелиальных клетках сопровождается экспрессией молекул адгезии (VCAM и E-селектина), что способствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство. Эти моноциты высвобождают трансформирующий фактор роста (TGF- β), стимулирующий превращение фибробластов в миофибробласты, которые в избыточном количестве откладывают коллаген в интерстициальном пространстве с развитием клинически значимого фиброза миокар-

да. Изменение диастолических свойств КМЦ в сочетании с избыточным коллагеновым матриксом (фиброзом) усиливают диастолическую дисфункцию (ДД) и качественно повышают ригидность (камерную жесткость) желудочков. Нарастающая ДД и высокая камерная жесткость затрудняют диастолическое заполнение ЛЖ. Это затруднение вначале компенсируется усилением левопредсердной (ЛП) подкачки, а после исчерпания компенсаторного ресурса ЛП адекватное заполнение ЛЖ проходит за счет увеличения градиента давления между ЛП и ЛЖ (давление заполнения ЛЖ – ДЗЛЖ). Именно повышение величины ДЗЛЖ является главной гемодинамической константой, определяющей факт наличия ДД, как возможной причины клиники ХСН. Механизм трансформации высокого ДЗЛЖ в клинику ХСН (одышку в покое или при нагрузке, слабость, утомляемость) реализуется через ухудшение оттока крови из легочных вен в перегруженное ЛП и развитие вначале венозной, а затем смешанной (реактивной) легочной гипертензии (ЛГ). Венозная ЛГ сопровождается затруднением лимфодренажа легочной ткани, отеком стенок альвеол с ухудшением их транзиторных свойств и неизбежным в этой ситуации падением оксигенации крови. Гипоксия и связанная с ней клиника (одышка, слабость и т. д.) наиболее ярко проявляет себя при физической нагрузке, даже незначительной, поскольку жесткий коллагеновый матрикс не дает возможности полноценной реализации механизма Франка–Старлинга: не происходит увеличения сердечного выброса (СВ) для обеспечения нагрузки из-за невозможности КМЦ дополнительно «растянуться» в диастолу для усиления систолического сокращения. Последующее присоединение артериолярной (реактивной) к венозной ЛГ запускает механизм правожелудочковой недостаточности с развитием застойных явлений по большому кругу кровообращения и подключением почечного компонента ХСН.

Очевидно, что механизмы формирования ДД более многообразны и не ограничиваются только микросудистыми воспалительными процессами и фиброзом миокарда. В этом ряду рассматривается тахи-частотная составляющая, влияние правого желудочка, состояние перикарда, экстракардиальное окружение, инфильтративные процессы в миокарде и ряд других. Тем не менее воспалительный механизм развития СНсФВ рассматривается как приоритетный и наиболее распространенный, что подтверждается положительными результатами клинических исследований у таких больных с препаратами, обладающими в том числе противовоспалительными и антифибротическими свойствами – статинами, валсартаном+сакубитрилом и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ2) [6].

Провоспалительная/фибротическая концепция патогенеза объясняет, почему при схожести клинической кар-

тины с «классической» формой ХСН с низкой ФВ ЛЖ, СНсФВ может рассматриваться как самостоятельное заболевание. Главное отличие – пусковой механизм (табл. 1): при СНсФВ – это микрососудистое низкоинтенсивное воспаление; при СНнФВ – гибель КМЦ в условиях ишемии миокарда (чаще всего при остром инфаркте миокарда, реже – при хронической ишемии или токсическом воздействии). Морфофункциональные отличия: при СНсФВ – утолщение стенок ЛЖ при его не увеличенном объеме (концентрическое ремоделирование), высокая жесткость миокарда и сохраненная ФВ ЛЖ; при СНнФВ – дилатация полости ЛЖ при неизменной толщине стенок (эксцентрическое ремоделирование), снижение ФВ ЛЖ без повышения жесткости его стенок. Фиброз миокарда имеет место при обоих механизмах развития ХСН, однако при СНсФВ он носит диффузный (интерстициальный) характер, а при СНнФВ – чаще фокальный, заместительный характер (например, в зоне ишемического повреждения). Принципиальным является отличие нейрогормональной реакции на воздействие. При СНнФВ, вызванной гибелью части работоспособных КМЦ, для поддержания прежнего уровня сердечного выброса (СВ) включается механизм стимуляции оставшихся в «живых» КМЦ путем активации симпатoadrenalовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). При СНсФВ все КМЦ «живы» и не нуждаются в стимуляции, поэтому существенной активации САС и РААС при этой форме ХСН не происходит. Первый фенотип можно обозначить как «сердечное расстройство с системным проявлением», второй – как «системное расстройство с сердечным проявлением». Различие механизмов развития этих двух фенотипов ХСН объясняет разность реакции больных на нейрогуморальные модуляторы: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы эффективны при СНнФВ и малоэффективны при СНсФВ.

