

Овчинников А. Г.¹, Потехина А. В.¹,
Ибрагимова Н. М.¹, Барабанова Е. А.², Ющук Е. Н.³, Агеев Ф. Т.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2

³ – ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

МЕХАНИЗМЫ ПЛОХОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца

Ключевые слова: нагрузка, диастолическая дисфункция,
сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, гемодинамика

Ссылка для цитирования: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ибрагимова Н.М., Барабанова Е.А., Ющук Е.Н., Агеев Ф.Т. Механизмы плохой переносимости физической нагрузки у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Часть I: Роль нарушений со стороны левых камер сердца. Кардиология. 2019;59(6S):4–16

РЕЗЮМЕ

При нагрузке увеличение доставки кислорода к работающим мышцам достигается за счет четко скоординированного взаимодействия многих органов и систем: сердца, легких, сосудов, скелетных мышц и автономной нервной системы. При сердечной недостаточности с сохраненной ФВ нарушены все механизмы, участвующие в нормальной переносимости нагрузки. В первой части настоящего обзора рассматриваются нарушения со стороны левых камер сердца – диастолическая дисфункция ЛЖ, ослабление сократительного и хронотропного резервов, дисфункция левого предсердия; также представлены возможные способы их медикаментозной коррекции.

Ovchinnikov A. G.¹, Potekhina A. V.¹,
Ibragimova N. M.¹, Barabanova E. A.², Yushchyuk E. N.³, Ageev F. T.¹

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare
of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

² – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, bldg. 2, Moscow 119991, Russia

³ – A. I. Evdokimov Moscow State University for Medicine and Dentistry, Delegatskaya 20, Bld. 1, Moscow 127473, Russia

MECHANISMS OF EXERCISE INTOLERANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION. PART I: THE ROLE OF IMPAIRMENTS IN THE LEFT HEART CHAMBERS

Keywords: exercise, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, he-modynamics

For citation: Ovchinnikov A. G., Potekhina A. V., Ibragimova N. M., Barabanova E. A., Yushchyuk E. N., Ageev F. T.

Mechanisms of exercise intolerance in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Part I: The role of impairments in the left heart chambers. Kardiologiia. 2019;59(6S):4–16

SUMMARY

During exercise an increase in oxygen delivery to working muscles is achieved through well-coordinated interaction of many organs and systems: the heart, lungs, blood vessels, skeletal muscles, and the autonomic nervous system. In heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, all mechanisms involved in the normal exercise tolerance are impaired. In the first part of this review, the impairments of the left heart chambers are considered - left ventricular diastolic dysfunction, the weakening of the contractile and chronotropic reserves, left atrium dysfunction; the possible ways of their medical correction are also presented.

Information about the corresponding author: Ovchinnikov A. G., e-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Основным клиническим проявлением СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) является плохая переносимость физической нагрузки. Любой больной СНсФВ хочет жить как можно дольше, но он также хочет жить комфортно и без излишних затруднений выполнять свои повседневные дела: ходить в магазин,

работать в огороде или нянчиться с внуками. Большинство больных СНсФВ – это люди пожилого и старческого возраста [1]. В этом возрасте СН обычно течет гораздо тяжелее, чем у более молодых больных. Ожидаемая же продолжительность жизни у пожилых больных, даже без учета наличия СНсФВ, всего лишь в силу возраста относительно невелика.

Поэтому многие эксперты считают, что при СНсФВ наши основные усилия должны в первую очередь быть направлены на поддержание приемлемого качества жизни, что напрямую связано с улучшением переносимости нагрузки.

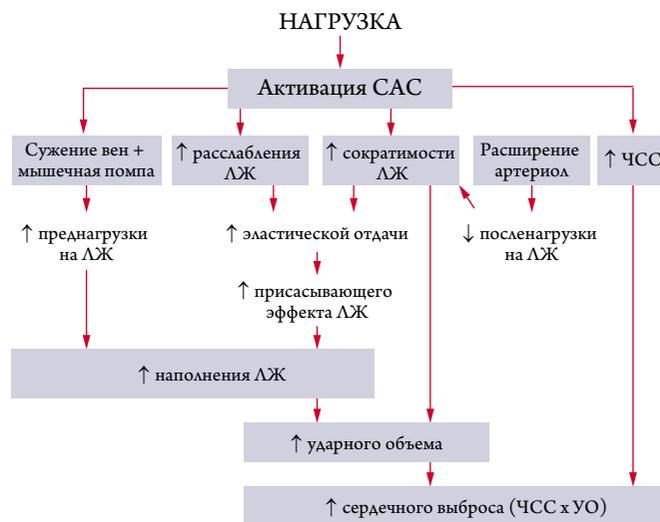
При СНсФВ основной причиной преждевременного прекращения нагрузки является повышение давления наполнения ЛЖ, однако у многих больных можно выявить и другие нарушения, каждое из которых вносит свою лепту в плохую переносимость нагрузок: недостаточный прирост сократимости желудочков и ЧСС при нагрузке, дисфункция левого предсердия (ЛП) и утрата синусового ритма, нарушение системной и легочной вазодилатации, повышение артериальной жесткости, слабость скелетной мускулатуры [2]. Обычно эти нарушения малозаметны в покое и дают о себе знать лишь при нагрузке и могут быть распознаны лишь с помощью нагрузочных проб. Все эти нарушения (правда, в гораздо меньшей степени) присутствуют у вполне здоровых пожилых людей [3–8], из-за чего многие эксперты склонны рассматривать СНсФВ, как крайнюю форму преждевременного старения сердца – состояния, получившего название «пресбикардия».

Несмотря на многообразие механизмов плохой переносимости нагрузки, обычно у того или иного больного преобладает не более одного-двух механизмов и наша первоочередная задача – уметь эти механизмы распознавать. Чем точнее будет наше распознавание, тем более «точечным» окажется наше терапевтическое воздействие. В первой части настоящего обзора рассматриваются нарушения со стороны левых камер сердца – диастолическая дисфункция ЛЖ, ослабление сократительного и хронотропного резервов, дисфункция ЛП, а также представлены возможные способы их медикаментозной коррекции.

