

Глезер М.Г.^{1,2}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ФОКУС НА РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ МУЖЧИНАМИ И ЖЕНЩИНАМИ

Обзор литературы посвящен анализу различий, связанных с полом пациентов, в этиологических факторах, клинической картине, объективных лабораторно-инструментальных признаках сердечной недостаточности. Приведен анализ эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в зависимости от пола у пациентов с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, что должно улучшить качество оказания помощи и исходы у пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова ХСН; женщины; мужчины; этиология; лечение; прогноз

Для цитирования Glezer M.G. Chronic Heart Failure: Focus on Differences Between Men and Women. *Kardiologiia*. 2024;64(11):117–131. [Russian: Глезер М.Г. Хроническая сердечная недостаточность: фокус на различия между мужчинами и женщинами. *Кардиология*. 2024;64(11):117–131].

Автор для переписки Глезер М.Г. Email: 287ast@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) привлекает к себе все большее внимание во всем мире в связи с неуклонно возрастающим числом пациентов и огромным экономическим бременем на систему здравоохранения [1], а также в связи с такими важными факторами для людей, как существенное снижение качества жизни и укорочение ее продолжительности. Важность рассмотрения связанных с полом аспектов обусловлена отчасти тем, что

Центральная иллюстрация. Хроническая сердечная недостаточность: фокус на различия между мужчинами и женщинами



АГ – артериальная гипертензия; АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ДЖ – дефицит железа; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – блокаторы бета-адренорецепторов; ФВ – фракция выброса; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

по последним прогнозам в ближайшие десятилетия заболеваемость СН у женщин возрастет более чем на 30% [2], и проблемы, связанные с диагностикой и лечением СН у женщин, станут еще более актуальными. При этом у людей разного пола выявлены многочисленные различия, касающиеся практически всех аспектов СН, от различий в этиологии, частоте и выраженности факторов риска и сопутствующих заболеваний, до клинических проявлений, реакции на лечение и прогнозе [3].

Общая закономерность в изменении этиологии СН заключается в том, что снижается частота возникновения СН, вызванной пороками сердца, во всяком случае ревматического генеза, артериальной гипертонией (АГ), но возрастает вклад ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), что несомненно связано с улучшением мер профилактики и лечения этих заболеваний, а также увеличивается вклад ожирения и сахарного диабета (СД) в генез СН как нарастающей эпидемии [4, 5].

В течение ряда лет основными данными о ХСН в Российской Федерации были результаты исследования ЭПОХА-ХСН [6, 7]. Однако это исследование содержит сведения об этиологии ХСН, полученные несколько десятилетий назад. По данным Российского исследования ПРИОРИТЕТ ХСН на сегодняшний день основными этиологическими факторами, приводящим к развитию ХСН, остаются АГ (88%), ИБС (60%), ИМ (47%), ожирение (44%), фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) – у 42% и СД – 27% пациентов [8].

АГ как причина развития СН у мужчин и женщин

Известно, что АГ увеличивает риск развития ХСН у женщин в 3, а у мужчин в 2 раза по сравнению с лицами, не имеющими повышенного артериального давления (АД) [9]. При этом популяционный риск развития СН, обусловленный АГ, составляет 39% у мужчин и 59% – у женщин. Это объясняют различиями в формировании гипертрофии левого желудочка – у женщин чаще развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, у мужчин – эксцентрическое ремоделирование [10], что ассоциировано с большей жесткостью артерий у женщин [11]. В связи с этим наличие изолированной систолической гипертензии, уровень пульсового АД в большей степени может вносить вклад в формирование ХСН у женщин [12]. Поскольку у женщин с АГ в два раза чаще выявляются нарушения циркадного ритма типа night pickers, чем у мужчин [13], следует учитывать, что пациенты с циркадным ритмом night pickers имеют не только более высокий риск повторных госпитализаций, связанных с СН, но и более низкую выживаемость без осложнений, чем пациенты с циркадным ритмом non-dipper [14].

ИБС как причина развития СН у мужчин и женщин

ИБС, в том числе и перенесенный ИМ, традиционно считается ведущей причиной развития СН у мужчин, особенно при ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ). Морфологические исследования показывают, что при ИМ клеточная гибель у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. При этом наличие СН увеличивает некроз клеток в 13 раз у женщин и 27 раз у мужчин, а апоптоз увеличивается в 35 раз у женщин и в 85 раз у мужчин [15]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что воспалительный ответ при ИМ значимо более выраженный у мужчин, коррелирует с изменением ФВ и фракции укорочения по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) [16]. Значительно более выраженная активация NLRP 3 инфламмасом у лиц мужского пола ведет к более тяжелому ишемически/реперфузионному повреждению [17] и обуславливает большую вероятность неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца [18], «инфарктной экспансии» в неинфарцированной зоне миокарда, а также к ускорению процессов апоптоза, нарушению сферичности ЛЖ, фиброзу миокарда, а соответственно, к развитию СН.

Однако при стабильной ИБС, особенно при необструктивном поражении коронарных артерий, у женщин также достаточно часто может встречаться СН, в том числе и ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), из-за более высокой распространенности микрососудистых заболеваний, вазоспазма [19]. Так, по данным регистра CORALYS после инвазивного лечения острого коронарного синдрома у женщин оказался на 26% более высокий риск госпитализации по поводу СН и на 18% – сердечно-сосудистой смерти/госпитализации по поводу СН [20]. Полагают, что существенный вклад в развитие ХСНсФВ [21] вносит вазоспазм и микрососудистая дисфункция, которая по данным исследования PROMIS-HFrEF встречается у 3/4 женщин с ХСНсФВ [22] и сочетается с большей величиной индексированного объема левого предсердия и соотношения Е/е', более высокой распространенностью ФП и более высоким риском смерти или госпитализации по поводу СН [23]. Полагают, что в развитие ХСНсФВ у пациенток со стабильной ИБС существенный вклад может вносить системное воспаление, которое не только нарушает эндотелиальную функцию сосудов, в том числе и коронарных, но и вызывает интерстициальный, периартериальный фиброз, диастолическую дисфункцию, ремоделирование ЛЖ и СН, способствует ее прогрессированию [24]. Следует также учитывать, что женщины с необструктивным поражением коронарных артерий значительно моложе тех, кто имеет обструктивное поражение [25], и не исключено влияние эндогенных эстрогенов, которые могут и после менопаузы вырабатываться интрамиокардиально и защищать клет-

ки от апоптоза и некроза при острой ишемии [26]. В связи с этим у женщин после успешной реперфузии миокарда может лучше восстанавливаться, что обуславливает меньшие размеры ИМ, менее выраженное постинфарктное ремоделирование сердца и лучшее сохранение функции левого желудочка [26]. И наконец, не следует забывать и о роли немой ишемии в развитии СН, которая может часто встречаться у женщин в связи с высокой распространенностью АГ и СД.

Сахарный диабет как причина развития СН у мужчин и женщин

Связь между СН и СД двунаправленна: СД значительно увеличивает риск СН, и наоборот, СН как инсулинорезистентное состояние увеличивает частоту развития СД. Причем СД увеличивает риск развития СН у мужчин примерно в 2 раза, а у женщин – в 5 раз [4]. У женщин, но не у мужчин СД, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе ассоциированы с большой массой миокарда ЛЖ и толщиной его стенок [27, 28]. У женщин именно СН является первым проявлением сердечно-сосудистой патологии при СД, а у мужчин – чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ИБС, цереброваскулярные болезни, заболевания периферических артерий [29]. Диабетическая кардиомиопатия представляет собой проблему, зависящую от пола пациентов [27]. Влияние СД на смертность у женщин более выражено, чем у мужчин [27, 28].

Следует затронуть еще один аспект этой проблемы – взаимосвязь СД, СН и фибрилляции предсердий. Известно, что СД увеличивает риск развития ФП в 2 раза, а часто встречающееся сочетание СД с АГ – в 3,5 раза [30]. При СД накопленное с годами влияние АГ еще более значительно увеличивает риск ФП [31]. Диабетическое поражение левого предсердия, его деформация и нарушение сократимости увеличивают риск развития пароксизмальной формы ФП [32].