Вторая концепция развития ХСН – концепция единого заболевания, но с множеством траекторий развития. По мнению F. Triposkiadis et al. [7], ХСН – это спектр различных фенотипов (рис. 2) на разных траекториях единого процесса. Каждый фенотип является результатом специфической для конкретного пациента траектории, при которой его сердце перестраивается или в сторону концентрической гипертрофии (начало траектории), или эксцентрической гипертрофии (финал траектории), или комбинации того и другого (середина траектории). Начало процесса и последующая траектория зависят от фактора(-ов) риска пациента, сопутствующей патологии и модификаторов заболевания. Факторы риска – это заболевания, которые всегда предшествуют развитию СН: чем больше факторов риска, тем выше частота развития СН. Сопутствующие заболевания (как правило, 2 и более) могут предшествовать СН или развиваться

Таблица 1. Основные отличия механизмов развития, активности гормонов и характера фиброза при сердечной недостаточности с сохраненной и с низкой фракцией выброса левого желудочка

Параметр	Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ)	Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ)
Патогенетический пусковой механизм	Микрососудистое воспаление	Гибель кардиомиоцита
Структура/функция ЛЖ		
Объем ЛЖ	↔	↑
Толщина стенок	↑	↔
Ремоделирование	Концентрическое	Эксцентрическое
ФВ ЛЖ	↔	↓
Жесткость ЛЖ	↑	↓
Активация гормонов		
Ренин-ангиотензиновая система	+/-	+++
Симпатоадреналовая система	+/-	+++
Альдостерон	++	+++
Фиброз	Интерстициальный/реактивный	Фокальный/заместительный

ЛЖ – левый желудочек;

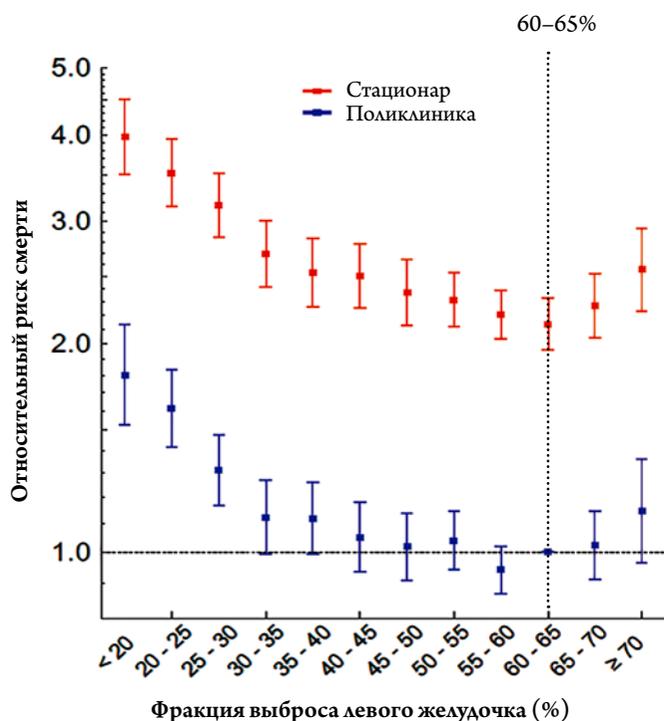
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ся на ее фоне, сосуществовать с ней. Наконец, модификаторы – это специфические характеристики пациента, которые способствуют развитию начального фенотипа и продвижению СН в ту или иную сторону траектории. Гипертония, ожирение, как и женский пол, а также продвинутый возраст склоняют траекторию в сторону концентрического типа ремоделирования, а ишемическая болезнь сердца – в сторону эксцентрического. Модификация траектории в сторону эксцентрического ремоделирования происходит на фоне острого повреждения или перегрузки (ОИМ, токсическое воздействие), а в сторону концентрического – на фоне или при присоединении АГ, СД, ожирения, гипотиреоза. Несмотря на количественные различия между крайне левой и правой сторонами спектра, существует важное совпадение между фенотипами по всему спектру. Любое разделение спектра по одному любому критерию (например, по величине ФВ ЛЖ) является искусственным.