Центральные (сердечные) механизмы нормальной переносимости нагрузки

При нагрузке значительно возрастают метаболические потребности организма, которые должны быть удовлетворены в полной мере, что достигается за счет четко скоординированного взаимодействия сердца, легких, сосудов, скелетных мышц и автономной нервной системы. Переносимость нагрузки чаще всего оценивают по объему потребляемого кислорода на высоте нагрузки (так называемому пиковому VO_2), который определяют в ходе кардио-пульмонального теста. В норме этот показатель превышает 20–25 мл/кг/мин, у больных СНсФВ он обычно равен 12–14 мл/кг/мин [9, 10]. Согласно уравнению Фика пиковое VO_2 равняется произведению сердечного выброса и разницы по содержанию кислорода между артериальным и венозным руслом. В норме при нагрузке VO_2 возрастает почти в 8 раз, что достигается за счет повышения сердечного выброса в 3 раза и разницы по содержанию O_2 в 2,5 раза [11]. В свою очередь, сердечный выброс равен произведению ударного объема

Рисунок 1. Механизмы повышения сердечного выброса при нагрузке у здоровых людей



ЛЖ — левый желудочек; САС — симпато-адреналовая система; УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Значительное увеличение сердечного выброса при нагрузке достигается за счет нескольких четко скоординированных эффектов: артериальной вазодилатации, положительного lusitропного эффекта, повышения сократимости ЛЖ, ЧСС и преднагрузки на желудочки.

и ЧСС, а разница по содержанию O_2 определяется оксигенирующей функцией легких, транспортной функцией крови (содержанием гемоглобина и его свойствами) и способностью работающих мышц извлекать из кровотока кислород. Подсчитано, что для того, чтобы увеличить доставку кислорода к работающим мышцам на 1 мл, ЛЖ должен увеличить свой сердечный выброс на 6 мл [12]. Увеличение сердечного выброса при нагрузке достигается за счет нескольких механизмов: 1) увеличения сократимости и ускорения активного расслабления обоих желудочков; 2) системной и легочной вазодилатации; 3) повышения ЧСС; 4) увеличения преднагрузки (рис. 1) [11]. У здоровых людей во время нагрузки сердечный выброс возрастает в 3 раза, в то время как у больных СНсФВ — лишь в 1,4 раза [13].

При нагрузке ударный объем ЛЖ увеличивается приблизительно на 40% за счет повышения его конечно-диастолического объема (КДО) и снижения конечно-систолического объема (КСО) [11]. Повышение КДО происходит в результате увеличения венозного возврата к сердцу за счет мышечного и вентиляционного насосов и централизации кровотока (уменьшения объема крови в венах внутренних органов, обладающих большой емкостью и перенаправления этого объема к сердцу) [14]. Повышение преднагрузки на желудочки приводит к дополнительному растяжению кардиомиоцитов, что по механизму Франка–Старлинга увеличивает силу их сокращения. Однако венозный возврат к сердцу и, соответственно, КДО желудочков могут увеличиваться лишь до определенного уровня – до достижения предела растяжимости перикарда, после чего дальнейшее увеличение удар-

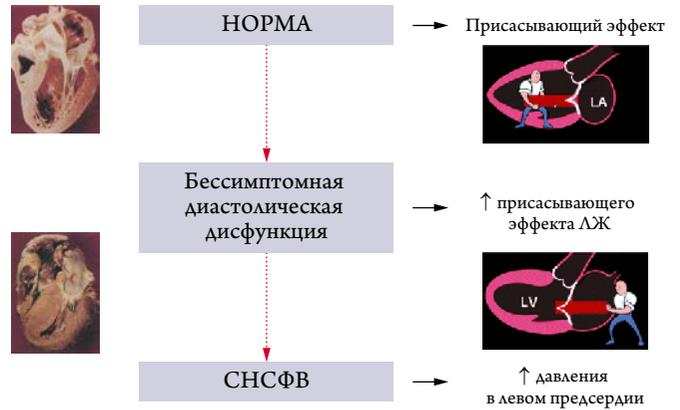
ного объема возможно лишь за счет более мощного опустошения ЛЖ (т. е. за счет снижения КСО) [11, 14]. Это, в свою очередь, достигается за счет увеличения сократимости ЛЖ, а также артериальной вазодилатации, благодаря чему облегчается изгнание крови из желудочка [15].

В целом же при нагрузке ударный объем повышается примерно до 50% от пикового $\dot{V}O_2$; дальнейший рост сердечного выброса происходит исключительно через повышение ЧСС [16]. ЧСС в начале нагрузки (до 100 уд/мин) повышается в основном за счет ослабления парасимпатического влияния на сердце; влияние со стороны симпато-адреналовой системы начинает сказываться на более поздних стадиях [14]. Важнейшим фактором возрастного снижения максимального прироста сердечного выброса при нагрузке является неспособность ЧСС «разогнаться» до нужного уровня – в таких случаях говорят об утрате хронотропного резерва [16].

Для обеспечения должного прироста ударного объема при нагрузке одного лишь сократительного резерва ЛЖ недостаточно – важно, чтобы увеличивался и объем его наполнения. Если этого не произойдет, то как бы ЛЖ хорошо не сокращался, он не сможет обеспечить должный прирост своего выброса. При нагрузке объем наполнения ЛЖ обычно увеличивается на 20–40% [17], что является сложной задачей, поскольку из-за синусовой тахикардии сокращается время, отводимое на наполнение. Эту задачу можно решить лишь одним способом: путем значительного повышения скорости кровотока через митральный клапан, то есть через повышение раннего диастолического градиента давления между левым предсердием и ЛЖ. В норме основным механизмом обеспечения должного наполнения ЛЖ при нагрузке является снижение минимального давления в ЛЖ (давления в нижележащей камере) за счет усиления присасывающего эффекта миокарда [18]; при СНсФВ наполнение ЛЖ обеспечивается главным образом за счет повышения среднего давления в ЛП (давления в вышележащей камере), что неминуемо приводит к возникновению одышки (рис. 2) [19].

Способность сердца увеличивать объем своего наполнения в условиях дефицита времени и без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом. В основе диастолического резерва лежит: 1) повышение скорости активного расслабления миокарда (более быстрое закачивание ионов кальция $[Ca^{2+}]$ в саркоплазматический ретикулум и более быстрое разрывание связей актин-миозин); 2) увеличение сокращения ЛЖ и, соответственно, увеличение силы отдачи титиновых «пружин» во время последующей диастолы; 3) высокая податливость миокарда ЛЖ. Первые два механизма способствуют усилению присасывающего эффекта, третий «сдерживает» рост давления наполнения в условиях увеличенного притока крови к сердцу. Все эти механизмы до известной степени опосредуются за счет активации симпато-адреналовой системы (рис. 3).