Фибрилляция предсердий как причина развития СН у мужчин и женщин

ФП – самый частый вид нарушений ритма при СН, она чаще встречается у мужчин, чем у женщин и ее частота не зависит от ФВ [8]. При наличии ФП смертность у женщин сравнивается с обычно более высокой смертностью у мужчин [33]. Более того, ФП у женщин связана с большей частотой госпитализаций по поводу СН, особенно при ХСНсФВ [34]. Особый интерес представляют данные о том, что кардиопатия предсердий, в результате которой формируется ФП и, возможно, СН, отличается у людей разного пола. Так, у женщин с ФП чаще наблюдается эндомизальный фиброз (отложение фиброзной ткани вокруг кардиомиоцитов), а у мужчин – гипертро-

фическая форма поражения предсердий [35]. Эндомизальный фиброз приводит к нарушению межклеточного взаимодействия (увеличению расстояния между кардиомиоцитами) и больше ответственен за повышенную сложность фибрилляторной проводимости, чем фиброзная ткань, окружающая пучки миоцитов. При ФП у женщин выявляются более выраженные нарушения анатомии и функции предсердий в виде большего индексированного объема левого предсердия, меньшей фракции опорожнения и большего изменения глобальной продольной деформации предсердий, чем у мужчин [36]. Нужно сказать о том, что и ранее при проведении магнитно-резонансных исследований отмечали связь между женским полом и фиброзом предсердий [37, 38]. Также у пациенток с ФП был более выражен фиброз в устьях легочных вен по сравнению с пациентками без ФП, в то время как у мужчин такой разницы выявлено не было [39]. Можно полагать, что это отвечает за менее успешные результаты абляции у женщин [40] и другие неблагоприятные исходы (например, более высокий риск инсульта), которые чаще встречаются у женщин с ФП и ХСН.

Различия между мужчинами и женщинами при фенотипах СН в зависимости от ФВ

Следует также учитывать, что существенные различия в этиологии, клинической картине и прогнозе, и даже терапии, у лиц разного пола выявляются в зависимости от фенотипа СН с разной величиной ФВ [41, 42].

По данным промежуточного анализа российского исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН, доля мужчин в группах с низкой и умеренно сниженной ФВ (ХСНнФВ и ХСНунФВ) превышает $\frac{3}{4}$ (составляя соответственно 76,9% и 71,6%), а при сохраненной ФВ (ХСНсФВ) – снижается до 43,9% [8], и это соответствует данным различных исследований и регистров о том, что у женщин чаще формируется ХСНсФВ. Эта закономерность сохраняется даже при далеко зашедших стадиях заболевания [43].

Здесь и далее мы будем использовать данные, полученные группой ведущих специалистов в области СН, которые провели два крупных анализа у лиц разного пола. Один из этих анализов касался ХСНнФВ и был проведен на основании двух многоцентровых международных исследований у пациентов с ФВ <40%, имевших практически идентичные критерии включения и исключения – PARADIGM-HF и ATMOSPHERE trials [41], и второй – при ХСНсФВ – на основании трех крупных исследований, в которых было возможным оценить различия по полу: CHARM-Preserved, I-Preserve и TOPCAT, которые объединили данные 12058 мужчин и 3357 женщин [42]. Так, установлено, что у женщин с ХСНнФВ и ХСНсФВ реже встречалось большинство сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли выступать и в качестве этио-

логии СН, такие как ИБС, ИМ в анамнезе, нестабильная стенокардия, ФП, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических и каротидных артерий, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), но чаще – АГ и ожирение. Не было различий у лиц разного пола с ХСНнФВ в частоте СД, почечных и онкологических заболеваний, анемии, инсультов, стабильной стенокардии [41, 42]. Обсуждая полученные в этих двух анализах результаты, авторы пришли к заключению о том, что характеристики пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ значительно различаются, и люди с ХСНсФВ были в среднем на 6 лет старше и имели в среднем по группам на 12 мм рт. ст. более высокое систолическое АД. Ожирение чаще встречалось при ХСНсФВ, чем при ХСНнФВ, и эта разница была более выраженной у женщин, чем у мужчин [41, 42].

Наконец следует помнить, что существуют так называемые полостеспецифические факторы риска развития ХСНсФВ: преэклампсия, гестационная АГ, гестационный СД, короткий репродуктивный период, бесплодие или большое число родов [44–46].

Различия в клинической картине и трудности в диагностике СН у мужчин и женщин

Часто возникающие сложности в постановке диагноза ХСН, особенно при ХСНсФВ, связаны с тем, что жалобы и выявляемые объективные признаки неспецифичны для СН, они могут встречаться и при многих других заболеваниях, и именно тщательная оценка анамнеза может (и должна) наводить на мысль, что симптомы могут быть связаны с СН, а не каким-либо другим заболеванием. Показано, что при обоих фенотипах СН женщины чаще, чем мужчины, предъявляют жалобы на повышенную утомляемость, слабость, усталость, повышенную потребность в отдыхе, переутомление, недостаток энергии и нарушения сна, одышку (чувство нехватки воздуха, чувство неполного вдоха, удушье) в покое и при нагрузке и ортопноэ, пароксизмальную ночную одышку. Отчасти это может быть объяснено более выраженной дисфункцией симпатической нервной системы у женщин, чем у мужчин при СН [47, 48], и нарушенным в большей степени у женщин ответом на хеморефлекторную активацию, чем у мужчин с СН [49]. Кроме того, женщины при ХСНнФВ чаще имеют отечный синдром и III/IV функциональный класс ХСН по NYHA (более чем в 2/3 случаев), чем мужчины [41]. При этом и объективные признаки застоя по данным рентгенологического исследования встречаются чаще у женщин, чем у мужчин [42].

При ХСНнФВ женщины чаще сообщали о наличии умеренных и выраженных симптомов беспокойства и депрессии, особенно при ишемической этиологии СН [41]. При ХСНсФВ не было выявлено связанных с полом различий в частоте и выраженности депрессии, бессонницы

и уровне качества жизни, но женщины с ХСНсФВ страдали от более выраженной тревожности и ухудшения качества сна, по сравнению с мужчинами [50, 51]. Полагают, что гормональный дисбаланс часто сопровождается нарушением эмоционального статуса у женщин с СН в постменопаузе и снижает качество их жизни, которое не только при СН, но и при других хронических заболеваниях страдает больше, чем у мужчин. При ХСНсФВ в целом качество жизни у женщин было хуже, чем при ХСНнФВ [42].

Различия объективных физикальных данных и данных инструментальных исследований между мужчинами и женщинами

При ХСНнФВ и ХСНсФВ женщины имеют более высокое систолическое АД и частоту сердечных сокращений, чем мужчины [41, 42]. При ЭКГ исследовании у женщин с ХСНнФВ чаще встречается блокада левой ножки пучка Гиса, реже, чем у мужчин – фибрилляция предсердий и блокада правой ножки, а также меньше продолжительность комплекса QRS. При ХСНсФВ у женщин на ЭКГ реже регистрируется ФП и чаще – гипертрофия левого желудочка [42]. Женщины в среднем имеют более высокие значения ФВ [51], как при фенотипе ХСНнФВ [41], так и при ХСНсФВ [42], в меньшей степени нарушенную глобальную продольную деформацию левого желудочка по сравнению с мужчинами и, следовательно, могут быть менее подвержены развитию сниженной ФВ [52].

Различия в лабораторной диагностике

Особо следует обратить внимание на половые различия в уровне натрийуретических пептидов (НП). В современных рекомендациях по СН [53–56] нет различий в нормативных значениях BNP или NT-proBNP у лиц разного пола. Известно, что у женщин и пожилых людей уровень НП выше, чем у мужчин и более молодых людей, что может привести к большей вероятности установления ложноположительного диагноза СН у женщин, особенно пожилого возраста [57, 58]. Даже при ожирении, при котором как известно уровень НП снижен за счет увеличения экспрессии рецепторов НП на адипоцитах, связывающих циркулирующий NT-proBNP [59], у женщин практически при любой степени ожирения, кроме морбидного (более 40 кг/м²), отмечают более высокий уровень НП, чем у мужчин [60]. Полагают, что более высокий уровень НП у женщин может быть связан с действием половых гормонов и более низким содержанием ренина плазмы. Таким образом подход к оценке наличия или отсутствия СН у женщин должен быть индивидуальным и комплексным.