Какую величину ФВ ЛЖ следует считать «сохраненной» («нормальной»), а какую – «сниженной»?

Традиционный взгляд на ФВ ЛЖ, как на главный определяющий фактор систолической функции ЛЖ и как на фактор, разделяющий ХСН на систолическую и диастолическую, в последнее время подвергается обо-

Рисунок 3. Взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и выживаемостью больных в гетерогенной клинической когорте*



* – адаптировано из Gregory J. Wehner et al. [11]

снованной критике. Шестьдесят лет назад R. Folse и E. Braunwald [8] сообщили о радиоизотопном методе определения доли конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ), выбрасываемого во время сердечного цикла. Их работа заложила основу для использования ФВЛЖ в клинической практике и сформировала десятилетия последующих сердечно-сосудистых исследований. По сей день ФВЛЖ остается доминирующим в сознании врачей показателем сократимости желудочков, передающим информацию, имеющую отношение к диагностике, лечению и прогнозу почти всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Выбор величины 50%, как точки отсечения между «нормальной» и «сниженной» величиной ФВЛЖ, был сделан на основании базы данных 7 крупнейших американских популяционных исследований, выполненных с учетом ЭхоКГ показателей [9]. Медиана величины ФВЛЖ в здоровой (без АГ, СД, ХБП) популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/веса составила 62% с разбросом в 2 стандартных отклонения (2σ): от 52 до 72% для мужчин и 64% с разбросом 54-74%, соответственно, для женщин, которые при одномодальном распределении охватывают 95% всего здорового населения. Поэтому выбор ФВЛЖ 50% практически гарантирует, что любая ФВЛЖ ниже этой величины будет «сниженной», а ФВЛЖ ≥50% – сохраненной. Именно эта цифра лег-

ла в основу принятого деления больных ХСН на подгруппы с низкой (<40%), умеренно низкой (41–49%) и сохраненной (≥50%) ФВЛЖ. Казалось бы, очевидно, что смертность больных ХСН будет тем выше, чем ниже уровень ФВЛЖ. Однако исследования последних лет с привязкой прогноза сердечно-сосудистых больных к величине ФВЛЖ во всем ее диапазоне (а не только при ФВЛЖ <50%), показали, что «точкой перелома» (надир смертности) является ФВЛЖ 60–65%, а не 50% [10, 11]. Больные ХСН с так называемой «сверхнормальной» ФВЛЖ ≥60–65% также демонстрируют нарастающее увеличение смертности, как и те, кто имеет ФВЛЖ <60% (рис. 3). Сравнительное исследование больных СНсФВ с ФВЛЖ 50%–60% и с ФВЛЖ >60% показали их разнородность, что проявлялось существенными отличиями друг от друга по основным гемодинамическим и морфологическим показателям [12–14]. То, что когорта больных ХСН с ФВЛЖ ≥50% является разнородной «по форме и содержанию», подтверждается разной реакцией на одну и ту же терапию: при ФВЛЖ от 50% и до примерно 60%, терапия валсартаном+сакубитрилом или иНГЛТ2 демонстрирует положительный результат, а при ФВЛЖ >60% этот положительный эффект ослабевает [15, 16]. Единственным разумным выводом из этого феномена является то, что объединение всех больных ХСН в одну группу по признаку ФВЛЖ ≥50% не является верным, а сама величина ФВЛЖ ≥50% не может служить критерием «нормальности» или «сохраненности» ФВЛЖ и требует переосмысления ее порога в сторону повышения до уровня 60–65% [14, 17].