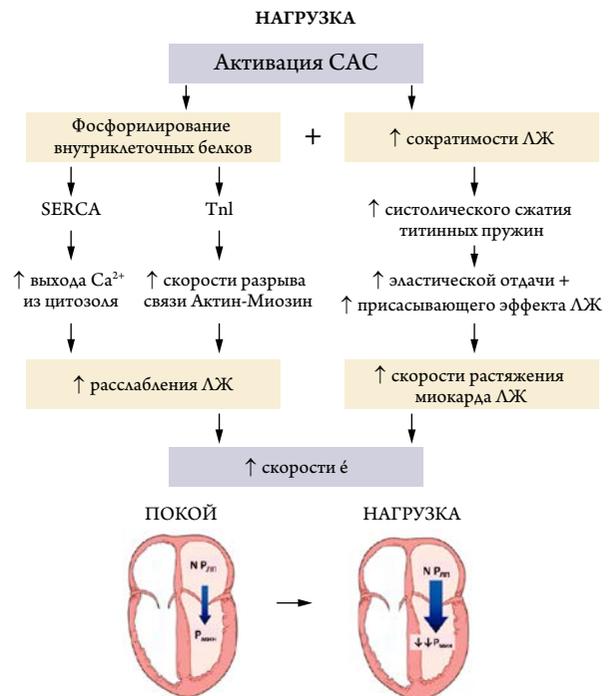
Рисунок 2. Механизмы обеспечения должного прироста наполнения ЛЖ при нагрузке



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

В норме основным механизмом является мощный присасывающий эффект, связанный с эффективным процессом расслабления. При бессимптомной диастолической дисфункции расслабление замедлено, поэтому прирост наполнения ЛЖ возможен лишь за счет проталкивания крови из левого предсердия в ЛЖ с помощью интенсивного сокращения левого предсердия (предсердной подкачки). При СНсФВ наступает дисфункция левого предсердия и наполнение ЛЖ обеспечивается главным образом за счет повышения среднего давления в левом предсердии.

Рисунок 3. Механизм поддержания нормального диастолического резерва



ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; САС – симпато-адреналовая система; максимальная скорость подъёма основания ЛЖ в раннюю диастолу; Ca^{2+} – ионы кальция; N – норма; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума; Tn I – тропонин I; ↑ – повышение; ↓ – снижение.

При нагрузке под действием норадреналина происходит фосфорилирование ряда внутриклеточных белков, что приводит к ускорению процесса расслабления (более быстрому размыканию актин-миозиновых связей и усиленному выведению ионов Ca^{2+} из цитозоля) и усилению сокращения кардиомиоцитов. В последнем случае титиновые пружины сжимаются в большей степени, чем в покое, в результате чего возрастает их эластическая отдача в ходе последующей диастолы. Все это приводит к снижению минимального давления в ЛЖ и увеличению градиента давления между левым предсердием и ЛЖ, при этом среднее давление в левом предсердии остается нормальным.

Моксонитекс селективный агонист I1-имидазолиновых рецепторов¹

МОКСОНИДИН



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



ОБЕСПЕЧИВАЕТ РЕФЛЕКТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ над симпатической нервной системой¹



УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21% у пациентов с ожирением и инсулинорезистентных пациентов с умеренной степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД в комбинированной терапии АГ у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ⁴**

КОНТРОЛИРУЕТ АД, значительно улучшая качество жизни пациенток **В ПЕРИМENOПАЗУЕ⁵**



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца [выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени]; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг, максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс* в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи». Скорая медицинская помощь. 10.2 (2009): 11-21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20-S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование; 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05).

5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе» Кардиология 11 (2002): 32-35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

Присасывающий эффект желудочков связан с процессом расслабления кардиомиоцитов. В основе этого эффекта лежит эластическая отдача внутриклеточных титиновых «пружин», которые были сжаты во время предшествующей систолы. В результате эластической отдачи молекул титина происходит мгновенное распрямление саркомеров, что приводит к резкому падению внутрижелудочкового давления, и кровь, по сути, засасывается в ЛЖ (рис. 3). Для того чтобы эластическая отдача молекул титина была максимально эффективной, их распрямление должно начинаться одновременно во всех саркомерах всех кардиомиоцитов всего желудочка, что обеспечивается за счет одновременного размыкания всех связей актин-миозин, ответственных за генерацию систолического напряжения (или подавляющего большинства). В свою очередь, для одновременного прекращения взаимодействия актина с миозином требуется: 1) достаточное количество аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), поскольку именно присоединение молекул АТФ к головкам миозина «запускает» размыкание поперечных мостиков и 2) высвобождение ионов Ca^{2+} из взаимодействия с тропонином С и как можно более быстрое их закачивание в саркоплазматический ретикулум против высокого электрохимического градиента, что обеспечивается с помощью специальной кальциевой АТФазы (SERCA). После того, как будет устранено сдерживающее влияние со стороны поперечных мостиков, титиновые «пружины» распрямляются и миофибриллы растягиваются до своей исходной (диастолической) длины. При нагрузке процесс расслабления должен быть значительно ускорен, что достигается за счет люсинотропного действия катехоламинов, которые через фосфорилирование тропонина I и фосфоламбана ускоряют соответственно закачивание ионов Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум и разрыв актин-миозиновых связей (рис. 3). Замедление падения концентрации ионов Ca^{2+} во время диастолы обычно связано с истощением запасов молекул АТФ (при ишемии миокарда) и снижением плотности молекул SERCA, что типично для гипертрофии ЛЖ [20].

Податливость ЛЖ отражает, как быстро желудочек наполняется кровью при повышении давления его наполнения на 1 мм рт. ст. Податливость определяется: 1) объемом желудочка (чем шире желудочек, тем ниже податливость); 2) свойствами кардиомиоцитов (внутриклеточным содержанием ионов Ca^{2+} и др.); 3) свойствами интерстициального пространства миокарда (содержанием коллагена и типом его волокон, наличием поперечных связей между отдельными волокнами); 4) правыми камерами сердца и перикардом [21]. Податливость ЛЖ может быть увеличена за счет фосфорилирования молекул титина [22, 23], что повышает их растяжимость. Имеются экспериментальные данные, подтверждающие способность ЛЖ повышать свою податливость в ответ на острое растяжение (т. е. повышение преднагрузки), что достигается за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина. Этот про-

цесс заметно ослаблен при гипертрофии миокарда [24]. Податливость ЛЖ также может быть изменена посредством окисления пружинных элементов молекул титина или за счет их изоморфного сдвига. При гипертрофии ЛЖ и СНсФВ в кардиомиоцитах преимущественно синтезируются более «жесткие» молекулы титина типа N2B взамен более растяжимых молекул типа N2A [24], что приводит к росту остаточного напряжения кардиомиоцитов (Frpassive) и, соответственно, давлению наполнения ЛЖ.