Уровень NTproBNP может значительно варьировать при ХСН, особенно в зависимости от величины ФВ,

и сердечного ритма [61]. Среди пациентов с ХСНнФВ по данным анализа исследований PARADIGM-HF и ATMOSPHERE не было различий в уровне NT-proBNP между мужчинами и женщинами [41], однако при ХСНсФВ медиана уровня NT-proBNP у женщин была значимо ($p < 0,001$) ниже, чем у мужчин [42]. Особо следует обратить внимание на то, что медиана уровня NT-proBNP была ниже у женщин с синусовым ритмом на ЭКГ, что может создавать дополнительные диагностические сложности и находится в диссонансе с большим числом жалоб и более выраженными признаками застоя у женщин, описанными выше. У пациентов с ХСНсФВ при ФП медиана NT-proBNP была значительно выше, чем при синусовом ритме и не различалась у лиц разного пола [42].

Данные о прогностической значимости уровней NT-proBNP у лиц разного пола варьируют. В ряде работ указывают, что уровень NT-proBNP обладает одинаковой прогностической значимостью у мужчин и женщин [62, 63] или более значимой в плане риска развития СН у мужчин [64]. В Корейском регистре отметили лучшую прогностическую значимость NT-proBNP у мужчин в отношении развития смерти по любым причинам и госпитализаций в связи с СН, у женщин различий в риске по уровню NT-proBNP выявлено не было [65]. Напротив, в других исследованиях показана более сильная связь между уровнем NT-proBNP и смертностью у женщин по сравнению с мужчинами [28, 66], и полагают, что понятия «нормы» для NT-proBNP должны быть пересмотрены с учетом пола пациентов, и уровень для женщин должен быть более низким, особенно при СД 2 типа [28]. В какой-то мере это согласуется с данными о том, что достижение «целевых» значений NT-proBNP при терапии ХСНнФВ снизило смертность или госпитализации по поводу СН у женщин на 82% по сравнению с 59% – у мужчин, что свидетельствует по мнению авторов о большем прогностическом значении NT-proBNP у женщин [67].

Различия у мужчин и женщин в прогнозе при ХСН с различной ФВ

В регистре JCARE-CARD (Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology) [68] было показано, что у пациентов с ХСН смертность от сердечно-сосудистых причин является наиболее распространенным типом смерти и отмечается в 63% случаев, не сердечно-сосудистая смертность составляет 23%, и неизвестная причина смерти встречается в 14% случаев. Частота смертей от ССЗ, включая внезапную смерть, выше при ХСНнФВ, чем при ХСНсФВ, при этом смертность от СН является самым частым типом смерти и не различается у пациентов с разной ФВ. Напротив, смертность, не связанная с ССЗ, значительно выше при ХСНсФВ, чем при ХСНнФВ. Ана-

логичные данные приведены в мета-анализе исследований по применению бета-адреноблокаторов (БАБ) при ХСН с различной ФВ. Так, смертность у этих пациентов и при синусовом ритме, и при ФП была преимущественно сердечно-сосудистой, обусловлена она была внезапной смертью или обострением СН, и не зависела от этиологии ХСН [69]. В ряде исследований было показано, что у женщин с СН смертность, как и при большинстве ССЗ, ниже, чем у мужчин, однако данные разнятся в зависимости от выбранных для анализа когорт. Так, по данным некоторых исследований [41, 70] у женщин с ХСНнФВ по сравнению с мужчинами смертность оказалась ниже, даже при далеко зашедших стадиях ХСНнФВ [43], в том числе это касается и риска внезапной смерти [41]. По данным мета-анализа Dewan P. и соавт. [42] женщины с ХСНсФВ имели существенно более низкий риск сердечно – сосудистой смерти, смерти в связи с СН, почти вдвое более низкий риск внезапной смерти, а также смерти по не сердечно-сосудистым причинам, а главное, и смерти от всех причин. В других исследованиях кумулятивная частота смертей не различалась у мужчин и женщин при ХСНсФВ и ХСНунФВ [70]. Также и при далеко зашедших стадиях ХСНсФВ не было выявлено различий у женщин и мужчин в скорректированных рисках смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по всем причинам (или госпитализации по поводу СН) [43]. Хотя в объединенном анализе исследований по применению дапаглитозина у пациентов с ХСНнФВ (DAPA-HF) и ХСНсФВ (DELIVER) после коррективки на исходные различия, смертность у женщин все же была меньшая, чем у мужчин, вероятность смерти от ССЗ, смерти от всех причин, госпитализации по поводу СН и общего количества событий [71].

Следует обратить также внимание на то, что величина ФВ находится в обратной связи с риском общей смертности, и на каждые 5% более низкого значения ФВ риск смерти увеличивается на 16%. Связь между ФВ и прогнозом была более выраженной у пациентов с синусовым ритмом, чем с ФП. Пациенты с ФВ $\geq 50\%$ имели самую низкую смертность, несмотря на их пожилую возраст смертность от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний составила 10,4% и 6,3% соответственно у пациентов с ФВ $\geq 50\%$, по сравнению с 26,7% и 21,7% – у пациентов с ФВ $< 20\%$ [69].

В случае, если при терапии у пациентов с ХСНнФВ происходит увеличение ФВ, и пациент может быть отнесен к фенотипу ХСН с улучшившейся ФВ (ХСНуФВ), прогноз становится лучшим. У этих пациентов после коррективки на возраст, пол, продолжительность СН и другие клинические факторы риска, был достоверно более низкий риск смерти от всех причин, смерти от ССЗ и более низкий риск сердечно-сосудистых событий. По данным

исследования REDEAL HF число таких пациентов может достигать за три года наблюдения 37,2% [72].

У пациентов с ИМ, осложненным в остром периоде СН или низкой ФВ, ситуация несколько отличается. В ранних исследованиях было показано, что у женщин после ИМ смертность может быть выше, однако, при учете различий в тактике терапии и характеристиках пациентов, эти различия уменьшаются. В исследовании VALIANT смертность и риск повторного ИМ или инсульта существенно не различался между мужчинами и женщинами, но женщины имели более высокий риск развития СН после ИМ [73]. Понятно, что за годы, прошедшие со времени проведения исследования VALIANT произошли значительные изменения в лечении ИМ. Однако и по данным многонационального исследования PARADISE-MI [74], в которое включили 5669 пациентов с ФВ $\leq 40\%$, у женщин частота исходов, связанных с СН, была выше, чем у мужчин, в частности, у женщин была более высокая (на 55%) частота госпитализаций по поводу СН.

Во многих работах указывают на большую частоту госпитализаций у женщин, чем у мужчин, особенно при ХСНсФВ [65, 75], что отчасти обусловлено эмоциональными и депрессивными расстройствами. Часто выявляемые жалобы на физические симптомы у женщин не являются предиктором неблагоприятных исходов, хотя так же могут объяснять большую частоту госпитализаций и более длительное пребывание в стационаре [76]. Следует учитывать также, что пациентки, испытывающие сильный стресс из-за эмоциональных/когнитивных симптомов, могут быть более уязвимы в отношении неблагоприятных исходов, несмотря на более молодой возраст [77]. В то же время синдром старческой астении, который обычно рассматривают как предиктор смертности и повторных госпитализаций, оказывает неблагоприятное влияние у мужчин, но не у женщин, особенно когда речь идет об ухудшении физического состояния [78, 79]. Кроме того, низкая информированность женщин о СН, особенно женщин пожилого возраста, может быть причиной и более частых повторных госпитализаций [80], что несомненно ухудшает их прогноз [81].

В связи с выявленными различиями в госпитализациях у пациентов разного пола интересна динамика и изменения профиля госпитализированных пациентов с ХСН с 2002 по 2021 год, представленная НИИ кардиологии Томского НИМЦ [82]. Показано, что по-прежнему среди госпитализированных пациентов преобладают мужчины (65,4%), возраст которых, как и у женщин за анализируемый период, увеличился в среднем на 6 лет. Важно, что за анализируемый период число госпитализированных женщин в возрасте 60–69 лет увеличилось более чем в 2 раза ($p=0,003$), кроме этого, возросло число людей, имеющих СД, АГ, ФП и ожирение [82]. Таким образом

несмотря на то, что по данным большинства исследований женщины имеют лучший прогноз, чем мужчины, качество их жизни страдает в большей степени.