Лечение больных с СНсФВ: революционные изменения

Главные события последнего десятилетия были связаны с разработкой новых лекарственных подходов для эффективного лечения больных СНсФВ. После относительно неудачного завершения рандомизированных клинических исследований (РКИ) с ингибиторами АПФ (PEP-CHF) и сартанами (I-PRESERVE, CHARM-preserve) [18–20] прошло еще несколько испытаний «нейрогуморального воздействия» с помощью ритмоурежающего препарата ивабрадина [21], препарата алагэбриум, действие которого направлено против конечных продуктов гликации [22], и ряда других. Однако ни один из них не показал удовлетворительного эффекта. Большие ожидания связывались с антагонистом минералкортикоидных рецепторов спиронолактоном в мега-проекте TOPCAT, но и в этом исследовании результат оказался «нейтральным», хотя post hoc анализ показал достоверное улучшение первичной точки у больных с исходным уровнем NT-proBNP >360 пг/мл [23].

В 2019 году завершилось на тот момент наиболее близкое к теме СНсФВ мультицентровое, рандомизированное,

Таблица 2. Клинические фенотипы СНсФВ и варианты их терапии, адаптировано из Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. [31]

	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)	↑↑	иНГЛТ2* (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) + статины
3	Со смешанной АГ и недостаточностью ПЖ ± кардио-ренальным синдромом	↑ ЦВД, застойные явления по большому кругу кровообращения, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст., тяжелое течение	чаще ↑↑↑	Сидденафил**, торасемид***
4	Амилоидоз сердца (чаще ТТКМП)	Чаще мужчины 60 лет и старше, с ФВ 60% и выше	чаще ↑↑↑	Стабилизаторы транстиретины

* – комбинация В+С, иНГЛТ2 и спиронолактона может быть рассмотрена при 1, 2 и 3 фенотипах;

** – при наличии доказанной инвазивно смешанной легочной гипертензии; *** – при застойных явлениях предпочтителен торасемид.

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, иНГЛТ2 – ингибитор натрий глюкозного ко-транспортера типа 2, СД – сахарный диабет, АГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ЦВД – центральное венозное давление, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ТТКМП – транстиретиновая кардиомиопатия, ФВ – фракция выброса.

двойное слепое исследование III фазы PARAGON-HF, в котором препарат валсартан+сакубитрил сравнивался с активным валсартаном у больных с ФВ ЛЖ ≥ 45% и повышенным уровнем NT-proBNP [15]. Хотя результат также не достиг статистической значимости (отношение шансов развития первичной комбинированной точки (ПКТ) сердечно-сосудистая смерть или СН-госпитализация составило 0,87, $p=0,059$), последующий post hoc анализ показал достоверное положительное влияние терапии в подгруппе больных с ФВ ЛЖ 45–57%, что стало своеобразной «предтечей» последующего изменения взгляда на возможности эффективного лечения больных СНсФВ.

Определенное продвижение в этом вопросе произошло в 2021 году после завершения исследования EMPEROR-preserved с эмпаглифлозином [16], в котором снижение риска ПКТ составило 21% ($p<0,001$) и было высоко достоверным в диапазоне ФВ ЛЖ от 40 до 60%. Годом позже завершилось исследование DELIVER с другим представителем класса иНГЛТ2 – дапаглифлозином, результаты которого еще больше укрепили доверие к глифлозинам: снижение риска ПКТ достигло 18% ($p=0,0008$) и было достоверным в подгруппах больных с ФВ ЛЖ больше и меньше 60% [24]. Результаты этой серии исследований со спиронолактоном, АРНИ, иНГЛТ2 породили широко обсуждаемую концепцию эффективности лечения больных ХСН «на всем протяжении» ФВ ЛЖ или «без учета» ФВ ЛЖ, убедительную, хотя и не безупречную, поскольку вопросы к эффективности лечения больных со «сверхнормальной» ФВ ЛЖ ≥ 60–65% по-прежнему остаются без однозначного решения [25, 26]. Тем не менее в современных регистрационных документах применительно к валсартан+сакубитрилу, эмпаглифлозину и в перспективе к дапаглифлозину заявлено о возможности применения этих

препаратов при сердечной недостаточности вне зависимости от величины ФВ ЛЖ.