Снижение диастолического резерва

В состоянии покоя даже очень большое сердце способно поддерживать нормальный сердечно-сосудистый гомеостаз, поэтому у большинства кардиологических больных в покое жалобы отсутствуют. Однако при воздействии физиологических стрессоров, прежде всего повседневной физической активности, скрытая в покое дисфункция становится явной, что связано в первую очередь с ослаблением резервных возможностей организма. Как показали многочисленные исследования, у больных СНсФВ нарушены абсолютно все механизмы, участвующие в нормальной переносимости нагрузки, главным из которых (но не единственным!) является диастолическая дисфункция. Больные СНсФВ обычно и прекращают нагружаться именно из-за роста давления наполнения ЛЖ и появления одышки [25, 26]. Выше уже рассматривалось, что для адекватного выполнения нагрузки сердечный выброс ЛЖ должен значительно увеличиться, при этом его давление наполнения должно остаться нормальным. У больных СНсФВ ни одно из этих условий не соблюдено, что связано прежде всего с уменьшением диастолического резерва. Ослабление диастолического резерва проявляется в виде неспособности ЛЖ при нагрузке: 1) быстро увеличить свою растяжимость и 2) значительно ускорить процессы расслабления.

Скорость активного расслабления ЛЖ обычно оценивают по постоянной времени падения давления в ЛЖ в фазу изоволюмического расслабления (τ) – показателю, получаемому при зондировании левых камер сердца. В норме время $\tau < 55$ мс. У здоровых людей в покое расслабление занимает временной интервал, равный $3,5 \times \tau$, которого хватает, чтобы расслабление завершилось задолго до окончания периода наполнения. Однако во время физической нагрузки, когда из-за роста ЧСС укорачивается диастола, этого времени может не хватить, поэтому скорость расслабления должна значительно увеличиться (а время τ уменьшиться). При СНсФВ скорость расслабления ЛЖ во время физической нагрузки если и возрастает, то в меньшей степени, чем нужно [26, 27]. Из-за этого процесс расслабления не успевает завершиться к началу систолы, что приводит к росту внутрижелудочкового давления [27]. Недостаточное ускорение процесса расслабления также не позволяет полностью задействовать присасывающий эффект ЛЖ [19, 28] (рис. 4). Присасывающий эффект ЛЖ также зависит

от скорости раскручивания ЛЖ в раннюю диастолу. У больных СНсФВ степень и скорость раскручивания ЛЖ в покое снижены; при нагрузке эти нарушения усиливаются [28].

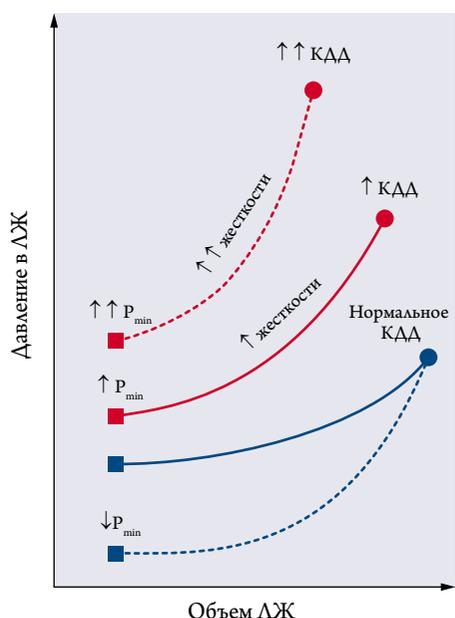
При СНсФВ диастолическая порция кривой давление-объем имеет более крутой наклон, чем в норме, уже в покое, при нагрузке же этот наклон становится еще круче, что явно свидетельствует о еще большем повышении жесткости ЛЖ в момент выполнения нагрузки (рис. 4) [26]. Считается, что это острое повышение жесткости ЛЖ связано с относительным «недофосфорилированием» молекул титина в момент нагрузки, в связи с чем, снижается их растяжимость и повышается остаточное напряжение кардиомиоцитов (Frassive). В качестве причин подобного указывают на снижение биодоступности оксида азота и нарушение внутриклеточной передачи сигналов через вторичный мессенджер циклический гуанилмонофосфат (цГМФ) [29].

Справедливости ради стоит отметить, что высокое давление наполнения ЛЖ, помимо того, что является основной причиной сердечной одышки, в то же время выполняет определенную компенсаторную роль, поскольку способствует нормальному наполнению неподатливого ЛЖ. При СНсФВ с помощью растущего давления наполнения удается поддержать нормальный резерв преднагрузки (способность ЛЖ увеличивать объем своего наполнения во время нагрузки), несмотря на имеющуюся диастолическую дисфункцию ЛЖ. Так, по степени увеличения КДО ЛЖ при нагрузке больные с СНсФВ не отличались [21] или даже превосходили [30] больных с бессимптомной АГ. Тем не менее у больных СНсФВ «нормальное» повышение преднагрузки ЛЖ не может трансформироваться в повышение ударного объема, из-за чего на каждую единицу повышения давления наполнения приходится суще-

ственно меньший прирост ударного объема, что указывает на неэффективность механизма Франка–Старлинга [31, 32]. В результате этого случается «фиксация» ударного объема при нагрузке, что нарушает поступление кислорода к работающим мышцам и заставляет больного раньше времени прекращать нагрузку. Не исключено, что с помощью высокого давления наполнения организм пытается компенсировать ослабление механизма Франка–Старлинга, дополнительно растягивая стенки ЛЖ и тем самым «заставляя» кардиомиоциты сокращаться еще сильнее.

У большинства больных СНсФВ повышение давления наполнения ЛЖ и соответствующие симптомы возникают лишь при нагрузке, что согласуется с тем фактом, что изолированное замедление расслабления, при котором давление наполнения ЛЖ в покое обычно нормальное, встречается гораздо чаще, чем псевдонормальный или рестриктивный типы наполнения ЛЖ, при которых давление наполнения повышено уже в покое. При нагрузке же давление наполнения при СНсФВ повышается всегда: и у тех, у кого оно уже было повышено в покое, и у тех, у кого оно в покое было нормальным (впрочем, здесь есть одно исключение, речь о котором пойдет ниже). Собственно, в этом и заключается гемодинамическая сущность СНсФВ, и если у больного нет повышения давления наполнения в покое или при нагрузке, то значит, у него нет и СН. Интересно, что у больных СНсФВ давление наполнения при нагрузке повышается очень быстро, обычно в течение первых двух минут, и так же быстро возвращается к исходному уровню после прекращения нагрузки (рис. 4) [33]. Столь быстротечный характер повышения давления наполнения объясняет тот факт, что многие больные СНсФВ имеют нормальный уровень мозгового натрийуретического гормона (МНГ), основным стимулом выработки которого

Рисунок 4. Ослабление диастолического резерва при нагрузке у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса



Кривая давление-объем: в норме при нагрузке происходит значительное ускорение процесса расслабления и усиление присасывающего эффекта левого желудочка (смещение голубого прямоугольника, отражающего минимальное давление в левом желудочке книзу), при этом жесткость левого желудочка в целом не меняется (наклон кривой давление-объем при нагрузке такой же, как и в покое), в результате чего конечно-диастолическое давление остается в пределах нормы. У больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса расслабление при нагрузке не только не ускоряется, но может еще больше замедляться, что приводит к повышению минимального давления. Параллельно этому увеличивается жесткость левого желудочка, о чем свидетельствуют увеличение наклона кривой давление-объем и смещение этой кривой вверх. В результате этого происходит значительное повышение конечно-диастолического давления (смещение красного кружка вверх).