Особенности терапии ХСН у мужчин и женщин

Анализ проводимой на практике терапии свидетельствует о том, что несмотря на логично выстроенные рекомендации, огромное количество информационных и организационных мероприятий по улучшению качества оказания помощи (организация специализированных амбулаторных центров, стационарных отделений), у пациентов с СН терапия не в полной мере соответствует рекомендованной, и к женщинам это относится в большей степени. На сегодняшний день наиболее разработанной является стратегия ведения пациентов с ХСНнФВ. Многочисленные исследования доказали, что применение четырехкомпонентной терапии, которая включает в себя три группы препаратов, влияющих на нейрогормональную регуляцию и ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа (ИНГЛТ2), является наилучшим подходом, который позволяет улучшить прогноз, снизить общую и сердечно-сосудистую смертность, и частоту госпитализаций по поводу СН. Но даже при ХСНнФВ у женщин терапия основными препаратами проводится менее интенсивно, с меньшей частотой назначаются целевые дозы препаратов, влияющих на прогноз. Так, женщинам реже назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины, аспирин, антикоагулянты, но чаще блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов, тиазидные диуретики и сердечные гликозиды. Не выявлено различий в частоте назначения БАБ, антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и петлевых диуретиков [41]. При ХСНнФВ женщинам реже выполняются вмешательства на коронарных и периферических артериях [41]. Чаще всего это не связано с какими-либо объективными причинами (плохая переносимость терапии или нежелательные эффекты препаратов) [68]. Примерно так же различается лечение у мужчин и женщин при ХСНсФВ. У женщин чаще используют диуретики, антагонисты кальция, реже БАБ, и как это ни странно – дигоксин, статины, аспирин и антикоагулянты [42].

Применение иАПФ/БРА при СН

Анализ 7 исследований (2898 женщин и 11674 мужчин) по влиянию иАПФ на общую смертность у лиц разного пола показал, что иАПФ значительно (на 18%) снижают смертность у мужчин и не влияют на смертность у женщин. Не оценивали влияние этой терапии на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации по поводу СН [83].

Анализ трех крупных исследований [84, 85] влияния иАПФ или сартанов у пациентов с ХСНсФВ не выявил явной пользы этой терапии в отношении снижения смер-

ности от всех причин или госпитализации по поводу СН (без существенной зависимости от пола).

И, наконец, мета-анализ 25 РКИ с участием 100 213 пациентов (средний возраст $62 \pm 1,7$ года, женщины – 23,1%, средняя ФВЛЖ – $26,6 \pm 1,3\%$) из которых 5 были посвящены ингибиторам РААС [86], показал, что иАПФ достоверно снижали смертность от всех причин, достоверно – комбинированную точку смертности от всех причин и/или госпитализации с СН, без существенной разницы между полами.

Применение ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) при СН

Валсартан/сакубитрил в исследовании PARADIGM-HF (8442 пациента с ХСНсФВ, 20% женщины) [87] по сравнению с эналаприлом вне зависимости от пола пациентов приводил к значимому снижению риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации в связи с СН, сердечно-сосудистой смерти, внезапной смерти на 20%, за счет уменьшения желудочковых нарушений ритма [88, 89] и более выраженному улучшению клинического состояния пациентов [87]. Эти результаты во многом поддерживаются и данными реальной клинической практики. Так, анализ административной базы данных США показал, что при ХСНсФВ у пациентов, принимающих валсартан/сакубитрил, по сравнению с иАПФ/БРА, были ниже риски комбинированного показателя – смертности от всех причин или госпитализации по всем причинам и отдельно смертности от всех причин и госпитализации по любой причине, но не госпитализации по поводу СН. Полученные результаты не различались у лиц разного пола [90].

В мета-анализе 4 исследований [91] при ХСНсФВ сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном статистически значимо снижал частоту развития комбинированной конечной точки – декомпенсация СН + общая смертность, за счет частоты госпитализаций в связи с СН, но не за счет общей смертности. Анализ различий по полу не проводился.

Интерес вызывают данные, полученные в исследовании PARAGON-HF, которое по сути является первым и единственным на сегодняшний день исследованием, в котором у пациентов с ХСНсФВ при анализе подгрупп валсартан/сакубитрил показал неоднородность эффекта лечения и большую пользу от применения АРНИ по сравнению с валсартаном у женщин по сравнению с мужчинами [92, 93]. При поведении специального анализа по полу было показано, что у женщин, в отличие от мужчин, при лечении валсартан/сакубитрилом по сравнению с валсартаном произошло достоверное снижение комбинированной точки – сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по поводу СН, правда, в основном за счет снижения риска госпитализаций. Улучше-

ние функционального класса по NYHA и функции почек при приеме валсартан/сакубитрила было одинаковым у женщин и мужчин, но улучшение качества жизни у женщин было меньшим, чем у мужчин [93]. Более того, анализ показал, что в основном преимущество валсартан/сакубитрила перед валсартаном наблюдалось при ФВ ниже 65%, по сравнению с пациентами, у которых ФВ была выше 65%. Это близко к данным, которые были получены в исследовании SHARM с кандесартаном [94]. Точный механизм этого различия не вполне понятен. Полагают, что это может быть связано с различиями в размерах сердца, особенностями ремоделирования и более высокой ФВ у женщин, чем у мужчин, независимо от фенотипа ХСН [95]. Таким образом в категорию, отнесенную к ФВ от 40 до 65%, могли попасть женщины, имеющие более выраженное ремоделирование и большую нейрогуморальную активацию, чем мужчины, несмотря на более высокую ФВ. Другое объяснение может быть связано с уменьшением сигнальной системы цГМФ (протеинкиназы G) у женщин, особенно находящихся в менопаузе, в сопоставлении с мужчинами [96].

Очень важно, что в исследовании PARAGON-HF частота нежелательных явлений на валсартан/сакубитриле по сравнению с валсартаном была одинаковой у женщин и мужчин [93], потому, что при приеме иАПФ кашель [97] и ангионевротический отек [98] у женщин может развиваться чаще, а при ингибировании неприлизина у женщин может повышаться содержание брадикинина в большей степени, чем у мужчин. Данные РКИ подтверждает и анализ базы данных Truven Health MarketScan в котором были как пациенты с систолической, так и диастолической СН и лечение валсартан/сакубитрилом по сравнению с иАПФ/БРА обеспечивало более низкий риск смерти+госпитализаций по поводу СН (на 27%), без существенных различий по полу [99].

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов при СН

Мета-анализ 3 РКИ подтвердил одинаковую эффективность по снижению сердечно-сосудистой смертности и потребности в госпитализациях в связи с СН у мужчин и женщин. Лечение АМКР снижало риск сердечно – сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН на 31% у мужчин и на 27% – у женщин. Снижение по сравнению с плацебо при ХСНсФВ составило 35% у мужчин и 33% – у женщин, а при ХСНсФВ – соответственно 15% – для мужчин и 17% – для женщин [100]. АМКР значимо снижают и риск внезапной смерти [101].

Применение бета-адреноблокаторов при СН

Мета-анализ индивидуальных данных пациентов из 11 исследований, стратифицированных по исходной

ФВ ЛЖ и сердечному ритму, установил, что БАБ снижает смертность от всех причин и от ССЗ при синусовом ритме, но не при ФП, по сравнению с плацебо у пациентов с ХСНнФВ и ХСНунФВ, но не при ХСНсФВ. Анализ по полу не проводился [69]. Анализ эффекта БАБ при ХСНнФВ у мужчин и женщин не выявил существенных различий в основных РКИ [83]. Это подтверждено также в мета-анализе [86], где наблюдалось снижение риска смерти от всех причин и внезапной смерти у мужчин и женщин, получавших БАБ [102], как одного из основных типов фатальных исходов этих пациентов. Целесообразность применения БАБ при ХСНсФВ остается неопределенной [103].

Применение ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа при СН

Этот класс препаратов произвел драматические изменения в тактике лечения пациентов с СН, приводя к снижению практически всех неблагоприятных событий (смерти, сердечно-сосудистой смерти, в том числе и внезапной смерти, потребности в госпитализациях, интенсификации терапии диуретиками и другим), как у пациентов с ХСНнФВ, так и у пациентов с ХСНсФВ, вне зависимости от их пола и наличия СД [104–109].