Еще одним результатом этих РКИ стало наглядное подтверждение концепции гетерогенности больных, проходящих «под флагом СНсФВ»: при всем сходстве симптомов и признаков сердечной недостаточности такие больные представляют собой крайне разнородную группу с различными этиологическими и патогенетическими механизмами развития заболевания. 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 с мнением Shah S., согласно которому на примере СНсФВ наиболее ярко прослеживается современная тенденция к персонализированному подходу лечения сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Подобный персонализированный подход основан на выделении четко очерченных фенотипов СНсФВ, каждый из которых обладает специфическим набором демографических, патогенетических и клинических характеристик [28–30]. На сегодняшний день с уверенностью можно выделить несколько фенотипов СНсФВ (табл. 2) [31], наиболее распространенными из которых являются «фенотип дефицита мозгового натрийуретического пептида (МНП)», который чаще наблюдается у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка, и «кардиометаболический фенотип», преобладающий у больных с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом, СД. При этом следует признать, что те или иные черты разных фенотипов пересекаются между собой и могут модифицироваться по мере прогрессирования заболевания. Такое понимание механизмов развития заболевания делает обоснованной необходимость комбинированной терапии больных СНсФВ с акцентированным применением иНГЛТ2 и валсартана+сакубитрила, дополненным ан-

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпато-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7-13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344-350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3-25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

502325/GenMed/All/0822/1

тагонистами минералкортикоидных рецепторов. Именно сочетание этих трех классов препаратов представляется наиболее перспективным подходом для лечения большинства больных СНсФВ [32].

Диагностика СНсФВ: готовы ли мы?

Привычка ориентироваться на ФВЛЖ, как на определяющий критерий сердечной недостаточности, долгое время мешала адекватно диагностировать СНсФВ. Так, в некоторых регистрах и эпидемиологических исследованиях привязка диагноза СНсФВ исключительно к наличию клиники и величине ФВЛЖ > 50% неизбежно приводила к гипо- или гипердиагностике СНсФВ [33, 34]. Поэтому важнейшими достижениями последнего десятилетия стали понимание главного механизма развития СНсФВ и работа по внедрению методов оценки этого механизма в рутинную практику.

Основным гемодинамическим механизмом, определяющим наличие СНсФВ, является повышение давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ) и именно высокое ДЗЛЖ играет ключевую роль в диагностическом алгоритме СНсФВ, являясь неким аналогом сниженной ФВЛЖ для систолической формы СН. ДЗЛЖ можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование до сих пор является «золотым стандартом» диагностики СНсФВ, однако зондирование не подходит для повседневной клинической практики. Сегодня важное место в диагностике СНсФВ занимает тканевая доплер ЭхоКГ с определением величины E/e' – «ключевого» неинвазивного параметра, который тесно коррелирует с ДЗЛЖ и позволяет быстро и достаточно точно оценить ДЗЛЖ [35]. Неинвазивная оценка ДЗЛЖ по величине E/e' заявлена во всех современных алгоритмах распознавания СНсФВ, разработанных специалистами Европейского общества кардиологов (HFA – REFF алгоритм) и американскими экспертами (алгоритм H2FPEF) [36, 37].

Возвращаясь к проблеме верификации диагноза СНсФВ в нынешних российских условиях, следует признать, что пока альтернативы полноценному оснащению больниц и поликлиник современными ультразвуковыми приборами с функцией тканевого доплера с обучением врачей современным алгоритмам диагностики СНсФВ нет [38].

Заключение: что дальше?

Объясняя причины неутешительных результатов исследования I-PRESERVE, M. Packer в 2008 году сказал: «...возможно, мы должны понять, что мы изучаем; мы не понимаем этого заболевания (СНсФВ – прим. автора) вообще...» [39]. Последующие 15 лет целенаправленного изучения позволили «понять» и сформулировать глав-

ную рабочую концепцию заболевания: СНсФВ является следствием системного полиорганного низкоинтенсивного микрососудистого воспаления, сопровождающегося в сердце нарушением энергообеспечения кардиомиоцита и ухудшением его расслабительных свойств, а также усилением межклеточного фиброобразования. Неизбежное при объединении этих процессов повышение ригидности миокарда компенсируется патологическим повышением давления заполнения ЛЖ, обнаружение чего в покое или при нагрузке является ключевым диагностическим критерием СНсФВ. Неинвазивное определение величины ДЗЛЖ с помощью тканевой доплер ЭхоКГ по величине E/e' в совокупности с другими клиническими и биохимическими признаками позволяет просто, с высокими чувствительностью и специфичностью верифицировать диагноз СНсФВ.