- Норма (покой)
- Норма (нагрузка)
- СНсФВ (покой)
- СНсФВ (нагрузка)

КДД – конечно-диастолическое давление;
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса;
 P_{min} – минимальное давление в левом желудочке.

как раз и является высокое давление наполнения [13]. И именно быстротечность повышения давления наполнения делает малоэффективным «приложение» тех или иных терапевтических воздействий, поскольку сложно воздействовать на патологический субстрат, время существования которого исчисляется несколькими минутами – временем выполнения нагрузки.

Безусловно, лучшими средствами по контролю за давлением наполнения являются диуретики, но они наиболее востребованы тогда, когда давление наполнения повышено в покое, что имеет место у больных с декомпенсацией гемодинамики и у эволюционных больных с тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ. В этих случаях диуретики за счет эффективной разгрузки ЛП обеспечивают быстрое симптоматическое улучшение [34]. Разгрузить ЛП и тем самым снизить давление наполнения ЛЖ возможно и с помощью транскатетерного устройства по созданию шунта на уровне предсердий. Так, в испытании REDUCE LAP-HF имплантация подобного устройства больным СНсФВ сопровождалась снижением давления наполнения ЛЖ при нагрузке и повышением пикового VO_2 [35].

Поскольку у большинства больных СНсФВ давление наполнения в покое нормальное, то здесь в большей степени будут востребованы терапевтические вмешательства, способные улучшать диастолическую функцию и тем самым препятствовать повышению давления наполнения при нагрузке. К таковым можно отнести средства, повышающие активность внутриклеточной сигнальной оси гуанилатциклаза → цГМФ → протеинкиназа G (статины, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), сакубитрил/валсартан) и антифибротические препараты (антагонисты альдостерона, разрушители конечных продуктов гликирования). В отношении всех этих видов терапии имеются обнадеживающие доказательства их эффективности при СНсФВ. Так, в биопсийном исследовании в миокарде пациентов с СНсФВ, принимавших статины, отмечалось более низкое содержание нитротирозина (маркера активности окислительных процессов), более высокая активность протеинкиназы G, меньший размер кардиомиоцитов и более низкое среднее значение $F_{passive}$ по сравнению с больными СНсФВ, не принимавшими статины [36]. Считается, что ингибитор ФДЭ-5 сиденафил способен улучшать процессы расслабления за счет повышения скорости закачивания ионов Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум (через фосфорилирование регуляторного белка фосфоламбана) и более быстрого размыкания связей актин-миозин (через фосфорилирование тропонина I), что может восстанавливать присасывающий эффект ЛЖ. Кроме того, сиденафил снижает $F_{passive}$ за счет фосфорилирования молекул титина и повышения их растяжимости [37]. В долгосрочной перспективе можно рассчитывать и на реверсию гипертрофии ЛЖ под действием препарата. В нашем исследовании у больных с выраженной СНсФВ и пре- и посткапиллярной легочной гипертензией

сиденафил в дозе 75–150 мг/сут. снижал давление наполнения ЛЖ (соотношение E/e') в покое и на пике нагрузки, что было достигнуто за счет улучшения процессов расслабления (повышения скорости e') и реверсии гипертрофии (снижения индекса массы миокарда ЛЖ), а также сопровождалось улучшением переносимости нагрузки [38].

При СНсФВ активность оси цГМФ → протеинкиназа G снижается не только из-за малого поступления внутрь кардиомиоцитов оксида азота, но и в результате нарушения выработки миокардом МНГ. При концентрической гипертрофии ЛЖ, характерной для СНсФВ, влияние высокого давления наполнения на диастолическое напряжение (а именно оно является основным стимулом выработки МНГ) сводится на нет за счет утолщенных стенок ЛЖ и небольшого размера его полости. Снижению биодоступности МНГ способствует и ожирение, при котором ускоряется выведение из организма МНГ, из-за чего у многих тучных больных СНсФВ развивается синдром дефицита МНГ [39]. Ингибиторы неприлизина – фермента, ответственного за разрушение МНГ, повышают биодоступность МНГ и тем самым позволяют задействовать его антифибротические, антигипертрофические, противовоспалительные и диуретические свойства, столь важные при СНсФВ. В пилотном исследовании PARAMOUNT у больных с СНсФВ комбинированный препарат, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана, приводил к более выраженному уменьшению объема ЛП и снижению уровня МНГ по сравнению с монотерапией валсартаном [40]. В ФГБУ НМИЦК МЗ РФ начато пилотное исследование по оценке влияния сакубитрил/валсартана на переносимость нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у тучных больных с СНсФВ и выраженной гипертрофией ЛЖ, т.е. с синдромом дефицита МНГ.

На более продвинутых стадиях СНсФВ, когда давление наполнения ЛЖ повышено уже в покое, что обычно связано с выраженным фиброзом миокарда, можно использовать антагонисты альдостерона, которые за счет своего антифибротического действия улучшают переносимость нагрузки у больных СНсФВ [41, 42]. Уменьшить жесткость миокарда можно и за счет прямого воздействия на структуру коллагена, например, уменьшив число поперечных связей между отдельными волокнами коллагена с помощью разрушителя конечных продуктов гликирования препарата алагебриум. У пожилых больных с изолированной систолической АГ алагебриум уменьшал жесткость гипертрофированного ЛЖ и повышал растяжимость магистральных артерий [43].

Дисфункция левого предсердия (ослабление предсердной подкачки)

При СНсФВ присасывающий эффект ЛЖ значительно ослаблен и адекватное наполнение ЛЖ возможно лишь путем «проталкивания» крови со стороны ЛП (рис.2). У боль-

ных с СНсФВ и замедленным расслаблением ЛЖ в качестве проталкивающей силы выступает интенсивное сокращение ЛП (т.н. предсердная подкачка), благодаря чему в покое поддерживается нормальное давление наполнения ЛЖ. Однако поскольку резерв сокращения ЛП уже частично «израсходован» в покое, при нагрузке прирост его сокращения будет меньше, чем в норме. Кроме того, при нагрузке ЛЖ не успевает полностью расслабиться к началу систолы предсердий, поэтому ЛП вынуждено сокращаться против высокой посленагрузки, что препятствует его сокращению. Являясь тонкостенным образованием, ЛП не в состоянии сколь угодно долго противостоять перегрузке давлением – со временем его сократительная способность начинает снижаться. На этом этапе адекватное наполнение ЛЖ будет возможно лишь за счет повышения среднего давления в ЛП (рис. 2), что ознаменует собой переход больного в разряд СНсФВ – в условиях высокого давления в ЛП затрудняется отток крови от легких и возникает сердечная одышка. И если на начальных стадиях СНсФВ организм еще пытается с помощью максимальной активизации предсердной подкачки избежать чрезмерного повышения давления наполнения ЛЖ [44], то на более продвинутых стадиях СНсФВ резерв сокращения ЛП полностью истощается, и адекватное наполнение ЛЖ возможно лишь ценой роста давления в ЛП [45]. Сходный механизм повышения давления наполнения при нагрузке задействован и у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с той лишь разницей, что формирование дисфункции ЛП при ФП происходит сразу, в момент ее установления, причем эта дисфункция с самого начала приобретает наивысшую степень тяжести – в виде полного исчезновения предсердной подкачки, что с гемодинамической точки зрения роднит ФП с рестрикцией наполнения ЛЖ.