Выбирая оптимальную комбинированную терапию следует учитывать данные мета-анализа 68 РКИ по ХСНнФВ, в котором показано, что по сравнению с плацебо терапия АРНИ + БАБ + АМКР + ИНГЛТ2 была наиболее эффективной комбинацией для улучшения ФВ ЛЖ и превосходила традиционный «золотой треугольник» иАПФ + БАБ + АМКР. Более того комбинация иАПФ + БАБ + АМКР + ИНГЛТ2 была лучше в отношении изменения индекса конечного диастолического объема левого желудочка и снижения NT-proBNP [110, 111]. Таким образом стратегическим направлением для улучшения исходов у пациентов с СН должно быть улучшение комплаентности врачей к использованию рекомендованной терапии.

Различия в дополнительной терапии при особых клинических ситуациях

Блокатор If тока ивабрадин рекомендованный для лечения пациентов с ХСНнФВ при синусовом ритма и частотой сердечных сокращений больше 75 в 1 мин, в одинаковой степени снижает риск СС смерти и госпитализаций по причине СН [112, 113] у лиц разного пола.

Сердечные гликозиды – один из старейших классов препаратов, применяемых при СН до настоящего времени, вызывает дискуссии в плане целесообразности и безопасности применения. Наибольшие споры вызвали данные, опубликованные в 2002 году о более высокой смертности у женщин с ХСНнФВ, получающих дигоксин,

по сравнению с не получающими дигоксин, в отличие от мужчин, у которых смертность не различалась [114]. Полагают, что различия, полученные в исследовании DIG, могут быть связаны с тем, что пациенты, получавшие дигоксин были исходно более «тяжелыми». Другим объяснением явилось то, что у женщин могут создаваться более высокие концентрации дигоксина в крови, которые коррелируют с токсичностью и смертностью [115–117]. Эти изменения в фармакокинетике дигоксина могут быть связаны с различиями в размерах тела, в разном соотношении между мышечной и жировой тканью у мужчин и женщин [118]. В соответствии с современными рекомендациями дозы гликозидов должны быть достаточно низкими, и нецелесообразно использовать нагрузочные дозы [53, 54]. Также следует соблюдать осторожность при его применении у женщин, пожилых, людей со старческой астенией, недостаточным питанием и гипокалиемией [54]. У амбулаторных пациентов с ХСН с ФВ >45% и синусовым ритмом в комбинации с иАПФ и диуретиками дигоксин не оказывал существенного влияния смертность и госпитализации по всем причинам или сердечно-сосудистым заболеваниям [119]. Также добавление дигоксина к терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и АМКР было лучше, чем монотерапия, в отношении снижения общей смертности у женщин с СН, чем у мужчин [120] вне зависимости от наличия или отсутствия ФП. Дебаты о риске и пользе использования дигоксина при ФП ведутся не менее жесткие, чем о его применении у лиц разного пола при ХСН. Эффекты дигоксина у пациентов с СН и ФП в РКИ не изучались. Некоторые исследования указывают на потенциально более высокий риск развития осложнений у пациентов с ФП, получающих дигоксин [121], в то время как в другом мета-анализе на основе данных, не относящихся к РКИ, был сделан вывод о том, что дигоксин не оказывает негативного влияния на смертность у пациентов с ФП и СН [122], и может быть полезен пациентам с симптомами СН и ФП с учащенным сердцебиением при недостаточном эффекте другой терапии [121–124].

Применение антикоагулянтов

Казалось бы, необходимость назначения антикоагулянтов при ФП для снижения риска тромбэмболических осложнений настолько обоснована, что не подлежит сомнению и обсуждению, тем не менее по данным исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН частота применения антикоагулянтов в РФ у пациентов ХСН составляет около 12–14% без существенных различий по величине ФВ при том, что частота ФП – около 40% [8]. Важно обсудить возможность и необходимость назначения антикоагулянтов при синусовом ритме у лиц с СН разного пола. Ретроспективный анализ исследования SOLVD показал увели-

Таблица 1. Основные различия в этиологии, факторах риска, клинической картине, лечении и прогнозе СН у женщин и мужчин

Параметры	Женщины	Мужчины
Фенотип СН	Больше среди пациентов с сохраненной ФВ	Больше среди пациентов с низкой ФВ
Этиология	Чаще АГ, СД, ожирение, аутоиммунные заболевания	Чаще ИБС, ИМ
Пол – специфические факторы риска	Преэклампсия, гестационная АГ, гестационный СД, короткий репродуктивный период, бесплодие или большое число родов	
Возраст	Старше	Моложе
Клиническая картина	• Жалобы чаще, более выраженные • Тревожность, беспокойство, депрессия и нарушения сна чаще	
Признаки застоя	Более выраженные	Менее выраженные
ФВ	Выше при любом фенотипе СН	Ниже
Качество жизни	Хуже	Лучше
Смертность	Ниже	Выше
Госпитализации	Чаще	Реже
Терапия	Медикаментозная терапия проводится менее интенсивно, реже используются хирургические вмешательства, реже абляция, хуже исходы	Медикаментозная терапия не в полном объеме
Дефицит железа	–	ДЖ ассоциирован с более тяжелым течением ХСН, низкой толерантностью к ФН и плохим качеством жизни
Анемия	Предиктор общей смерти при ХСНсФВ	Предиктор общей смерти при ХСНнФВ
Эффективность терапии	Меньшая эффективность иАПФ при ХСНнФВ в отношении снижения общей смертности, сартаны снижают частоту госпитализаций при ХСНсФВ	иАПФ, сартаны, сакубитрил/валсартан, АМКР, БАБ эффективно снижают смертность
	Более выраженное снижение частоты госпитализаций при использовании сакубитрила валсартана при ХСНсФВ	–

АГ – артериальная гипертензия; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ДЖ – дефицит железа; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – блокаторы бета-адренорецепторов; ФВ – фракция выброса; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ченный риск тромбоэмболических осложнений у женщин при СН и синусовом ритме по сравнению с мужчинами [125], снижение ФВ на каждые 10% независимо ассоциировалось с риском тромбоэмболии у женщин, но не у мужчин [125]. В исследованиях WARCEF [126], COMMANDER HF [127] и мета-анализе [128] показано, что антикоагулянты снижают риск тромбоэмболических и других неблагоприятных событий у пациентов с СН и синусовым ритмом, в том числе и при ХСНнФВ [129].

Препараты железа рекомендованы для коррекции дефицита железа (ДЖ) у пациентов с ХСНнФВ. В РФ среди пациентов, госпитализированных по поводу СН, наличие дефицита железа (ДЖ) выявлено у 83,1% больных, при этом лишь 43,5% пациентов с ДЖ имели анемию. Число пациентов с ДЖ увеличивалось параллельно повышению ФК СН. Увеличение NTpro-BNP на 100 пг/мл было ассоциировано с возрастанием шансов на выявление ДЖ [130]. Анализ в зависимости от пола людей показал, что мужской фенотип ДЖ связан с более тяжелым течением ХСН, низкой толерантностью к ФН и плохим качеством жизни. У женщин в когорте исследования ДЖ не был связан ни с тяжестью течения ХСН, ни с уров-

нем толерантности к ФН. Однако III ФК СН повышал шансы на наличие ДЖ в 3,4 раза ($p=0,02$), а IV ФК СН – в 13,7 раза ($p=0,003$) [131].

Конечно, и анемия ассоциирована с увеличением риска общей смертности и госпитализаций по всем причинам, а также риска смерти и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам или госпитализаций в связи с СН [132]. Анемия является независимым предиктором смерти от всех причин у мужчин при ХСНнФВ, а при ХСНсФВ – у женщин, госпитализированных в связи с острой декомпенсацией СН [133]. В мета-анализе четырех исследований FAIR-HF, ($n=459$ человек), CONFIRM-HF ($n=304$), AFFIRM-AHF ($n=1108$), IRONMAN ($n=1137$) показано, что по сравнению с плацебо, внутривенное введение препаратов железа значительно снижало частоту повторных госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистую смертность. Суммарный эффект лечения не выявил каких-либо различий в подгруппах в зависимости от пола [134]. Эти данные поддерживает и мета-анализ исследований по использованию карбоксимальтозата железа, опубликованные за последние 10 лет [135], при этом не получено различий по полу в эффек-

тивности лечения в отношении комбинированного показателя смерть по сердечно-сосудистым причинам и госпитализации в связи с СН или отдельным компонентам комбинированной точки [135].