Механизмы формирования ДД не ограничиваются только микрососудистыми воспалительными процессами и фиброзом миокарда и включают в себя сложную мозаику кардиальных и некардиальных составляющих, что делает необходимым формирование очерченных фенотипов заболевания, каждый из которых характеризуется набором преобладающих характеристик и чувствителен к определенной терапии.

Основанный на таком понимании выбор терапии уже показал свою состоятельность: применение АРНИ, иНГЛТ2, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и их комбинации при фенотипах больных СНсФВ с преобладанием АГ, гипертрофии ЛЖ, ожирения, СД позволило впервые добиться успеха – снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН, по крайней мере в пределах ФВЛЖ до 60%.

Но самое главное заключается в другом. Отсутствие убедительного эффекта этой терапии у больных с ФВЛЖ > 60–65% лишний раз напоминает о гетерогенной природе заболевания и требует применения более совершенных методов верификации фенотипов, таких как транскриптомный, метаболомный и протеомный методы анализа, которые могут стать новым рубежом в исследованиях СНсФВ, представляя собой важный шаг на пути к персонализированной медицине [40]. Уже первые пилотные исследования по выделению «ответственных белков» в когорте больных СНсФВ [41] показали наличие устойчивых сетей определенных групп воспалительных белков с показателями гемодинамики, а также различную экспрессию небольшой группы циркулирующих внутриклеточных белков, которые способствуют усилению аутофагических процессов, предотвращают окислительный стресс и воспаление, а также способствуют восстановлению и обновлению клеток в сердце и почках [42]. Эти данные открывают новые горизонты в фенотипировании СНсФВ и персонализированном подходе к выбору лечения.

Итак, в каком направлении будет дальше развиваться наука и практика СНсФВ? Очевидно, ближайшее время следует посвятить внедрению полученных знаний в реальную клиническую практику. Довести до сознания врачей, что СНсФВ, по сути, является самостоятельным заболеванием, которое, несмотря на схожесть клинической картины, развивается по своим, отличным от СНнФВ, патофизиологическим законам. Ускоренными темпами следует добиваться внедрения в рутинную практику диагностических алгоритмов СНсФВ, основанных на доступном определении уровня ДЗЛЖ, в частности, исполнения протокола ЭхоКГ исследования с оценкой величины E/e' . Уже сегодня в практике лечения больных СНсФВ следует реализовать то, что было доказано в ходе РКИ и зафиксировано в Рекомендациях [43] – использование комплекса препаратов, лучшими из которых на данный момент показали себя АРНИ, иНГЛТ2, спиронолактон.

Учитывая гетерогенность патогенеза СНсФВ, эффективность лечения этих больных будет зависеть от точно-

сти определения их клинического фенотипа (персонализация), а повышение этой точности возможно лишь с внедрением в практику более производительных и многофакторных методов, таких как транскриптомные, метаболомные и протеомные методы анализа. Резкий рост числа анализируемых параметров, который обеспечивают эти новые методики, потребует изменений всего аналитического аппарата и использования новой системы обработки массива данных – т.н. «машинного обучения» [44]. Очевидным подспорьем врачу в этой ситуации должно стать использование «искусственного интеллекта», что, вероятно, станет главным направлением исследований СНсФВ на ближайшие годы.