Важно, что в большинстве случаев СНсФВ дисфункция ЛП носит обратимый характер, а при снижении посленагрузки на ЛП (например, с помощью диуретиков) его сократимость быстро восстанавливается [46]. Однако при длительном повышении давления в ЛП велика вероятность его необратимой дисфункции; в этом случае гемодинамическая разгрузка сердца окажется не столь эффективной и будет сопряжена с высоким риском развития синдрома недостаточного наполнения ЛЖ. Необратимая дисфункция ЛП проявляется в виде диастолической дисфункции IV степени (т.н. необратимой рестрикции) и обычно сопряжена с «включением» реактивного легочного компонента и развитием правожелудочковой недостаточности [47].

Ослабление систолического резерва

Сохраненная ФВ у больных СН вовсе не означает наличия у них нормальной сократимости ЛЖ. ФВ сильно зависит от гемодинамической нагрузки, и ее конкретная величина в большей мере отражает степень сердечно-сосудистого сопряжения, нежели истинную сократимость. С помощью тонких методов оценки систолической функции те или иные нару-

шения сократимости ЛЖ обнаруживаются у большинства больных СНсФВ [28, 48, 49]. В состоянии покоя нарушения сократимости обычно незначительны, однако при нагрузке они существенно усиливаются [21, 28, 31, 32, 50, 51], что, возможно, и объясняет тот факт, почему эти, на первый взгляд, незначительные нарушения сократимости в покое ассоциируются с повышенной смертностью [49]. У больных СНсФВ ФВ при нагрузке возрастает в меньшей степени, чем нужно [21, 51]. Вообще повысить ФВ можно лишь двумя способами: или за счет увеличения КДО (преднагрузки), или за счет уменьшения КСО. Поскольку у больных СНсФВ резерв преднагрузки сохранен, отсутствие должного прироста ФВ во время нагрузки связано в первую очередь с неспособностью ЛЖ достигать минимальных значений своего КСО [30, 32, 51], т.е. с неспособностью увеличить свою сократимость. Причиной последнего являются посленагрузочное разобщение [21, 51, 52] и собственно нарушение сократимости отдельных кардиомиоцитов из-за уменьшения коронарного резерва [53], нарушений во внутриклеточном круговороте ионов Ca^{2+} [54], внутриклеточной передачи сигнала от β -адренорецепторов [55] и энергообеспечения миокарда [50, 56].

В результате ослабления систолического резерва происходит своеобразная «фиксация» ударного объема [57], что в сочетании с недостаточным ростом ЧСС приводит к снижению максимального сердечного выброса [32]. Поэтому чем хуже ЛЖ сокращается при нагрузке, тем хуже нагрузка переносится [57]. Ослабление систолического резерва негативно сказывается и на диастолической функции ЛЖ, поскольку недостаточное сжатие титиновых «пружин» во время систолы ослабляет их последующую эластическую отдачу [28, 32, 51, 55].

Ослабление хронотропного резерва и фибрилляция предсердий

Для нормальной переносимости нагрузки требуется не только увеличение ударного объема, но и значительное повышение ЧСС. Более того, повышение ЧСС играет более важную роль в обеспечении должного прироста сердечного выброса, нежели повышение ударного объема, поскольку при нагрузке ЧСС увеличивается на 300% от исходной величины, в то время как ударный объем всего лишь на 30% [11]. Поэтому недостаточное нарастание ЧСС (например, при приеме β -АБ) всегда сопровождается ухудшением переносимости нагрузки. В многочисленных исследованиях было показано, что хронотропный резерв значительно ослаблен у многих больных СНсФВ [16, 21, 32, 51, 57], что, по-видимому, связано со снижением чувствительности к адренергическим сигналам, нежели с уменьшением центральной адренергической импульсации, поскольку уровень катехоламинов в крови больных СНсФВ при нагрузке возрастает в той же степени, что и у лиц без СН [21]. Обнаружена связь между степенью

снижения хронотропного резерва и выраженностью эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [58], что позволяет объяснить хронотропную недостаточность с позиций современной концепции развития СНсФВ.

Помимо недостаточного прироста ЧСС, у больных СНсФВ пульс после нагрузки снижается медленнее обычного [21]. Темпы снижения ЧСС после нагрузки отражают баланс автономной нервной системы, и чем быстрее снижается ЧСС, тем лучше прогноз. Считается, что замедленное снижение ЧСС после нагрузки у больных СНсФВ является «внутренним» качеством этого заболевания и не связано с приемом β -АБ [57].

В недавнем мета-анализе было показано, что при СНсФВ наибольшее значение в ограничении переносимости нагрузки, помимо повышения давления наполнения ЛЖ, имеет как раз ослабление хронотропного резерва [59]. С учетом того, что резерв ЧСС сильно связан с пиковым VO_2 [16, 21, 51], его восстановление может значительно улучшить переносимость физической нагрузки при СНсФВ. В настоящее время проводится проспективное испытание RAPID-HF по тестированию частотно-адаптивной стимуляции предсердий у больных с СНсФВ и ослабленным хронотропным резервом (NCT02145351). Здесь следует сделать одно важное предостережение: слишком высокая ЧСС чревата уменьшением наполнения ЛЖ, особенно у больных с изолированным замедлением расслабления, поскольку у этих больных наполнение ЛЖ сильно зависит от продолжительности диастолы. В небольшом исследовании прием ингибитора if -каналов ивабрадина в течение 1 недели сопровождался значимым повышением пикового VO_2 у больных СНсФВ, что, по всей видимости, было связано с предотвращением с помощью препарата чрезмерного укорочения диастолического наполнения [60]. Однако в более длительном исследовании ивабрадин, напротив, ухудшал переносимость нагрузки, что объяснялось еще большим ослаблением исходно нарушенного хронотропного резерва [61].