Применение верицигуата после острой СН или ОДСН. Различий в эффективности и безопасности между мужчинами и женщинами не выявлено [136]. В исследовании VICTORIA (5050 пациентов с ХСНнФВ, недавно госпитализированных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН)) было показано 10% снижение риска смерти по сердечно-сосудистым причинам или потребности в госпитализации (снижение абсолютного риска на 4,2%). У пациентов с ХСНсФВ трехмесячное применение верицигуата не изменяло уровень NT-proBNP и ЭХО-КГ параметры, но улучшало качество жизни. Анализ по полу не проводили.

Перипартальная кардиомиопатия

В заключении следует остановиться на СН и связанных с ней проблемах, которые встречаются только у женщин. Перипартальная кардиомиопатия – впервые возникшая ХСНнФВ в последний месяц беременности или

в течение 5–6 месяцев после родов без какой-либо другой причины СН – редкое, но в ряде случаев грозное осложнение [137, 138]. При выявлении перипартальной кардиомиопатии во время беременности обычно принимают решение о срочном родоразрешении с помощью кесарева сечения, терапию проводят высокоселективными БАБ, дигоксином, с осторожностью диуретиками, избегая назначения блокаторов РААС и АМКР. После родоразрешения терапия соответствует текущим рекомендациям по ведению пациентов с ХСНнФВ. Грудное вскармливание не рекомендовано [114, 139].

Таким образом, СН у мужчин и женщин существенно различается и это должно учитываться клиницистами при диагностике и выборе терапии. Основные различия сформулированы в таблице 1. Дальнейшие усилия должны быть направлены на устранение расхождений в оказании медицинской помощи, на увеличение приверженности медицинских работников следованию клиническим рекомендациям, особенно у женщин.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drapkina O.M., Boytsov S.A., Omelyanovskiy V.V., Kontsevaya A.V., Loukianov M.M., Ignatieva V.I. et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):81–9. [Russian: Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., Концевая А.В., Лукьянов М.М., Игнатова В.И. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):81–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4490
2. Mohebi R, Chen C, Ibrahim NE, McCarthy CP, Gaggin HK, Singer DE et al. Cardiovascular Disease Projections in the United States Based on the 2020 Census Estimates. Journal of the American College of Cardiology. 2022;80(6):565–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.05.033
3. Lam CSP, Arnett C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM et al. Sex differences in heart failure. European Heart Journal. 2019;40(47):3859–3868. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz835
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kanannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106(24):3068–72. DOI: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f
5. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140(7):e294–324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691
6. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Fomin I.V., Badin Yu.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. [Russian: 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 (ЭПОХА, госпитальный этап) Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63–8]
7. 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. Kardiologiia. 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
8. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation 'PRIORITET-CHF': initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллеальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации 'ПРИОРИТЕТ-ХСН': исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):93–103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
10. Coutinho T, Pellikka PA, Bailey KR, Turner ST, Kullo IJ. Sex Differences in the Associations of Hemodynamic Load With Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Remodeling. American Journal of Hypertension. 2016;29(1):73–80. DOI: 10.1093/ajh/hpv071
11. Prokofieva E.B., Glezer M.G. Stiffness of the Arterial Wall and Central Hemodynamics During Long-Term Combination Antihypertensive Therapy. Kardiologiia. 2015;55(4):19–24. [Russian: Прокофьева Е.Б., Глезер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. Кардиология. 2015;55(4):19–24]. DOI: 10.18565/cardio.2015.4.19-24
12. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk

- for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138(1):10–6. DOI: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006
13. Glezer M.G. Arterial hypertension in women. *Medical Business*. 2013;1:33–40. [Russian: Глезер М.Г. Артериальная гипертония: особенности течения и лечения у женщин. *Лечебное дело*. 2013;1:33–40]
14. Huang G, Liu X-H, Zhang Y, Zhu Y-X, He Y, Wang T-B et al. Nocturnal hypertension and riser pattern are associated with heart failure re-hospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2023;20(6):448–58. DOI: 10.26599/1671-5411.2023.06.003
15. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA et al. Myocyte Death in the Failing Human Heart Is Gender Dependent. *Circulation Research*. 1999;85(9):856–66. DOI: 10.1161/01.RES.85.9.856
16. Alloatti G, Penna C, Comità S, Tullio F, Aragno M, Biasi F et al. Aging, sex and NLRP3 inflammasome in cardiac ischaemic disease. *Vascular Pharmacology*. 2022;145:107001. DOI: 10.1016/j.vph.2022.107001
17. Van Blokland IV, Groot HE, Hendriks T, Assa S, Van Der Harst P. Sex differences in leukocyte profile in ST-elevation myocardial infarction patients. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6851. DOI: 10.1038/s41598-020-63185-3
18. Cavašin MA, Tao Z, Menon S, Yang X-P. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sciences*. 2004;75(18):2181–92. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.04.024
19. López-Palop R, Carrillo P, Lozano Í. Impact of Sex in the Incidence of Heart Failure in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Current Heart Failure Reports*. 2024;21(4):354–66. DOI: 10.1007/s11897-024-00663-z
20. Elia E, Bruno F, Crimi G, Wañha W, Leonardi S, Mauro M et al. Gender differences in the development of heart failure after acute coronary syndrome: Insight from the CORALYS registry. *International Journal of Cardiology*. 2024;397:131622. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131622
21. La Vecchia G, Fumarulo I, Caffè A, Chiatto M, Montone RA, Aspromonte N. Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Heart Failure Pathology: Pathophysiology, Clinical Features and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(14):7628. DOI: 10.3390/ijms25147628
22. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *European Heart Journal*. 2018;39(37):3439–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy531
23. D'Amaro D, Laborante R, Bianchini E, Ciliberti G, Pagliani DA, Galli M et al. Impact of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2024;11(4):2063–75. DOI: 10.1002/ehf2.14626
24. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
25. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2825–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.054
26. Aimò A, Panichella G, Barison A, Maffei S, Cameli M, Coiro S et al. Sex-related differences in ventricular remodeling after myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2021;339:62–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.07.036
27. Álvarez-Zaballos S, Martínez-Sellés M. Impact of Sex and Diabetes in Patients with Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*. 2024;21(4):389–95. DOI: 10.1007/s11897-024-00666-w
28. Hofer-Zeni S, Leutner M, Klimek P, Bellach L, Pavo N, Prausmüller S et al. Sex differences in the diagnostic algorithm of screening for heart failure by symptoms and NT-proBNP in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):280. DOI: 10.1186/s12933-024-02360-6
29. Jiménez A, Vlachos B, Mata-Cases M, Real J, Mauricio D, Franch-Nadal J et al. Sex and age significantly modulate cardiovascular disease presentation in type 2 diabetes: a large population-based cohort study. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1344007. DOI: 10.3389/fendo.2024.1344007
30. Östgren CJ, Merlo J, Råstam L, Lindblad U, for Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2004;6(5):367–74. DOI: 10.1111/j.1462-8902.2004.00358.x
31. Choi J, Lee S, Choi E, Lee H, Han M, Ahn H-J et al. Accumulated hypertension burden on atrial fibrillation risk in diabetes mellitus: a nationwide population study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):12. DOI: 10.1186/s12933-023-01736-4
32. Arnautu D-A, Arnautu S-F, Tomescu M-C, Luca S, Luca C-T. Increased Left Atrial Stiffness is Significantly Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Diabetic Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023;16:2077–87. DOI: 10.2147/DMSO.S417675
33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
34. O'Neal WT, Sandesara P, Hammadah M, Venkatesh S, Samman-Tahhan A, Kelli HM et al. Gender Differences in the Risk of Adverse Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(11):1785–90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.045
35. Winters J, Isaacs A, Zeemering S, Kawczynski M, Maesen B, Maesen J et al. Heart Failure, Female Sex, and Atrial Fibrillation Are the Main Drivers of Human Atrial Cardiomyopathy: Results From the CATCH ME Consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(22):e031220. DOI: 10.1161/JAHA.123.031220
36. Yoshida K, Obokata M, Kurosawa K, Sorimachi H, Kurabayashi M, Negishi K. Effect of Sex Differences on the Association Between Stroke Risk and Left Atrial Anatomy or Mechanics in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(10):e004999. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004999
37. Chen Y-Z, Qiao S-B, Hu F-H, Yuan J-S, Yang W-X, Cui J-G et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: Sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *European Journal of Radiology*. 2015;84(8):1487–92. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.04.026
38. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *EP Europace*. 2018;20(7):1086–92. DOI: 10.1093/europace/eux260
39. Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, Xue X, Han J et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017;8(32):53714–29. DOI: 10.18632/oncotarget.16342
40. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Sanchez JE, Shaheen MH, Burkhardt JD et al. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):167–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.10.025
41. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, Shen L, Raparelli V, Petrie MC et al. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(1):29–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.081
42. Dewan P, Rørth R, Raparelli V, Campbell RT, Shen L, Jhund PS et al. Sex-Related Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2019;12(12):e006539. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006539
43. Farooqui N, Killian JM, Smith J, Redfield MM, Dunlay SM. Advanced Heart Failure Characteristics and Outcomes in Women and Men. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(13):e033374. DOI: 10.1161/JAHA.123.033374