Так это будет или нет, по сложившейся традиции мы обсудим на страницах нашего журнала через 10 лет.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. Meet: Diastolic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2000;1(2):40–4. [Russian: Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная Недостаточность. 2000;1(2):40–4]
2. Ageev F.T. Diastolic heart failure: 10 years of knowledge. Russian Heart Failure Journal. 2010;11(1):69–76. [Russian: Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(1):69–76]
3. Khan MS, Shahid I, Fonarow GC, Greene SJ. Classifying heart failure based on ejection fraction: imperfect but enduring. European Journal of Heart Failure. 2022;24(7):1154–7. DOI: 10.1002/ejhf.2470
4. Haq MA ul, Wong C, Hare DL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Insight Into Its Prevalence, Predictors, and Implications of Early Detection. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2015;16(1):20–7. DOI: 10.3909/ricm0725
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologija. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
6. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AYu, 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
7. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. European Heart Journal. 2019;40(26):2155–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz158
8. Folse R, Braunwald E. Determination of Fraction of Left Ventricular Volume Ejected per Beat and of Ventricular End-Diastolic and Residual Volumes: Experimental and Clinical Observations with a Precordial Dilution Technic. Circulation. 1962;25(4):674–85. DOI: 10.1161/01.CIR.25.4.674
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
10. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. European Journal of Heart Failure. 2021;23(3):406–16. DOI: 10.1002/ejhf.2047
11. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? European Heart Journal. 2020;41(12):1249–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz550
12. Van Essen BJ, Tromp J, ter Maaten JM, Greenberg BH, Gimpelewicz C, Felker GM et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. European Journal of Heart Failure. 2023;25(1):35–42. DOI: 10.1002/ejhf.2695
13. Rosch S, Kresoja K-P, Besler C, Fengler K, Schöber AR, von Roeder M et al. Characteristics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. Circulation. 2022;146(7):506–18. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059280
14. Brener MI, Borlaug BA, Burkhoff D. HF?EF: The Mysterious Relationship Between Heart Failure and Ejection Fraction Continues. Circulation. 2022;146(7):519–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060540
15. 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
16. 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
17. Ferreira JP, Packer M, Butler J, Zannad F. Reconsidering the ejection fraction centric view of pharmacologic treatment for heart failure. European Journal of Heart Failure. 2022;24(7):1148–53. DOI: 10.1002/ejhf.2457

18. 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
19. 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
20. 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
21. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial: Ivabradine in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495–503. DOI: 10.1002/ejhf.876
22. Hartog JW, Willemsen S, van Veldhuisen DJ, Posma JL, van Wijk LM, Hummel YM et al. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(8):899–908. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr067
23. 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
24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
25. Böhm M, Bewar Y, Kindermann I. Ejection fraction in heart failure revisited- where does the evidence start? *European Heart Journal*. 2020;41(25):2363–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa281
26. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, Packer M, Widimsky J, Seferovic P et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *European Heart Journal*. 2020;41(25):2356–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa184
27. 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
28. 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
29. 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
30. Uijl A, Savarese G, Vaartjes I, Dahlström U, Brugs J, 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/ejhf.2169
31. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologia*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Ageev F.T., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
32. Vaduganathan M, Claggett BL, Inciardi RM, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating the Benefits of Combination Medical Therapy in Heart Failure With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;145(23):1741–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058929
33. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ejhf.442
34. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologia*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
35. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologia*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
36. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
37. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
38. Ageev F.T., Yarovaia E.B., Ovchinnikov A.G. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. *Kardiologia*. 2022;62(12):4–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики СНсФВ в условиях реальной российской клинической практики. *Кардиология*. 2022;62(12):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2280
39. Stiles S. AHA 2008: I-PRESERVE: Strike Three for RAAS Inhibition in Preserved-LVEF Heart Failure. 2008. [Internet] Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/583414>
40. González A, Richards AM, de Boer RA, Thum T, Arfsten H, Hülsmann M et al. Cardiac remodelling – Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(6):927–43. DOI: 10.1002/ejhf.2493
41. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, Hage C, Svedlund S, Saraste A et al. Proteomic Evaluation of the Comorbidity-Inflammation Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation*. 2020;142(21):2029–44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045810
42. Zannad F, Ferreira JP, Butler J, Filippatos G, Januzzi JL, Sumin M et al. Effect of empagliflozin on circulating proteomics in heart failure: mechanistic insights into the EMPEROR programme. *European Heart Journal*. 2022;43(48):4991–5002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac495
43. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
44. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884