Для нормальной переносимости нагрузки важнейшее значение имеет поддержание синусового ритма. Хотя больные с СНсФВ и ФП не отличаются от больных с синусовым ритмом по состоянию хронотропного резерва, они гораздо хуже переносят нагрузку [62], что, скорее всего, связано с полным отсутствием у них предсердной подкачки, из-за чего наполнение ЛЖ осуществляется исключительно за счет высокого среднего давления в ЛП. Во время нагрузки это давление становится еще выше, поскольку только так возможно поддержать адекватный прирост ударного объема. Помимо этого, ФП является независимым предиктором дисфункции ПЖ [63], что связано с обязательным наличием у больных с ФП высокого давления в ЛП [62] – основной причины «левосторонней» легочной гипертензии.

Повышение среднего давления в ЛП в покое и/или при нагрузке «запускает» структурно-функциональную

перестройку ЛП, что проявляется в виде его расширения и фиброза. Поэтому больные СНсФВ имеют высокий риск развития ФП, и, напротив, ФП ассоциируется с более частым развитием СНсФВ [64]. Показано, что у больных СНсФВ риск возникновения ФП можно уменьшить с помощью статинов [62], что свидетельствует в пользу высокого потенциала противовоспалительной стратегии при СНсФВ. Кроме того, больные с ФП и СНсФВ отлично отвечают на регулярные физические тренировки и на снижение веса [65]. Восстановление синусового ритма у этих больных, по-видимому, является наилучшей лечебной стратегией, при этом методом выбора является кардиоверсия, поскольку при СНсФВ катетерная абляция неэффективна [66].

Противовоспалительное лечение – универсальная стратегия по улучшению переносимости нагрузки при СНсФВ?

На сегодняшний день доказана связь большинства механизмов плохой переносимости нагрузки при СНсФВ с хроническим воспалением и системной эндотелиальной дисфункцией, что указывает на определенный терапевтический потенциал противовоспалительных средств у этих больных. В нескольких экспериментальных моделях СНсФВ были получены обнадеживающие данные по целому ряду противовоспалительных стратегий: антагонистов хемокинов, иммуномодуляторов, блокаторов рецепторов/антител к интерлейкину-1, модуляторов внеклеточного матрикса, пентраксинов, блокаторов внутриклеточной передачи провоспалительных сигналов [67]. Недавно в США была предпринята попытка применения блокатора рецепторов к интерлейкину-1 анакинры у больных с СНсФВ и повышенной концентрацией С-реактивного белка (исследование D-HART). В этом исследовании введение анакинры в течение 2 недель 12 больным сопровождалось достоверным увеличением пикового VO_2 [68]. В более продолжительном исследовании D-HART-2 с участием 31 больного введение анакинры в течение 12 недель хотя и привело к улучшению переносимости нагрузки, сопровождалось снижением уровня МНГ [69]. Одним из ранних событий в ходе развития воспаления в гипертрофированном миокарде является увеличение выработки эндотелиальными клетками и макрофагами миокарда моноцитарного хемотаксического белка-1. Как было показано в нескольких экспериментальных моделях с гипертрофией ЛЖ, подавление активности этого белка путем генных манипуляций [70] или иммунологически (посредством введения блокирующих антител) [71] предотвращало развитие фиброза миокарда и улучшало диастолическую функцию ЛЖ. В ФГБУ НМИЦК МЗ РФ запланировано проведение пилотного исследования по оценке влияния пептидного антагониста моноцитарного хемотаксического белка-1, отечественного препарата инграмона на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию у больных СНсФВ.



ЭЛИКВИС® – единственный НОАК, показавший превосходство над варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий по трём показателям:

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%**²

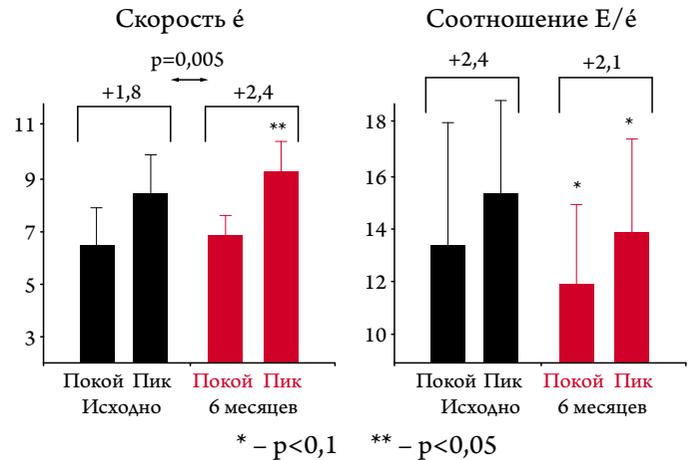
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®
Торговое название: Эликвис®; МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенное геморрагическое инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или яблоре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или яблоре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®. 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.

Определенным противовоспалительным потенциалом обладают статины. В экспериментальной модели с АГ повышение биодоступности оксида азота в кардиомиоцитах и фибробластах, связанное с приемом статинов, сопровождалось реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции ЛЖ [72]. В ряде небольших исследований, а также в одном регистре, использование статинов улучшало прогноз больных СНсФВ [73–75]. В нашем ретроспективном когортном исследовании 223 больных с компенсированным гипертоническим сердцем отсутствие приема статинов явилось независимым предиктором развития в последующем СНсФВ; прием же статинов ассоциировался с трехкратным снижением риска развития СНсФВ и двукратным снижением риска прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ [76]. Сейчас в ФГБУ НМИЦК МЗ РФ проводится клиническое исследование по оценке влияния статинов на переносимость нагрузки у больных СНсФВ, ранее статинов не получавших. Согласно предварительным данным прием статинов у этих больных сопровождался улучшением переносимости нагрузки и восстановлением диастолического резерва, что проявлялось в виде увели-

Рисунок 5. Влияние статинов на диастолический резерв у 52 больных СНсФВ (по данным диастолического стресс-теста с велоэргометрией в положении лежа)