44. Hansen AL, Søndergaard MM, Hlatky MA, Vittinghof E, Nah G, Stefanick ML et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Incident Heart Failure in the Women's Health Initiative. *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2138071. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38071
45. Keskin M, Avşar Ş, Hayiroğlu Mİ, Keskin T, Böklü EB, Kaya A et al. Relation of the Number of Parity to Left Ventricular Diastolic Function in Pregnancy. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(1):154–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.244
46. Kaur G, Lau E. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction: From traditional risk factors to sex-specific risk factors. *Women's Health*. 2022;18:17455057221140209. DOI: 10.1177/17455057221140209
47. Stutsman N, Habecker B, Pavlovic N, Jurgens CY, Woodward WR, Lee CS et al. Sympathetic dysfunction is associated with worse fatigue and early and subtle symptoms in heart failure: an exploratory sex-stratified analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2024;23(5):532–9. DOI: 10.1093/eurjcn/zvad121
48. Da Silva LM, Coy-Canguçu A, Paim LR, Bau AA, Nicolela Geraldo Martins C, Pinheiro S et al. Impaired Cardiac Sympathetic Activity Is Associated With Myocardial Remodeling and Established Biomarkers of Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(14):e035264. DOI: 10.1161/JAHA.124.035264
49. Sayegh ALC, Fan J, Vianna LC, Dawes M, Paton JFR, Fisher JP. Sex differences in the sympathetic neurocirculatory responses to chemoreflex activation. *The Journal of Physiology*. 2022;600(11):2669–89. DOI: 10.1113/JP282327
50. Yang X, Wen Y, Peng H, Zhu H, Wang WE, Zhou J. Gender Differences in Anxiety, Depression, Insomnia, and Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter, Cross-sectional Study. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2023;38(5):425–32. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000951
51. Truby LK, O'Connor C, Fiuzat M, Stebbins A, Coles A, Patel CB et al. Sex Differences in Quality of Life and Clinical Outcomes in Patients With Advanced Heart Failure: Insights From the PAL-HF Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13(4):e006134. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006134
52. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(8):833–40. DOI: 10.1093/ehjci/jex140
53. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical Recommendation. Chronic heart failure. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_2. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_2]
54. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
55. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
56. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):715–31. DOI: 10.1002/ehfj.1494
57. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European Heart Journal*. 2010;31(15):1881–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq163
58. Shetty NS, Patel N, Gaonkar M, Li P, Arora G, Arora P. Natriuretic Peptide Normative Levels and Deficiency. *JACC: Heart Failure*. 2024;12(1):50–63. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.07.018
59. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Clerico R, Latini R, Meessen J et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Percent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(16):1751–9. DOI: 10.1177/2047487319852809
60. Vergaro G, Gentile F, Meems LMG, Aimo A, Januzzi JL, Richards AM et al. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cut offs Across Body Mass Index Categories. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(9):653–63. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.05.014
61. 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
62. Franke J, Lindmark A, Hochadel M, Zugck C, Koerner E, Keppler J et al. Gender aspects in clinical presentation and prognostication of chronic heart failure according to NT-proBNP and the Heart Failure Survival Score. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(4):334–41. DOI: 10.1007/s00392-014-0786-z
63. Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N, Mayer F, Stafoggia M, Forastiere F et al. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):415. DOI: 10.1186/s12889-021-10442-3
64. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(10):840–9. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30196-6
65. Kim H-L, Kim M-A, Choi D-J, Han S, Jeon E-S, Cho M-C et al. Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure - A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circulation Journal*. 2017;81(9):1329–36. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1345
66. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Heart & Vascular*. 2020;29:100553. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100553
67. Daubert MA, Yow E, Barnhart HX, Piña IL, Ahmad T, Leifer E et al. Differences in NT-proBNP Response and Prognosis in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(10):e019712. DOI: 10.1161/JAHA.120.019712
68. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S et al. Mode of Death in Patients With Heart Failure and Reduced vs. Preserved Ejection Fraction: – Report From the Registry of Hospitalized Heart Failure Patients. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1662–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1355
69. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European Heart Journal*. 2018;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564
70. Mansur ADP, Del Carlo CH, Gonçalves GHF, Avakian SD, Ribeiro LC, Ianni BM et al. Sex Differences in Heart Failure Mortality with Preserved, Mildly Reduced and Reduced Ejection Fraction: A Retrospective, Single-Center, Large-Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(23):16171. DOI: 10.3390/ijerph192316171
71. Wang X, Vaduganathan M, Claggett BL, Hegde SM, Pabon M, Kurlac IJ et al. Sex Differences in Characteristics, Outcomes, and Treatment Response With Dapagliflozin Across the Range of Ejection Fraction in Patients With Heart Failure: Insights From DAPA-HF and DELIVER. *Circulation*. 2023;147(8):624–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062832