чения степени прироста скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e') при проведении диастолического стресс-теста и снижения давления наполнения ЛЖ (соотношения E/e') как в покое, так и на высоте нагрузки (рис. 5, Овчинников А. Г., из неопубликованных данных).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA*. 2006;296(18):2209–16. DOI: 10.1001/jama.296.18.2209
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(9):507–15. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1994;89(4):1648–55. PMID: 8149532
- Popović ZB, Prasad A, Garcia MJ, Arbab-Zadeh A, Borowski A, Dijk E et al. Relationship among diastolic intraventricular pressure gradients, relaxation, and preload: impact of age and fitness. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(4):H1454–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00902.2005
- Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Fujimoto N, Palmer MD et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;303(3):H315–22. DOI: 10.1152/ajpheart.00142.2012
- Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ et al. Longitudinal Changes in Left Ventricular Stiffness: A Community-Based Study. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(5):944–52. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383
- Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F, Melenovsky V, Kane GC, Rodeheffer RJ et al. Impact of General and Central Adiposity on Ventricular-Arterial Aging in Women and Men. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):489–99. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.03.014
- Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1996;27(4):849–53. PMID: 8613259
- Rector TS, Carson PE, Anand IS, McMurray JJ, Zile MR, McKelvie RS et al. Assessment of Long-Term Effects of Irbesartan on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction as Measured by the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire in the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(2):217–25. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964221
- Zile MR, Kjellstrom B, Bennett T, Cho Y, Baicu CF, Aaron MF et al. Effects of Exercise on Left Ventricular Systolic and Diastolic Properties in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction Versus Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):508–16. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000216
- Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circulation Research*. 1986;58(2):281–91. PMID: 3948345
- Beck KC, Randolph LN, Bailey KR, Wood CM, Snyder EM, Johnson BD. Relationship between cardiac output and oxygen consumption during upright cycle exercise in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(5):1474–80. DOI: 10.1152/jappphysiol.00224.2006
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011;32(6):670–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Rowell LB. *Human cardiovascular control*. – New York: Oxford University Press; 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
- Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
- Brubaker PH, Joo K-C, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26(2):86–9. PMID: 16569976
- Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG, Willerson JT. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation*. 1980;62(3):528–34. PMID: 7398013
- Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Krayenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *British Heart Journal*. 1988;60(1):30–8. DOI: 10.1136/hrt.60.1.30
- Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circulation Research*. 1993;72(4):795–806. PMID: 8095187

20. Arai M, Matsui H, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation Research*. 1994;74(4):555–64. PMID: 8137493
21. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
22. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Édes I, Gavina C et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B Titin Isoform Raises Cardiomyocyte Resting Tension in Failing Human Myocardium. *Circulation Research*. 2009;104(6):780–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193326
23. Leite-Moreira AM, Almeida-Coelho J, Neves JS, Pires AL, Ferreira-Martins J, Castro-Ferreira R et al. Stretch-induced compliance: a novel adaptive biological mechanism following acute cardiac load. *Cardiovascular Research*. 2018;114(5):656–67. DOI: 10.1093/cvr/cvy026
24. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
25. Paulus WJ. Culprit Mechanism(s) for Exercise Intolerance in Heart Failure With Normal Ejection Fraction**Editorials published in the *Journal of the American College of Cardiology* reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):864–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.041
26. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011;97(12):964–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787
27. Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288(3):H1203–8. DOI: 10.1152/ajpheart.00681.2004
28. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.037
29. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075
30. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(3):265–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.055
31. Shibata S, Hastings JL, Prasad A, Fu Q, Bhella PS, Pacini E et al. Congestive heart failure with preserved ejection fraction is associated with severely impaired dynamic Starling mechanism. *Journal of Applied Physiology*. 2011;110(4):964–71. DOI: 10.1152/jappphysiol.00826.2010
32. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
33. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
34. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NSFW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(6):320–33]
35. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *The Lancet*. 2016;387(10025):1298–304. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00704-2
36. 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
37. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, Kruger M, Ohtani T, Ogut O et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility In Vivo. *Circulation*. 2011;124(25):2882–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.048520
38. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl 1):S67. DOI: 10.1002/ehf.1197
39. Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL et al. Cardiac Natriuretic Peptides, Obesity, and Insulin Resistance: Evidence from Two Community-Based Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3242–9. DOI: 10.1210/jc.2011-1182
40. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6
41. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263–75]
42. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(17):1823–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.763
43. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001;104(13):1464–70. PMID: 11571237
44. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Ahmed I, Leyva F, Patel K et al. Increased Atrial Contribution to Left Ventricular Filling Compensates for Impaired Early Filling During Exercise in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(10):890–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.06.440
45. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96(13):1017–23. DOI: 10.1136/hrt.2009.189118
46. Azizova A.G., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Comparative study of Torasemide vs. Furosemide effects on clinical status and diastolic function of the left ventricle in patients with compensated heart failure and high ventricular filling pressure. *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12(6):326–32. [Russian: Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(6):326–32]

47. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
48. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):447–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
49. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884
50. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):402–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.012
51. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
52. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):796–802. PMID: 11527636
53. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625
54. Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. Systolic versus diastolic determinants. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1893–906. PMID: 8403335
55. Ohara T, Niebel CL, Stewart KC, Charonko JJ, Pu M, Vlachos PP et al. Loss of Adrenergic Augmentation of Diastolic Intra-LV Pressure Difference in Patients With Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(9):861–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.05.013
56. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG. Altered Creatine Kinase Adenosine Triphosphate Kinetics in Failing Hypertrophied Human Myocardium. *Circulation*. 2006;114(11):1151–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613646
57. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D et al. Impaired Heart Rate Recovery and Chronotropic Incompetence in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):29–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720
58. Huang P-H. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart*. 2006;92(5):609–14. DOI: 10.1136/hrt.2005.064147
59. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD et al. Relative Impairments in Hemodynamic Exercise Reserve Parameters in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(2):117–26. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.10.014
60. Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If-Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1330–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.043
61. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, Yavari A, Rudd A, Singh S et al. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;132(18):1719–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017119
62. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation*. 2013;128(10):1085–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475
63. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
64. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
65. Elliott AD, Mahajan R, Pathak RK, Lau DH, Sanders P. Exercise Training and Atrial Fibrillation: Further Evidence for the Importance of Lifestyle Change. *Circulation*. 2016;133(5):457–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020800
66. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sugano A, Atsumi A, Yamamoto M et al. Efficacy, Safety, and Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(20):1857–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.020
67. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014;19(5):681–94. DOI: 10.1007/s10741-013-9405-8
68. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, McNair Canada J, Oddi C, Abouzaki NA et al. Effects of Interleukin-1 Blockade With Anakinra on Aerobic Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction (from the D-HART Pilot Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):321–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.047
69. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results From DHART2. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(8):e005036. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
70. Haudek SB, Cheng J, Du J, Wang Y, Hermosillo-Rodriguez J, Trial J et al. Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;49(3):499–507. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.005
71. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K et al. Hypertensive Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction: Another Model of Inflammation? *Hypertension*. 2004;43(4):739–45. DOI: 10.1161/01.HYP.0000118584.33350.7d
72. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(4):415–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.009
73. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. 2005;112(3):357–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519876
74. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Miura M, Takada T, Tadaki S et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):574–82. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0865
75. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlström U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(5):862–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143
76. Ovchinnikov A.G., Ojereyeva M.V., Ageev F.T. Hypertensive left ventricular hypertrophy is a risk factor for the development of a HFPEF but not a depressed left ventricular ejection fraction within eight years. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(S1):328