72. Liu D, Hu K, Schregelmann L, Hammel C, Lengenfelder BD, Ertl G et al. Determinants of ejection fraction improvement in heart failure patients with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2023;10(2):1358–71. DOI: 10.1002/ehf2.14303
73. Lam CSP, McEntegart M, Claggett B, Liu J, Skali H, Lewis E et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes after myocardial infarction: insights from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(3):301–12. DOI: 10.1002/ehf.238
74. Wang X, Jering KS, Cikes M, Tokmakova MP, Mehran R, Han Y et al. Sex Differences in Clinical Characteristics and Outcomes After Myocardial Infarction With Low Ejection Fraction: Insights From PARADISE-MI. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(17):e028942. DOI: 10.1161/JAHA.122.028942
75. López-Vilella R, Marqués-Sulé E, Laymito Quispe RDP, Sánchez-Lázaro I, Donoso Trenado V, Martínez Dolz L et al. The Female Sex Confers Different Prognosis in Heart Failure: Same Mortality but More Readmissions. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:618398. DOI: 10.3389/fcvm.2021.618398
76. Antwi-Amoabeng D, Neelam V, Ulanja MB, Beutler BD, Gbadebo TD, Sugathan P. Association between Psychiatric Disorders and the Incidence of Heart Failure in Women. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(12):491. DOI: 10.3390/jcdd10120491
77. Hamatani Y, Iguchi M, Ikeyama Y, Kunugida A, Ogawa M, Yasuda N et al. Prevalence, Temporal Change, and Determinants of Anxiety and Depression in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(2):181–90. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.07.024
78. Aguilar-Iglesias L, Perez-Asensio A, Vilches-Miguel L, Jimenez-Mendez C, Diez-Villanueva P, Perez-Rivera J-A. Impact of Frailty on Heart Failure Prognosis: Is Sex Relevant? *Current Heart Failure Reports*. 2024;21(2):131–8. DOI: 10.1007/s11897-024-00650-4
79. Díez-Villanueva P, Jiménez-Méndez C, López-Lliva MT, Wasniewski S, Solís J, Fernández-Friera L et al. Heart Failure in the Elderly: the Role of Biological and Sociocultural Aspects Related to Sex. *Current Heart Failure Reports*. 2023;20(5):321–32. DOI: 10.1007/s11897-023-00619-9
80. Son Y, Won MH. Gender differences in the impact of health literacy on hospital readmission among older heart failure patients: A prospective cohort study. *Journal of Advanced Nursing*. 2020;76(6):1345–54. DOI: 10.1111/jan.14328
81. Kawai A, Nagatomo Y, Yukino-Iwashita M, Nakazawa R, Yumita Y, Taruoka A et al. Sex Differences in Cardiac and Clinical Phenotypes and Their Relation to Outcomes in Patients with Heart Failure. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(2):201. DOI: 10.3390/jpm14020201
82. Garganeva A.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Mareev Yu.V., Kuzheleva E.A., Ryabov V.V. et al. Chronic Heart Failure in Patients Hospitalized in 2002 and 2021: Comparative Analysis of Prevalence, Clinical Course and Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2024;64(3):3–10. [Russian: Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Витт К.Н., Мареев Ю.В., Кузалева Е.А., Рябов В.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии. *Кардиология*. 2024;64(3):3–10]. DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2595
83. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson ColSW, Tu W, Maglione M et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(9):1529–38. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00262-6
84. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, Pfeffer MA, Zannad F, Pitt B et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):898–901. DOI: 10.1002/ehf.1776
85. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(3):228–38. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.01.003
86. Danielson C, Lileikyte G, Ouwerkerk W, S.P. Lam C, Erlinge D, Teng TK. Sex differences in efficacy of pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2022;9(4):2753–61. DOI: 10.1002/ehf2.13974
87. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–nirprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
88. Curtin JP, Jackson AM, Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Petrie MC et al. Effect of sacubitril/valsartan on investigator-reported ventricular arrhythmias in PARADIGM-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(3):551–61. DOI: 10.1002/ehf.2419
89. Liu X-H, Wang G-L, Xu Q, Zhang L, Liu H-J. Effect of sacubitril/valsartan on the occurrence of cardiac arrhythmias and the risk of sudden cardiac death in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:943377. DOI: 10.3389/fcvm.2022.943377
90. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, Yao X, Shah ND, Dunlay SM. Comparative Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Versus ACE/ARB Therapy in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(1):43–54. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.003
91. Basile C, Paolillo S, Gargiulo P, Marzano F, Asile G, Parlati ALM et al. Sacubitril/valsartan reduces cardiac decompensation in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2023;24(1):44–51. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001411
92. 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
93. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491
94. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110(17):2618–26. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9
95. St. Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E. Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:831179. DOI: 10.3389/fphys.2022.831179
96. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A, Hermenegildo C. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *The Journal of Physiology*. 2019;597(19):4873–86. DOI: 10.1113/JP278063
97. Rivasi G, Coscarelli A, Capacci M, Ceolin L, Turrin G, Tortù V et al. Tolerability of Antihypertensive Medications: The Influence of Age. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2024;31(3):261–9. DOI: 10.1007/s40292-024-00639-z
98. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(7):55. DOI: 10.1007/s11906-018-0859-x
99. Sohani ZN, Behloul H, De Moura CS, Abrahamowicz M, Pilote L. Sex Differences in the Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, and Sacubitril-Valsartan for the Treatment of Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(14):e028865. DOI: 10.1161/JAHA.122.028865
100. Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ, McMurray JJV, Solomon SD, Lam CSP et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):834–44. DOI: 10.1002/ehf.1740

101. Rossello X, Ariti C, Pocock SJ, Ferreira JP, Gierd N, McMurray JJV et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(5):477–86. DOI: 10.1007/s00392-018-1378-0
102. Zaher W, Della Rocca DG, Pannone L, Boveda S, De Asmundis C, Chierchia G-B et al. Anti-Arrhythmic Effects of Heart Failure Guideline-Directed Medical Therapy and Their Role in the Prevention of Sudden Cardiac Death: From Beta-Blockers to Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Beyond. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(5):1316. DOI: 10.3390/jcm13051316
103. Kaddoura R, Madurasinghe V, Chapra A, Abushanab D, Al-Badriyeh D, Patel A. Beta-blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction (B-HFpEF): A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2024;49(3):102376. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102376
104. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
105. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
106. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
107. Butt JH, Docherty KE, Petrie MC, Schou M, Kosiborod MN, O'Meara E et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiology*. 2021;6(6):678–89. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0379
108. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020;396(10254):819–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
109. Oates CP, Santos-Gallego CG, Smith A, Basyal B, Moss N, Kawamura I et al. SGLT2 inhibitors reduce sudden cardiac death risk in heart failure: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2023;34(5):1277–85. DOI: 10.1111/jce.15894
110. Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(9):e2231963. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31963
111. Tang J, Wang P, Liu C, Peng J, Liu Y, Ma Q. Pharmacotherapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. 2024; [Ahead of print]. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003118
112. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9641):807–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8
113. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*. 2010;376(9744):875–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
114. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1403–11. DOI: 10.1056/NEJMoa021266
115. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality and Morbidity in Women in the Digitalis Investigation Group Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):497–504. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.091
116. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871–8. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
117. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114(5):397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347
118. Sica DA, Wood M, Hess M. Gender and Its Effect in Cardiovascular Pharmacotherapeutics: Recent Considerations. *Congestive Heart Failure*. 2005;11(3):163–6. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2005.04171.x
119. Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *International Journal of Cardiology*. 2008;123(2):138–46. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.12.001
120. Celik A, Sahin A, Ata N, Colluoglu IT, Ural D, Kanik EA et al. Navigating Heart Failure: Unveiling Sex Disparities in Guideline-Directed Medical Therapy Combinations. *The American Journal of Cardiology*. 2024;216:27–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2024.01.017
121. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W et al. Meta-Analysis of Digoxin Use and Risk of Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):901–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013
122. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *European Heart Journal*. 2015;36(28):1831–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143
123. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451
124. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015;188:99–101. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.031
125. Dries DL, Rosenberg YD, Wacławski MA, Domanski MJ. Ejection Fraction and Risk of Thromboembolic Events in Patients With Systolic Dysfunction and Sinus Rhythm: Evidence for Gender Differences in the Studies of Left Ventricular Dysfunction Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(5):1074–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00019-3
126. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(20):1859–69. DOI: 10.1056/NEJMoa1202299
127. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3593–602. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz427
128. Beggs SAS, Rorth R, Gardner RS, McMurray JJV. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(17):1325–34. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314381
129. Xie S, Chen J, Xiong G, Li J, Wan J, Liu Y et al. The efficacy and safety of rivaroxaban in coronary artery disease patients with heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;77(10):1485–94. DOI: 10.1007/s00228-021-03195-w
130. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареєв В.Ю., Бєграмбекова Ю.Л., Мареєв Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа

- у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. Кардиология. 2022;62(5):4-8]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
131. Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V. et al. Female and Male Phenotypes of Iron Deficiency in CHF. Additional analysis of the “The Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)” study. Kardiologia. 2023;63(9):3-13. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В. и др. Женский и мужской фенотипы дефицита железа при ХСН. Дополнительный анализ исследования ‘Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в российской федерации (ДЖ-ХСН-РФ)’. Кардиология. 2023;63(9):3-13]. DOI: 10.18087/cardio.2023.9.n2413
132. McCullough PA, Barnard D, Clare R, Ellis SJ, Fleg JL, Fonarow GC et al. Anemia and Associated Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Due to Reduced Left Ventricular Systolic Function. Clinical Cardiology. 2013;36(10):611-20. DOI: 10.1002/clc.22181
133. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, Otsubo S, Kasanuki H. Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. The American Journal of Cardiology. 2017;120(3):435-42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.04.043
134. Anker SD, Khan MS, Butler J, Von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. European Journal of Heart Failure. 2023;25(7):1080-90. DOI: 10.1002/ehf.2860
135. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, Van Veldhuisen DJ et al. Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. European Heart Journal. 2023;44(48):5077-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad586
136. Lam CSP, Piña IL, Zheng Y, Bonderman D, Pouleur A-C, Saldarriaga C et al. Age, Sex, and Outcomes in Heart Failure With Reduced EF: Insights From the VICTORIA Trial. JACC: Heart Failure. 2023;11(9):1246-57. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.06.020
137. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. European Journal of Heart Failure. 2016;18(9):1096-105. DOI: 10.1002/ehf.586
138. Arany Z. Peripartum Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine. 2024;390(2):154-64. DOI: 10.1056/NEJMra2306667
139. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. 2018;39(34):3165-241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340